

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

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

4. INTRODUCCION

En esta introducción pretendemos dar una visión somera de algunos aspectos generales acerca del cáncer de próstata que pueden resultar interesantes para entender e interpretar la hipótesis de trabajo, los resultados obtenidos y la discusión de los mismos. En algunos casos daremos una revisión amplia de los conceptos, como por ejemplo en lo relativo a la importancia de la dosimetría post-implante en braquiterapia con semillas permanentes. Sin embargo, otros aspectos como la etiología y la epidemiología del cáncer prostático serán tratados de forma más rápida. En conjunto se pretende dar una visión de conjunto del problema del cáncer prostático y unos elementos que ayuden a la lectura del resto de esta tesis.

4.1 EL CANCER DE PROSTATA

4.1.1 Anatomía de la próstata

El conocimiento de la anatomía es esencial antes de utilizar cualquier arma terapéutica en el tratamiento local del cáncer. Por ello el conocimiento de la anatomía prostática es pertinente como antecedente a la presentación de los resultados clínicos de un tratamiento local como la braquiterapia prostática con semillas permanentes (figura 4.1). Ello nos servirá para conocer los aspectos generales de la aplicación de nuestra técnica y para identificar sus puntos críticos. En la figura 4.2 se muestra la relación anatómica de la próstata con sus órganos vecinos, fundamentalmente vejiga, recto y vesículas seminales, y con el resto de órganos retroperitoneales de la pelvis masculina (1). En la figura 4.3 se muestra un corte coronal en el que se aprecian las relaciones con el suelo pélvico y el esfínter urinario (1).

Desde el principio del siglo XX se comenzaron a esbozar los modelos anatómicos de la glándula prostática en el hombre (2). En 1954 el urólogo catalán Gil Vernet basado en estudios histológicos de fetos, niños y adultos describe tres zonas glandulares: craneal y caudal, separadas por una zona intermedia.

El modelo anatómico comúnmente aceptado en la actualidad fue descrito en 1968 por McNeal, anatomopatólogo de la Universidad de Stanford, en Palo Alto (California), quien describiría las zonas anatomotopográficas prostáticas, teniendo como referencia la uretra

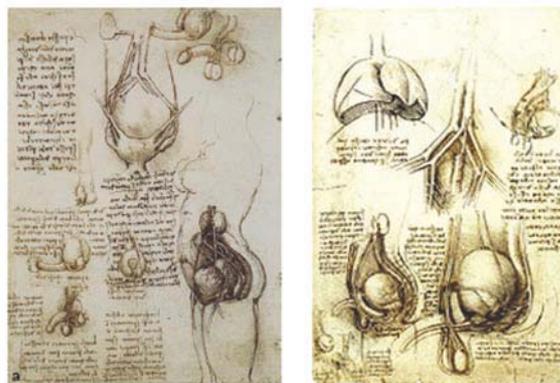


Figura 4.1 La mayoría de los textos médicos en la época de Leonardo eran puramente descriptivos, sin ilustraciones detalladas. Leonardo tenía un proyecto concreto para realizar un atlas anatómico que finalmente no consiguió terminar. Sin embargo, algunos de sus dibujos han perdurado y aquí mostramos ilustraciones del tracto genitourinario recogidos en los manuscritos de Windsor y de Weimar. Tomado de Schultheiss D, et al. The Weimar anatomical sheet of Leonardo da Vinci (1452-1519): an illustration of the genitourinary tract. BJU International 1999; 84: 595

y los conductos eyaculadores (3). El modelo considera 3 zonas glandulares en la próstata: periférica, central y de transición, y una zona no glandular o estroma fibromuscular localizado anteriormente. La importancia de éste modelo anatómico prostático fue su completa compenetración y correspondencia con la práctica de la ecografía prostática endorrectal, lo que permitió un gran avance en el estudio de los problemas prostáticos.

La zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, y se fusiona con el estroma fibromuscular anterior, constituyendo un 70% del tejido glandular prostático. La zona central constituye aproximadamente el 25% del tejido glandular de la próstata. Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorren toda la zona central y desembocan en el verumontánum. La zona de transición constituye aproximadamente el 5% del tejido glandular prostático y está formada por un lóbulo en cada lado de la uretra proximal. Es la responsable de que se desarrolle la hipertrofia benigna prostática. La función principal del tejido glandular es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente por una glicoproteína (antígeno específico prostático), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata. En su porción cefálica se fusiona con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo. En la figura 4.4 se muestra una representación de la estructura descrita (4).

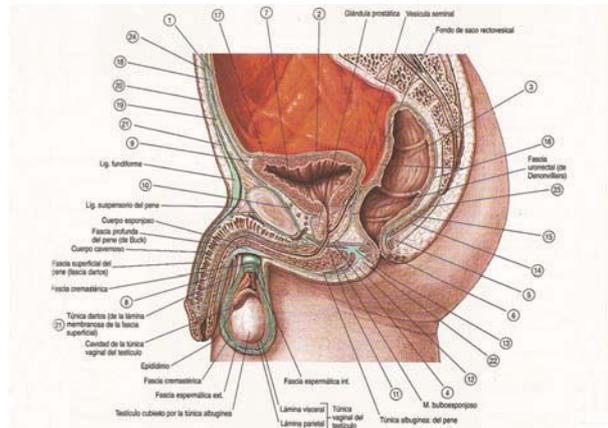


Figura 4.2 Lámina mostrando un corte sagital a nivel de la próstata, donde se ve la relación de la misma con el resto de órganos, especialmente uretra, vejiga y recto. Tomado de Olson TR. ADAM Atlas de anatomía humana. Masson. Barcelona 1997.

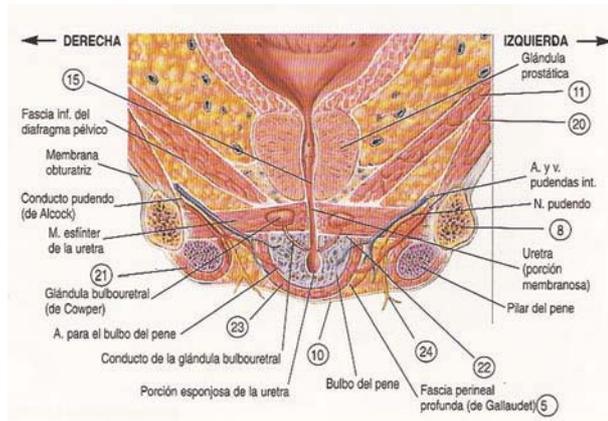


Figura 4.3 Lámina mostrando un corte coronal a nivel de la próstata, donde se puede ver la relación de la misma con el resto de órganos y con el suelo pélvico y el esfínter urinario externo. Tomado de Olson TR. ADAM Atlas de anatomía humana. Masson. Barcelona 1997.

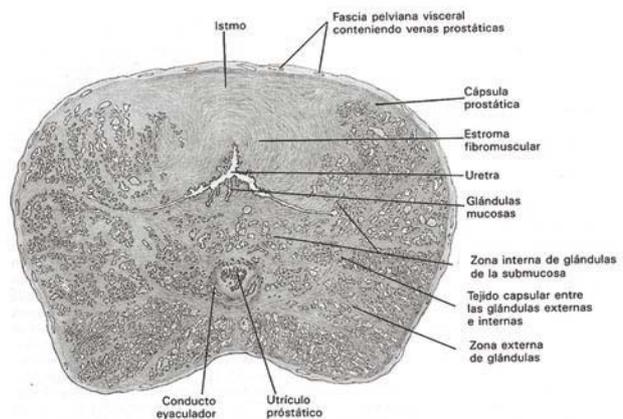


Figura 4.4 Lámina mostrando un corte histológico transversal a nivel de la próstata, donde se ven las tres zonas histológicas que la componen (zona periférica glandular, zona central y zona de transición). Tomado de Williams PL, Warwick R. Gray anatomía. Salvat. Barcelona 1985.

La cápsula prostática es un concepto interesante para la braquiterapia por las implicaciones que tiene sobre la técnica. La cápsula es en realidad una pseudo-cápsula constituida por una condensación del estroma fibromuscular. Esta pseudo-cápsula es inexistente a nivel del ápex, difícil de precisar en la base prostática e inseparable de la porción glandular de la próstata. Su espesor varía entre 0.5-2 mm. A la altura del ápex prostático, donde no existe cápsula, aparece un área anatómicamente más débil denominada área trapezoidal, cuyo límite anterior es la uretra membranosa, el posterior es la pared rectal, proximalmente, la zona periférica del ápex y distalmente el músculo rectouretral.

4.1.2 El cáncer de próstata

Características generales del cáncer de próstata

Existen muchos aspectos desconocidos del cáncer de próstata: los factores predisponentes y sus causas, los factores que determinan de su agresividad, los factores que facilitarían la invasión capsular y el desarrollo de metástasis. A pesar de ello se conocen muchos detalles de la historia natural de este tumor en algunos estadios, a partir de las series de manejo conservador (“watchful waiting”). Así, se sabe que los tumores bien diferenciados, órgano-confinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz ni de un tratamiento especialmente agresivo (5, 6).

El cáncer de próstata es edad-dependiente: raramente se diagnostica en hombres de menos de 40 años, pero su incidencia aumenta a partir de los 50 años. De las series procedentes de autopsias, se sabe que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (7).

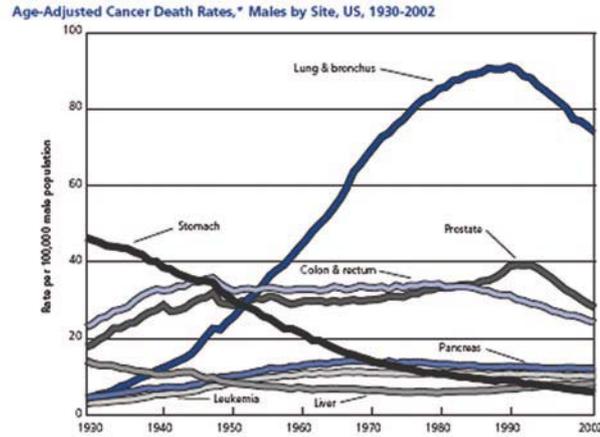
El cáncer de próstata se origina en el 70% de los casos en la zona periférica, entre el 15-20% en la zona transicional y entre el 5 y el 10% en la zona central. Es multicéntrico en aproximadamente en el 70% de los casos.

Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en el varón. En EE.UU es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón (figura 4.5) y, en España, la tercera después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal (figura 4.6).

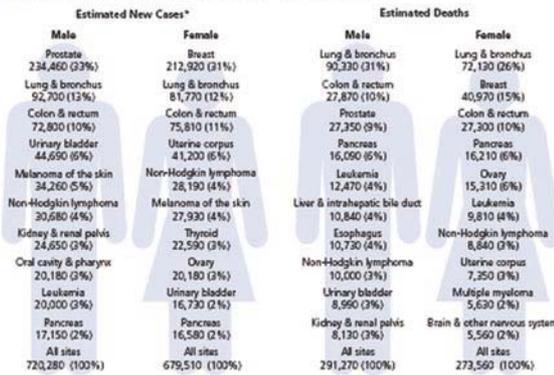
La incidencia es variable en los distintos países, siendo mayor en países con un desarrollo socioeconómico mayor (figura 4.7). La incidencia en España es de 21 nuevos casos por año y 100000 varones. Más del 65% de los casos son diagnosticados en hombres mayores de 65 años, pero según una estimación realizada por la Asociación Española de Urología, un millón y medio de hombres con edades comprendidas entre 50 y 75 años constituyen un grupo de riesgo. La determinación en sangre del Antígeno prostático específico (PSA) en la analítica de rutina en hombres mayores de 50 años y la mayor sensibilización con el problema del cáncer prostático que hace que cada vez más hombres realicen revisiones urológicas periódicas, están aumentando el número de diagnósticos de cáncer prostático en fases precoces de su evolución.

El cáncer de próstata se diagnostica cada vez más en estadios precoces, lo que abre



*Per 100,000, age-adjusted to the 2000 US standard population.
 Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung and bronchus, and colon and rectum are affected by these coding changes.
 Source: US Mortality Public Use Data: Years 1960 to 2002, US Mortality Volumes 1930 to 1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2006 Estimates



*Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.
 Note: Percentages may not total 100% due to rounding.

Figura 4.5 Se muestra la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata en EEUU. Tomado de American Cancer Society, Cancer facts and figures 2006. © American Cancer Society

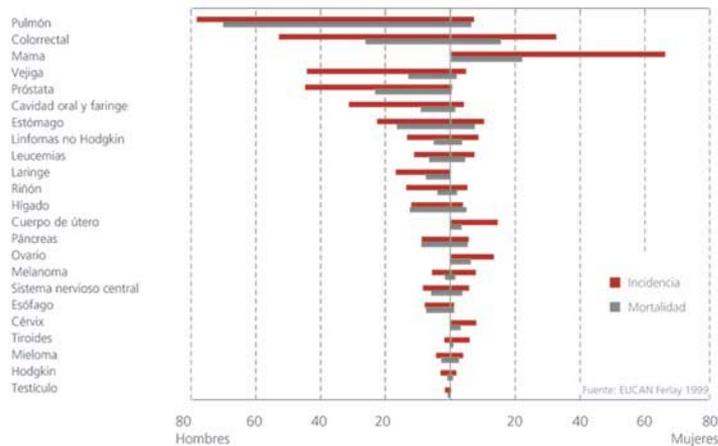


Figura 4.6 Se muestra la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata en España en el año 1999. Fuente: EUCAN Ferlay 1999

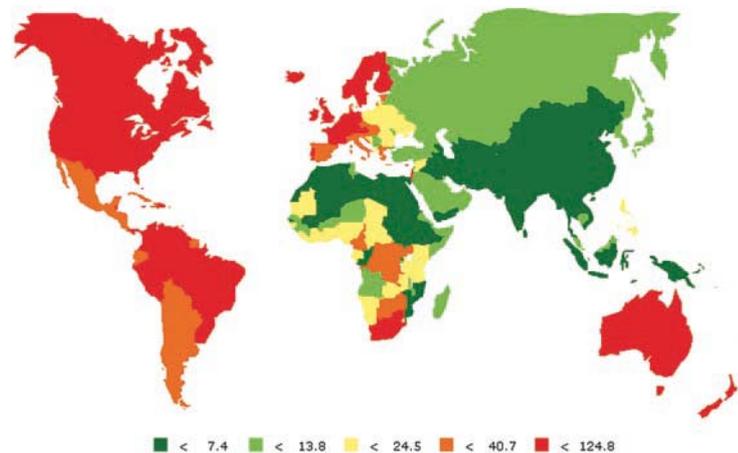


Figura 4.7 Se muestra la incidencia del cáncer de próstata en el mundo en el año 2002.
Fuente: GLOBOCAN 2002, IARC

la puerta a la posibilidad de tratamientos curativos. Según la Sociedad Americana del Cáncer (Cancer Facts & Figures, 2003), el 85% de todos los tumores prostáticos se diagnostican en estadios precoces y la tasa de supervivencia es del 79% y 57% a 10 y 15 años respectivamente (http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp).

Etiología y factores de riesgo

No se conocen las causas directas responsables del cáncer de próstata. Algunos factores o situaciones condicionan un mayor riesgo para desarrollar esta enfermedad: edad avanzada, vivir en países occidentales, pertenecer a la raza afro-americana o tener antecedentes familiares de cáncer prostático son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático (8).

∴ La prevalencia del cáncer prostático (en forma clínica o sub-clínica) aumenta con la edad. Menos de 1 % de casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años. Sin embargo, entre el 30% y el 40% de los hombres entre 50 y 70 y años y el 70% de los hombres mayores de 70 años presentarán un diagnóstico histológico bien sea consecuencia de cribaje por PSA, por la aparición de sintomatología o como epifenómeno en series de necropsias (9, 7).

∴ El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente como se ha visto en modelos animales y en humanos castrados antes de la pubertad, donde su incidencia es muy baja. Distintos estudios han demostrado esta dependencia, estableciendo una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático (10), por un mecanismo que promueve la proliferación celular e inhibe la apoptosis (11). Las estrategias de quimioprevención centradas en las vías de regulación hormonal del epitelio prostático (por ejemplo, inhibición de la 5-alfa-reductasa con finasteride) han mostrado resultados positivos en ensayos clínicos randomizados (12).

∴ La raza juega un papel en el desarrollo del cáncer de próstata. Los varones afro-americanos presentan una incidencia más alta de cáncer prostático que los caucásicos que viven en el mismo entorno. Las diferencias hormonales podrían explicar este hecho, ya que los hombres afroamericanos presentan niveles de testosterona en

sangre más altos que los blancos (13). Otros mecanismos propuestos serían las diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar otras diferencias raciales (baja incidencia entre los varones japoneses) (14). Sin embargo los ensayos randomizados que han controlado la raza como covariable no han sido capaces de establecer relaciones significativas entre la raza y el pronóstico del tumor. Asimismo una reciente revisión de 1989 del “Patterns of care” para el cáncer de próstata tampoco ha mostrado diferencias raciales (15, 16).

∴ La hipertrofia benigna de próstata (HBP) siempre se sitúa en la lista de causas potenciales del cáncer de próstata. La HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, y la existencia de síntomas urinarios comunes. Sin embargo lo más probable es que la HBP no sea un precursor del cáncer prostático. En primer lugar existen diferencias en cuanto a su ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata mientras que la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional. Por otra parte, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación glandular propia del cáncer de próstata.

∴ La neoplasia intraepitelial prostática (PIN, “prostatic intraepithelial neoplasia”) agrupa una serie de entidades que se definen por la proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Se caracteriza por un espectro de rasgos de atipia citológica (desde cambios mínimos hasta adenocarcinoma franco). En 1965 McNeal sugirió la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron los criterios diagnósticos para su reconocimiento (17).

El PIN se divide en tres grados en función de la severidad de los cambios citoarquitecturales (estratificación celular, aumento del tamaño nuclear, cambio en el patrón cromatínico, pleomorfismo y aparición de nucleolo). Estos tres grados suelen agruparse básicamente en dos niveles: PIN de bajo grado (incluye PIN 1 y PIN 2) y PIN de alto grado (PIN 3). En el PIN de bajo grado el núcleo de las células está aumentado de tamaño, tiene una cromatina normal o ligeramente aumentada y posee un nucleolo pequeño o poco visible. El PIN de alto grado se caracteriza por un núcleo grande de tamaño uniforme con aumento del contenido de cromatina, que se distribuye de forma irregular y un nucleolo prominente similar al de las células del carcinoma. La capa basal está intacta o raramente interrumpida en el PIN de bajo grado, pero esta frecuentemente interrumpida en el PIN de alto grado. En función de la arquitectura celular se han descrito 4 patrones que frecuentemente coexisten: plano, nodular, micropapilar y cribiforme.

Muy probablemente, el PIN de alto grado es el precursor de algunas formas de carcinoma prostático y por este motivo algunos autores lo han considerado como un carcinoma “in situ”. Sin embargo no se ha podido demostrar la aparición de carcinoma infiltrante en el mismo lugar que la lesión “in situ” precursora. Sólo el PIN de alto grado con patrón cribiforme, extenso o irregular podría diagnosticarse como “carcinoma intraductal” (18). Como promedio, un 2-16% de las biopsias prostáticas por aguja presentan PIN de alto grado y de ellas, un 50% se transformarán en carcinoma ulteriormente.

∴ Factores genéticos: El cáncer de próstata es muy heterogéneo en cuanto a su

histología y evolución clínica. Este comportamiento vendría dado por diferencias en las redes de expresión proteica. El conocimiento pre-terapéutico de dichas redes de expresión es interesante ya que podrían determinarse factores que explicaran la causa, desarrollo, progresión y la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata, pudiéndose, en último término identificar marcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento (8).

∴ El cáncer de próstata hereditario (19) es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones: agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar, existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o materna del afectado o existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Entre un 5-10% de los casos de cáncer de próstata serían hereditarios. De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico. Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (20, 21, 22), aunque algunos autores han señalado resultados contradictorios (23, 24). En cualquier caso el CPH se asocia con mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata ya que al ser el diagnóstico en edades más tempranas los pacientes con tienen más años de vida potenciales.

∴ Otros factores: algunos autores han asociado una mayor actividad sexual y su precocidad, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, sugiriendo la implicación de una infección viral en la patogénesis. Otros autores han sugerido que los pacientes vasectomizados presentarían mayor riesgo de presentar cáncer prostático.

La historia de prostatitis se ha relacionado a veces con una mayor incidencia de cáncer de próstata, aunque no existen datos concluyentes al respecto (25). Las ETS (sífilis y gonorrea) también se han asociado en ocasiones con un aumento del riesgo de cáncer de próstata (26).

La obesidad parece tener una relación con el riesgo de morir de cáncer (27, 28). El exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos grasos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes de origen periférico, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático. Sin embargo se desconocen los factores dietéticos de riesgo o de protección del cáncer de próstata.

El papel del tabaco en el desarrollo del cáncer de próstata es controvertido. La mayoría de estudios casos-contrroles no han conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (29), pero algunos estudios prospectivos sí han encontrado una asociación significativa (30, 31).

La exposición al cadmio se ha asociado a un incremento del riesgo del cáncer de próstata. El cadmio antagoniza al zinc, que es un oligoelemento esencial en la reparación del ADN. La concentración de zinc prostático disminuye en casos de cáncer de próstata y en las prostatitis (32).

Histopatología del cáncer de próstata: el sistema de Gleason

El sistema de gradación de Gleason es un sistema para la clasificación histopatológica del grado de malignidad del adenocarcinoma prostático. Se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma utilizando en el microscopio objetivos de pequeño aumento. Este sistema de gradación fue desarrollado por Gleason conjuntamente con el Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group (33). La figura 4.8 muestra el diagrama original de Gleason para definir los grados. Para establecer el grado de Gleason de una biopsia o de una pieza quirúrgica se valoran separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes. El patrón primario es aquel que representa el mayor porcentaje en la muestra y el secundario el que le sigue en frecuencia. Se asigna un valor a cada uno de ellos de 1 (bien diferenciado) a 5 (poco diferenciado). El grado total o Gleason combinado se expresa como la suma de los dos componentes. El grado más bajo sería 1+1 y el más alto 5+5.

∴ Las características morfológicas para cada grado serían las que siguen a continuación: Grado 1, glándulas uniformes, únicas y adosadas entre sí con muy escasa cantidad de estroma entre ellas. Grado 2: glándulas relativamente uniformes, únicas de disposición más laxa y con mayor cantidad de estroma entre ellas. Grado 3: glándulas muy variables, de disposición irregular y límite está mal definido (3a) o bien glándulas diminutas o pequeños grupos celulares (3b) o masas circunscritas de epitelio papilar o cribiforme (3c). Grado 4: masas infiltrantes de epitelio glandular fusionado (4a) o con presencia de células claras (4b). Por último para el grado 5 también se distinguen 2 formas microscópicas: comedocarcinoma (5a) y tumor anaplásico con mínima formación de vacuolas para poder establecer su carácter glandular (5b). Las características descritas se muestran en la figura 4.9.

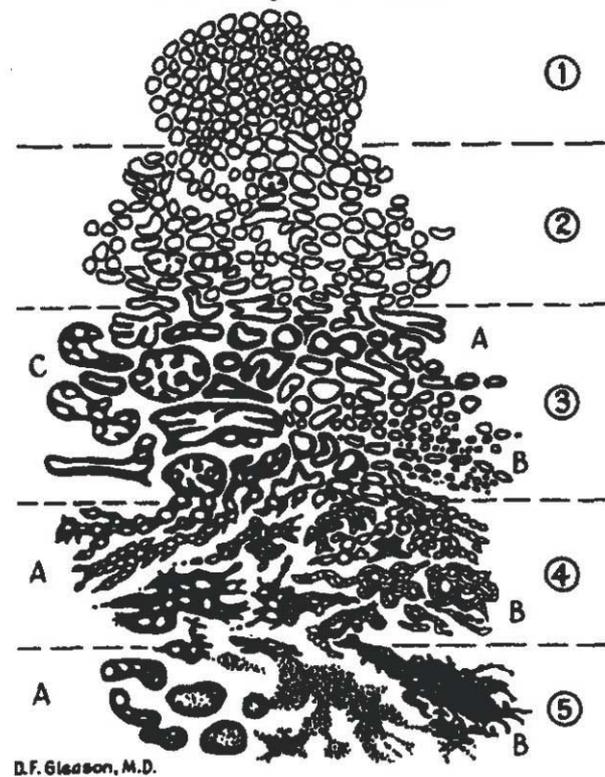
**PROSTATIC ADENOCARCINOMA
(Histologic Grades)**

Figura 4.8 Diagrama original de Gleason mostrando esquemáticamente el sistema de clasificación histológica del adenocarcinoma prostático. Tomado de Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.) Urologic Pathology: The Prostate. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171-198.

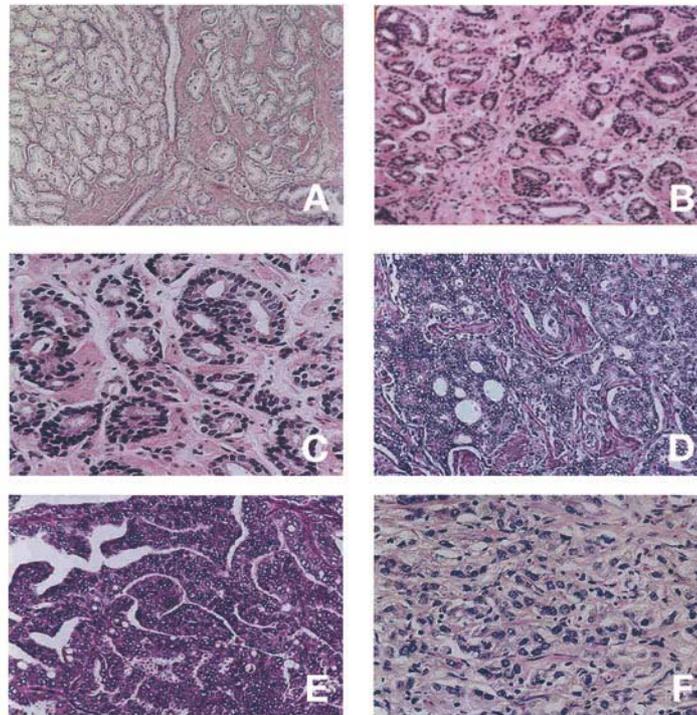


Figura 4.9 Microfotografías mostrando las características morfológicas de los grados de Gleason. Panel A corresponde al grado 1. Panel B, grado 2. Panel C y D, grado 3. Panel E, grado 4. Panel F, grado 5

∴ El sistema de Gleason es una herramienta muy potente en el diagnóstico y manejo terapéutico del cáncer de próstata, por sus connotaciones pronósticas. Sin embargo su fiabilidad puede verse alterada por diversos factores (34): en primer lugar la experiencia del patólogo. La concordancia interobservador es alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos alcanzando un 70% en el agrupamiento por grados: [2-4], [5-6], [7] y [8-10]. En el caso de patólogos generales esta concordancia disminuye y existe una tendencia a asignar un grado Gleason menor (35). En segundo lugar la interpretación del GS depende del tamaño de la muestra analizada (número de cilindros, tamaño de los mismos, y porcentaje de afectación). Por último, la terapia hormonal previa a la biopsia produce unos cambios morfológicos en las glándulas del adenocarcinoma que pueden alterar su interpretación (condicionando por lo general un aumento en la gradación).

En el caso de la radioterapia (y de la braquiterapia prostática en particular) la valoración del grado de Gleason tiene especial importancia por dos razones: en primer lugar existen series que describen una discrepancia entre el GS bióptico y el GS definitivo de la pieza de prostatectomía, y en segundo lugar la fiabilidad del GS bióptico depende de un adecuado “mapping” de la próstata por parte del operador que realiza la toma de la misma. Hay que considerar que dentro del tejido neoplásico coexisten zonas con distinto grado de diferenciación, por lo que la suma de los dos componentes depende de la representatividad del material obtenido. En la figura 4.10 se representa esto último mediante un mapa de colores. Cada color representa un área con un patrón de Gleason predominante. Dependiendo del número de punciones y de su trayectoria las muestras contendrán material con un grado u otro, por lo que la suma podrá tener resultados variables. El número óptimo de punciones necesarias para obtener representatividad suficiente del tumor no está claramente definido aunque el procedimiento standard consiste en tomar al menos 6 cilindros.

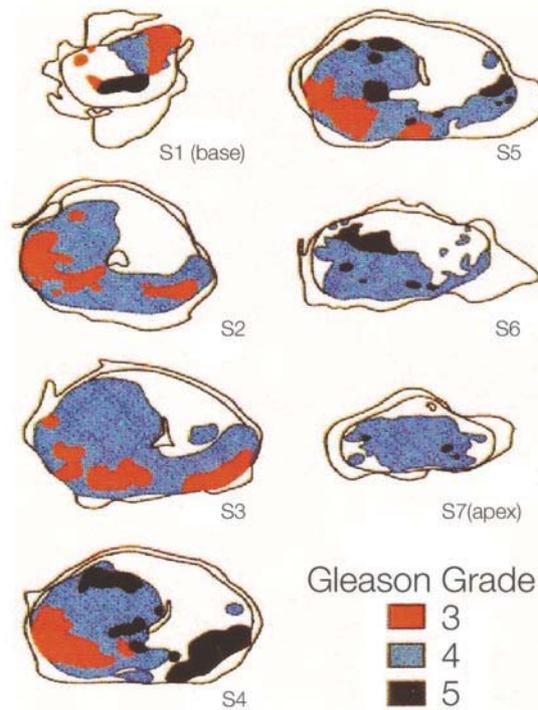


Figura 4.10. Esquema que muestra el concepto de multifocalidad. El grado definitivo de Gleason depende de la representación de cada zona en la aguja de la biopsia. Elaboración propia.

Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata

A. Diagnóstico del cáncer de próstata

∴. **Sintomatología clínica:** las alteraciones miccionales son los síntomas más frecuentes en forma de un cuadro conocido como síndrome prostático. El crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical o de la uretra prostática. Los síntomas más frecuentes son los síntomas de vaciado u obstructivos (chorro miccional fino, retardo en el inicio de la micción, empleo de la prensa abdominal, chorro intermitente, vaciado vesical incompleto y goteo terminal) y los síntomas de llenado o irritativos (polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia urinaria y dolor hipogástrico). Otros síntomas acompañantes que se pueden presentar son: disfunción eréctil, hematuria, dolor, síndrome tóxico y síntomas de enfermedad diseminada.

∴. **Tacto rectal (TR):** el tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata. Está muy influenciado por la experiencia del clínico y el nivel de sospecha. A esta prueba se le atribuye baja sensibilidad y alta especificidad, con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata. La determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, pudiendo llevar a un infraestadificación en 30-60% de los casos si se utiliza como única forma de estadificación (36). La sensibilidad del TR para predecir la

enfermedad órgano-confinada es sólo del 50% en todos los grupos (37) y menor en pacientes con niveles de PSA bajos (38, 39).

•. Antígeno prostático específico (PSA): el PSA es una glicoproteína producida exclusivamente por el tejido glandular prostático. Se puede cuantificar fácilmente en suero y debido a su alta sensibilidad se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata (40). A diferencia del TR y de la ecografía transrectal, el PSA constituye una prueba cuantitativa, reproducible, tolerada por el paciente y barata. El rango de normalidad aceptado oscila entre 0-4 ng/ml. Sin embargo, el PSA es una prueba poco específica ya que en el 25-50% de los pacientes con hipertrofia prostática benigna, la concentración de PSA es > 4 ng/ml (41) y supera los 10 ng/ml en un 10% de los casos (42).

El porcentaje de PSA libre (PSAL) en el cáncer de próstata es menor que en controles sanos o en varones con HBP. Además la presencia de procesos infecciosos a nivel génito-urinario o la retención aguda de orina no modifican el valor de PSA libre aunque pueden modificar el PSA total (PSAT). Por ello la medida del ratio de [PSAL / PSAT] puede ser útil para aumentar la especificidad de la medida del PSA total, especialmente en pacientes con PSA total entre 4-10 ng/ml. Es necesario definir el nivel de corte del ratio [PSAL / PSAT] más adecuado para indicar la realización de una biopsia prostática en función de la sensibilidad del PSA y de la biopsia prostática en cada institución.

La densidad de PSA (DPSA) corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático. Se ha sugerido como punto de corte el valor de 0.15, indicándose la biopsia en pacientes con TR negativo y PSA entre 4-10 ng/ml que lo superan. Algunos autores han propuesto la densidad de PSA de la zona de transición (DPSA-ZT), debido a que esta es la zona donde se origina la hipertrofia benigna de próstata, asignando un punto de corte de 0.35 (43). Un estudio randomizado muestra que la utilización de la DPSA-ZT con un punto de corte de 0.17 sería equivalente a la utilización de la DPSA con un valor de corte de 0.1.

•. La ecografía transrectal constituye un excelente método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida múltiple aleatoria y de las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial ya que un 30-57% de las lesiones hipoecoicas sospechosas resultan benignas. La sensibilidad de la ecografía transrectal para el diagnóstico del cáncer de próstata es del 70-92% con una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata.

B. Estadificación del cáncer de próstata

•. Clasificación de Whitmore-Jewett:

El sistema de Whitmore-Jewett (a veces conocido como sistema de Jewett) fue un sistema de clasificación que fue muy popular hace varias décadas pero que en la actualidad se encuentra prácticamente abandonado. Fue creado en 1975 por la asociación americana de urología (AUA) y clasifica la enfermedad en 4 estadios (A, B, C, D). Posteriormente fue modificada por la AJCC y por la UICC para incluir las sub-categorías que presentamos a continuación.

Estadio A: tumor no palpable, diagnosticado en el estudio histológico del tejido de adenomectomía o de una RTU. (A1: el tumor ocupa $< 5\%$ del tejido extirpado, A2: el

tumor ocupa > 5% del tejido extirpado).

Estadio B: tumor intracapsular palpable (B1: el tumor afecta un lóbulo prostático, B2: el tumor afecta los dos lóbulos prostáticos).

Estadio C: tumor con afectación extracapsular. (C1: afectación extracapsular unilateral, C2: afectación extracapsular bilateral)

Estadio D: tumor con diseminación a distancia (D1: diseminación ganglionar, D2: diseminación a distancia).

•• Clasificación clínica (UICC 1997):

El sistema TNM fue desarrollado en la década de 1940 en París (Instituto Gustave Roussy) por el Dr Pierre Denoix e introducido en la práctica clínica internacional en 1958 por la Unión Internacional Contra el Cáncer ("Union Internationale Contre le Cancer", UICC). Paralelamente, la AJCC ("American Joint Committee on Cancer"), que nació en 1959 se ocupó de establecer sistemas de clasificación basados en el sistema TNM.

La estadificación del cáncer de próstata ha sufrido una serie de modificaciones durante la década de 1990. Esto ha hecho que el sistema de clasificación aplicado en nuestro trabajo, referido a la clasificación UICC 1997 (UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 5th edition), sea anterior al sistema comúnmente aplicado en la actualidad, publicado en 2002 (UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edition), que por otra parte es similar a la del sistema de 1987 (UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 4th edition). A continuación presentaremos la clasificación de la UICC 1997 (44) y concluiremos con las diferencias más significativas entre esta clasificación y la clasificación actual de 2002.

Los procedimientos para valorar las categorías T, N y M son los siguientes: para las categorías T, exploración física, técnicas de imagen, bioquímicos. Para las categorías N, exploración física y técnicas de imagen. Para las categorías M, exploración física, técnicas de imagen, tests bioquímicos, endoscopia y biopsia.

T -Tumor primario

Tx: no se puede evaluar el tumor primario

T0: no existen signos de tumor primario.

Tumor no evidente clínicamente, no palpable y no visible por técnicas de imagen.

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado mediante punción bióptica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).

Tumor limitado a la próstata.

T2a: Tumor que afecta a un lóbulo.

T2b: Tumor que afecta a los dos lóbulos.

Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
 T3b: Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica: T4.

Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia pero no palpable o visible por técnicas de imagen se clasifica como T1c. La invasión del vértice prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de la misma) no se clasifica como T3, sino como T2.

N-Ganglios linfáticos regionales

Nx se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M-Metástasis a distancia

Mx: no se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

M1a: ganglio(s) linfático(s) no regionales

M1b: hueso

M1c: otras localizaciones.

La clasificación de 2002 se diferencia de la de 1997 en la estadificación de la categoría T para los subgrupos T2 y T3. En la clasificación de 2002 se establecen tres subgrupos dentro del estadio T2: T2a, corresponde al tumor que invade menos de la mitad de un lóbulo prostático. T2b, corresponde a un nódulo que invade más de la mitad de un lóbulo prostático pero no atraviesa la línea media. Por último el T2c es el nódulo palpable que invade ambos lóbulos prostáticos. Respecto al estadio T3 se establecen asimismo tres subgrupos: T3a, corresponde al tumor que se extiende a través de la cápsula prostática pero que no afecta las vesículas seminales. T3b, el tumor se extiende a través de la cápsula prostática en ambos lóbulos y finalmente el estadio T3c indica que el tumor invade las vesículas seminales.

Contribución del diagnóstico por la imagen al diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata

∴ Ecografía transrectal: la estadificación clínica a partir de tacto rectal es incorrecta en un 40% de pacientes, según estudios que comparan estadificación clínica con los resultados obtenidos en la pieza de prostatectomía. Sin embargo, la ecografía transrectal es de gran ayuda ya que es capaz de identificar un 46% de los casos con extensión extraprostática y un 22% de casos con invasión de vesículas seminales no detectados por TR.

∴ Resonancia magnética (RM): su utilidad más importante en el cáncer de próstata es la detección de la enfermedad extracapsular. Su capacidad global para la estadificación oscila entre 55-69% y no existen diferencias significativas cuando se compara con la ecografía transrectal (45).

Con la aparición de la RM con bobina endorrectal se ha podido establecer la utilidad de esta técnica en pacientes de riesgo intermedio. En pacientes con estadio T1-T2, [Gleason \leq 7], [PSA 10-20 ng/ml], [\geq 50% biopsias positivas], se ha estimado una sensibilidad del 65%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 100%, capacidad para establecer la existencia de enfermedad extracapsular del 79% e invasión de las vesículas seminales del 84% (46, 47).

•. Tomografía computerizada (TC): la sensibilidad de la TC para la detección de enfermedad extracapsular es muy baja, si bien su especificidad es muy alta. Es una técnica útil para detectar la afectación ganglionar local o a distancia y su realización está justificada en pacientes con PSA > 20 ng/ml. (48).

•. Gammagrafía ósea: la gammagrafía ósea es la técnica más útil y precisa para el despistaje de metástasis óseas. Su realización en el estudio de extensión parece ser útil en aquellos pacientes con PSA > 20 ng/ml (49). Algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con Gleason < 7, PSA < 5 ng/ml y estadio clínico < T2b (50).

•. Tomografía por emisión de positrones (PET): la utilización de PET con [18p]-fluorodesoxi-glucosa (PDG) ha demostrado ser una técnica precisa para el diagnóstico, estadificación y evaluación de respuesta al tratamiento en múltiples tumores. La experiencia clínica se ha visto limitada en el caso del cáncer prostático por dos motivos: el adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre incorporación de la PDG y, en segundo lugar, la PDG se elimina rápidamente por orina, lo que comporta una acumulación de actividad en la vejiga. La aparición de nuevos marcadores, y en especial de la colina marcada hace que esta técnica de imagen sea potencialmente útil en la estadificación y la detección de recidiva después de un tratamiento radical (51, 52, 53, 54).

4.1.3 Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado

Los tratamientos con intención curativa que pueden ser aplicados al cáncer de próstata localizado son la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia. La ausencia de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados obtenidos con estos tres tratamientos hace que sus indicaciones se basen en la tradición y en estudios comparativos retrospectivos con estratificaciones según factores pronósticos utilizando análisis actuariales. En algunos casos (según la decisión del paciente o la presencia de co-morbilidad) se puede contemplar la hormonoterapia o la observación cuidadosa (“watchful waiting”) como opciones de manejo del paciente. Otros tratamientos que parecen ser efectivos en el control de la enfermedad y que se están empleando a título experimental son la crioterapia, los ultrasonidos de alta frecuencia (HI-FU) o la radiofrecuencia intersticial. Revisaremos brevemente la prostatectomía radical y la radioterapia externa antes de centrarnos en la braquiterapia intersticial con semillas permanentes.

Prostatectomía radical

De la prostatectomía radical daremos solamente una breve reseña puesto que no es nuestro objetivo en esta introducción ni hacer un estudio exhaustivo de la técnica ni una comparación con las técnicas que emplean radiaciones ionizantes. Se trata simplemente de situar las distintas posibilidades terapéuticas en su contexto.

∴ La prostatectomía radical es el tratamiento de referencia en el cáncer de próstata localizado y a él se comparan el resto de modalidades terapéuticas. La prostatectomía radical es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes tanto en Estados Unidos como en Europa (55). La proliferación de la técnica ha demostrado la existencia de una curva de aprendizaje para urólogos e instituciones. Los resultados quirúrgicos han mejorado y ha disminuido la toxicidad. La prostatectomía radical ofrece excelentes resultados en los pacientes con cáncer de próstata confinado en la glándula prostática o en el tejido periprostático inmediato. Gerber et al. (56) en un estudio retrospectivo agrupando múltiples centros muestra una supervivencia causa específica a 10 años después de prostatectomía radical del 94%, 80% y 77% para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente. Otros autores han valorado los resultados en función del control de PSA postcirugía mostrando una probabilidad actuarial a 10 años de mantener el valor de PSA indetectable del 10-80% (57, 58).

Han et al. (57) analizan 2402 pacientes con cáncer de próstata estadios T 1- T2, en el que se evaluaron los resultados según intención de tratar con prostatectomía radical. La supervivencia libre de enfermedad fue del 84%, 74% y 66% a los 5, 10 y 15 años respectivamente. La probabilidad de recidiva aumentaba en función del estadio, el Gleason y el PSA pretratamiento. Otras autores han presentado resultados similares (58, 59, 60).

∴ Entre las complicaciones agudas se encuentra la pérdida de sangre peroperatoria que oscila entre 600-1400 ml. Otras complicaciones agudas son la lesión rectal (1 %), trombosis venosa profunda (1.1 %), tromboembolismo pulmonar (1.3%), infección de la herida (1.59%), linfocele (3.4%), pérdida de fluidos (0.6%), y muerte intraoperatoria (0.3%) (61).

∴ Entre las complicaciones tardías se incluye la estenosis de la anastomosis, la incontinencia urinaria y la pérdida de la función erectil. La aparición de estenosis de la anastomosis ha disminuido notablemente gracias a modificaciones de la técnica quirúrgica. Su incidencia oscila entre 3% a 9%. Los factores de riesgo para la aparición de estenosis de la unión son la RTU prostática previa, sangrado excesivo y extravasación de orina. Habitualmente, los pacientes responden bien a la dilatación simple aunque, en algunos casos, requieren de forma periódica la realización de dilataciones o la realización de RTU (61).

La incidencia de incontinencia varía ampliamente dependiendo de la población estudiada, la época del tratamiento, el cuestionario utilizado y de la definición de incontinencia. Consultando datos provenientes de la casuística Medicare, la incidencia de incontinencia de los pacientes operados en la década de los 80 era del 31 % (62). Resultados publicados recientemente muestran tasas de incontinencia del 10% (61, 63, 64).

La preservación de la potencia sexual varía notablemente cuando se comparan los resultados de los centros con gran experiencia (> 60%) con los obtenidos a partir de encuestas poblacionales (< 30%) (62, 63, 64, 65). Los factores de riesgo de la disfunción eréctil incluyen la edad, función sexual previa a la cirugía, estadio y grado de resección de las bandeletas neurovasculares (66, 67).

Radioterapia externa

La mayoría de las publicaciones con resultados a largo plazo de la radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de próstata se basan en series de pacientes tratados durante la década de los 70-80. Estas series clínicas presentan muchas limitaciones vistas desde nuestra perspectiva actual: la estadificación de la enfermedad se realizaba por la clínica y el tacto rectal y no existía la determinación del PSA. La planificación del tratamiento se realizaba por medio de radiografías y con cálculos en puntos o en un solo plano y las dosis prescritas oscilaban entre 65-70Gy (figura 4.11).

A partir de los años 80 se produjo la convergencia entre la difusión de la determinación del PSA en diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata y la aparición de la radioterapia conformacional tridimensional (3DRT). La 3DRT ha evolucionado persiguiendo 2 objetivos: disminuir la toxicidad, gracias a la planificación de campos de irradiación más pequeños, adaptados al volumen tumoral y aumentar el control local con la escalada de dosis (figura 4.12). De la conformación dinámica de la geometría y de la intensidad del haz de irradiación nació la radioterapia con modulación de intensidad (IMRT) y de la posibilidad de adaptar campos de irradiación y dosis de prescripción a la geometría cambiante de los órganos mediante guía por imagen, nació la radioterapia guiada por la imagen (IGRT).

En las series actuales que incorporan la determinación de PSA, el éxito del tratamiento viene determinado por el control clínico y bioquímico. El control bioquímico es un concepto útil para valorar resultados de forma precoz y dirigir la realización de nuevos ensayos clínicos. Sin embargo, este método de valoración tiene una serie de limitaciones básicas: en primer lugar no permite diferenciar entre un fallo local o a distancia. Por otra parte existe una gran variabilidad en la definición de fallo bioquímico en las diferentes series publicadas que dificulta la comparación de resultados. Por último, la asociación de hormonoterapia le resta valor como forma de monitorización del paciente. La definición de fracaso bioquímico más comúnmente aceptada es la proporcionada por la ASTRO en la reunión de consenso de 1997. Según esta definición, la presencia de tres incrementos consecutivos del valor de PSA puede considerarse razonablemente como fallo a la radioterapia externa (68). Estudios posteriores han mostrado una correlación



Figura 4.11 Antigua máquina de 60-Co, ubicada en el Hospital Duran y Reynals, en Barcelona, y actualmente desmantelada. Su lugar está ocupado ahora por un acelerador lineal de electrones de última generación.



Figura 4.12 Acelerador lineal ubicado en el espacio ocupado anteriormente por la Unidad de 60-Co, en el Hospital Duran y Reynals. Normalmente dedicado al tratamiento de pacientes afectados de carcinoma de próstata.

entre la definición ASTRO de fracaso bioquímico y la evolución clínica de los pacientes (69). Sin embargo, también resulta evidente que diferentes definiciones de fracaso bioquímico conllevan diferentes resultados de “control” de la enfermedad (70, 71). Por otra parte, en 2005 se celebró una segunda conferencia de consenso (conjunta entre ASTRO y RTOG) en Phoenix (Arizona) para plantear formalmente la necesidad de modificar el criterio de 1997. En dicha conferencia de consenso se estableció el criterio RTOG-Phoenix de recidiva bioquímica tras radioterapia. Un incremento de 2ng/ml sobre el valor del nadir post-tratamiento es la definición actual para la recidiva bioquímica (72).

•. Resultados de la radioterapia convencional: De acuerdo con las series publicadas en las últimas 3 décadas, el control local clínico (sin considerar el valor de PSA) a 10 años del cáncer de próstata localizado tratado con RT convencional oscila entre 85%-96% para los estadios T1-T2 y entre 58%-65% para los estadios T3-T4 (73, 74). Los resultados para los estadios T1-T2a son comparables a los obtenidos con prostatectomía radical y las curvas de supervivencia que se derivan de estos resultados son superponibles a las de la población normal (75, 74).

Los resultados obtenidos con RT convencional en los estadios localmente avanzados son significativamente menos favorables. Se publican tasas de supervivencia global del 67%, 40% y 20% a 5, 10 y 15 años respectivamente (75, 74). Tanto el control del tumor primario (tasas de recidiva local del 40% a 10 años para los estadios T3) como la supervivencia libre de metástasis son sensiblemente inferiores a los obtenidos en los estadios más iniciales.

De los resultados obtenidos con radioterapia convencional se derivan una serie de conclusiones que condicionaron el desarrollo y evolución de los tratamientos con radioterapia:

1. Para los estadios T1 - T2, los resultados obtenidos con radioterapia convencional son similares a los obtenidos con la prostatectomía radical.
2. Para los estadios T1 – T2 las curvas de supervivencia obtenidas en pacientes tratados con radioterapia son equiparables a las curvas generadas a partir de las tablas de supervivencia de sujetos sanos.
3. La supervivencia viene determinada por el grado histológico (grado de Gleason) y el estadio clínico (T).
4. Existe una relación directa entre el control local y la dosis administrada y entre el control local de la enfermedad y la probabilidad de diseminación a distancia.

•. El beneficio del escalado de dosis se sugirió a partir de los estudios de biopsia post-radioterapia y se confirmó a partir de series clínicas. Por una parte se pudo comprobar que el porcentaje de biopsias positivas después de irradiación radical era mayor cuanto más avanzado es el estadio clínico, sugiriendo la necesidad de aumentar la dosis por encima de 70 Gy en estos estadios. Por otra parte se comenzaron a publicar los resultados de control bioquímico tras radioterapia externa que demostraron el beneficio bioquímico del escalado de dosis. Zietman et al. (76) revisan 1044 pacientes con cáncer de próstata localizado (estadios T1-T4), tratados con dosis medias de

68.4 Gy. La supervivencia libre de enfermedad clínica a 10 años fue del 65% para los estadios T1- T2a mientras que la supervivencia libre de recidiva bioquímica (PSA > 1 ng/ml) fue del 47%. Según el estadio clínico la supervivencia libre de fallo bioquímico a 10 años fue del 29% para los estadios T2b-c y 18% para los estadios T3-T4. Otros pacientes han presentado resultados similares (77).

Hanks et al. (Fox Chase Cancer Center) confirmaron un aumento significativo del control bioquímico a 3 años para aquellos pacientes con PSA inicial > 10 ng/ml que son tratados con dosis superiores a 71.5 Gy (71 % vs. 39 %, $p=0.002$). En el estudio multivariante el PSA inicial, el grado de Gleason, el estadio y la dosis presentaron valor estadístico para la supervivencia libre de recidiva bioquímica. Sucesivas actualizaciones de estos resultados han mostrado que dosis de 78 Gy obtenían un beneficio en comparación con 73Gy (beneficio del 15-43% para el grupo tratado con la dosis más alta según las covariables de riesgo) y que para el grupo de pacientes con PSA 10-20 ng/ml, dosis superiores a 75.75 Gy se acompañaban de mejora del control bioquímico (78, 79).

El grupo del MD Anderson Cancer Center llevó a cabo un ensayo fase III en el que 301 pacientes con tumores de próstata estadios T1-T3 se randomizaron par recibir 70 Gy vs. 78 Gy (80). Con un seguimiento medio de 40 meses se obtuvo un control bioquímico del 69% vs 79% para el grupo tratado con 70 Gy y 78 Gy respectivamente, con una significación estadística marginal. El grupo de pacientes con PSA > 10 ng/ml presentaron un control bioquímico de 48% versus 75% a favor del grupo tratado con 78 Gy ($p=0.011$). Sucesivas actualizaciones de estos resultados con un seguimiento medio de 60 meses (81) mostraron que un 64 % de los pacientes tratados con una dosis de 70 Gy seguían libres de recidiva bioquímica frente a un 70% de los pacientes tratados con 78 Gy ($p=0.03$). Esta diferencia seguía siendo más notable en el grupo de pacientes con PSA > 10 ng/ml, con un 62% del grupo tratado con 78 Gy libres de progresión bioquímica frente a un 43% en el grupo tratado con 70 Gy ($p=0.01$).

El grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) publicó un estudio en el que presentaron los resultados de 743 pacientes tratados con RTC-3D con dosis comprendidas entre 64.8 y 81 Gy, con incrementos de 5.4 Gy como parte de un estudio fase I (82). En este estudio se definió la respuesta terapéutica como PSA < 1 ng/ml. También se valoraron los resultados de la biopsia realizada a más de 2.5 años del fin de la radioterapia. El control bioquímico actuarial a 5 años fue del 85%, 65% y 35% para el grupo de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto respectivamente. No se observó beneficio en la escalada de dosis para el grupo de riesgo bajo. En el grupo de riesgo intermedio, los pacientes que fueron tratados con una dosis < 70.2 Gy presentaron un control bioquímico del 55% frente a un 78% en el grupo tratado con una dosis > 75.6 Gy ($p=0.03$). Sólo en un 7% de los pacientes tratados con dosis de 81 Gy la biopsia fue positiva, comparado con los pacientes que recibieron dosis de 75.6 Gy, 70.2 Gy, y 64.8 Gy, en los que el porcentaje de biopsias positivas fue del 48%, 45% y 57% respectivamente ($p<0.005$). En un estudio posterior, el mismo autor presenta los resultados de un grupo de pacientes tratados en protocolo de escalada de dosis, de los cuales un grupo significativo fue tratado con IMRT (83). El rango de dosis administrada osciló entre 64.8Gy y 86.4 Gy, con un seguimiento medio de 5 años. El control bioquímico para el grupo de bajo riesgo fue del 77% versus 90% cuando se estratificaron los pacientes según dosis de 64.8-70.2 Gy versus 75.6-86.4 Gy ($p=0.05$). En el grupo de riesgo intermedio y riesgo alto el control bioquímico a 5 años fue del 50% vs. 70% y 21% vs. 47% respectivamente para los dos rangos de

dosis previamente descritos ($p = 0.001$ y 0.002). A diferencia de otros resultados, este autor obtuvo beneficio en la escalada de dosis para todos los grupos de riesgo. Una sucesiva actualización sobre 772 pacientes tratados con IMRT a dosis de 81-86.4 Gy, mostró una supervivencia libre de recidiva bioquímica a 3 años del 92%, 86% y 81% para el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente (84).

Kupelian, del grupo de Cleveland analizó los resultados obtenidos en 1041 pacientes con tumores de próstata en estadio T1-T3, tratados con dosis que oscilaban entre 57.6 Gy y 78 Gy, (dosis media = 71.9 Gy) (85). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años fue del 61 %. Para el grupo de pacientes tratados con dosis < 72 Gy fue del 55%, y para el grupo de dosis > 72 Gy fue del 87%. El grupo de pacientes T1-T2 también mostró diferencias significativas según el nivel de dosis (57% para el grupo tratado con menor dosis frente a 92% para el grupo tratado con dosis > 72 Gy).

Valicenti et al. analizan 1465 pacientes con cáncer de próstata localizado que formaban parte de 4 estudios de la RTOG. (86) La dosis media administrada fue de 68.4 Gy (60-78 Gy). El seguimiento medio fue de 8 años. El estudio multivariante reveló el grado de Gleason como factor pronóstico independiente de la supervivencia causa-específica y supervivencia global. La supervivencia causa-específica a 10 años fue del 85%, 79%, 62% y 43% para los pacientes con tumores Gleason [2-5], 6, 7 y [8-10] respectivamente. El aumento de dosis se asoció de forma significativa a un aumento de la supervivencia causa-específica y supervivencia global en aquellos pacientes con tumores con Gleason [8-10] ($p < 0.05$).

En un estudio multicéntrico francés (87) se presentaron los resultados de 164 pacientes tratados en 5 instituciones según un protocolo de escalada de dosis de 66 Gy a 80 Gy. Un 50% de los pacientes que recibieron una dosis de 66-70 Gy alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml vs. 90% de los pacientes tratados con dosis 78-80 Gy.

Symon et al. analizan los resultados obtenidos por el grupo de Michigan (88). Se estudian 1473 pacientes con cáncer de próstata estadio T1-T4, con una dosis de 71.78 ± 4.31 Gy (60-80.4 Gy), y un seguimiento medio de 41.3 meses. La definición de los grupos de riesgo fue la siguiente: grupo de riesgo bajo [T1-T2, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml], riesgo intermedio [T1-T2, con Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml], riesgo alto [T3- T4 y/o Gleason ≥ 8 y/o PSA > 20 ng/ml]. Un 26.8 % de pacientes presentaron fallo bioquímico. Se intentó construir una curva de dosis-respuesta ajustando la dosis como variable continua. Comparando con el grupo de bajo riesgo el riesgo relativo de presentar fallo bioquímico fue de 2.03 ($p < 0.001$) para el grupo de riesgo intermedio y del 5.16 ($p < 0.0001$) para el grupo de alto riesgo. Para el grupo de riesgo intermedio, un aumento en la dosis de 1 Gy se asociaba con una disminución de un 8% de la probabilidad de presentar fallo bioquímico ($p = 0.01$). Dicho efecto no pudo demostrarse para el resto de grupos ni tampoco se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre dosis y supervivencia global. El análisis del grupo de pacientes tratados en el período 1996-2000 estratificados por la dosis prescrita (punto de corte, 77 Gy), mostró que los pacientes con dosis < 77 Gy tenían un riesgo relativo de presentar fallo bioquímico de 7.5 (OR: 0.13; $p = 0.047$).

En un gran estudio multicentrico retrospectivo publicado recientemente (89), se comunican los resultados a largo plazo de 4839 pacientes con cáncer de próstata localizado, estadio (T1-T2), tratados en 9 instituciones con dosis entre 60 y 78 Gy. La

dosis media administrada en el grupo de pacientes tratados con dosis < 70 Gy fue de 67 Gy y en el grupo de pacientes tratados con dosis \geq 70 Gy fue de 72 Gy. La supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 59% y 53% a 5 y 8 años respectivamente. Para los pacientes tratados con dosis > 70 Gy fue de 61% y 55%. El intervalo de mayor riesgo para presentar fallo bioquímico fue entre los 18 y 42 meses del fin de la radioterapia. A partir de aquí, el porcentaje de fallo bioquímico por cada año transcurrido oscilaba entre 3.5 - 4.5%, excepto en pacientes con Gleason 8-10 en que aumenta a un 6% por año. El PSA, Gleason, estadio y el año de tratamiento se comportaron como factores pronósticos independiente de supervivencia libre de recidiva bioquímica. No se demostró beneficio al aumentar de 70 a 72 Gy en los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo. A pesar de ello, casi un tercio de los pacientes de bajo riesgo experimentarán una recidiva bioquímica a 10 años y aproximadamente un 40-60% de los pacientes del grupo de riesgo intermedio y alto riesgo recidivarán a los 8 años a pesar de recibir dosis > 72 Gy.

El grupo de bajo riesgo se resiste a presentar una relación dosis-respuesta clara. Sólo el grupo del MSKCC ha podido establecer un beneficio de la escalada de dosis para este subgrupo. Hurwitz et al. revisando 264 pacientes con tumores de próstata de bajo riesgo tratados con dosis entre 61-73 Gy, no encontraron un valor de corte significativo para la supervivencia libre de fallo bioquímico (90). Kupelian et al. (91) estudiaron la asociación entre dosis y control bioquímico a partir de los resultados de 292 pacientes con tumores de bajo riesgo. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 y 8 años para el grupo de pacientes tratado con dosis < 72 Gy fue del 77 % versus el 95% para dosis \geq 72 Gy ($p = 0.01$). No se obtuvieron diferencias significativas comparando los resultados obtenidos con dosis de 74 Gy vs 78 Gy (94% vs 96%; $p = 0.90$). A partir de este estudio se recomienda una dosis mínima de 74Gy en los pacientes de bajo riesgo. Otros grupos de prestigio no encuentran beneficio con la escalada de dosis en los pacientes de bajo riesgo, debido probablemente a la escasez de eventos en las series (78).

∴. No hablaremos en esta introducción acerca de otros aspectos del tratamiento con radioterapia externa como la asociación con tratamiento hormonal ya que el objetivo de nuestro trabajo se centra en los pacientes con enfermedad organo-confinada, donde el beneficio de la hormonoterapia es inexistente a la luz de la evidencia disponible en la actualidad. Hemos comentado fundamentalmente el beneficio del escalado de dosis para situar posteriormente la braquiterapia con semillas permanentes en el mismo contexto y ser capaces de establecer un paralelismo entre ambas.

4.2 BRAQUITERAPIA DE PROSTATA CON SEMILLAS PERMANENTES

4.2.1 Historia de la braquiterapia con semillas permanentes

La braquiterapia prostática ha conocido un gran interés durante la pasada década como opción terapéutica en el cáncer de próstata localizado. Este renovado interés resulta de los avances tecnológicos (desarrollo de ecografía transrectal de alta resolución, sistemas de planificación tridimensionales, nuevos isótopos radiactivos) y de la publicación de series clínicas con buenos resultados de control bioquímico y clínico de la enfermedad. Las nuevas técnicas de implante difieren marcadamente de los procedimientos realizados antes del desarrollo de la ecografía transrectal. Sin embargo los conceptos básicos manejados en el desarrollo de la braquiterapia prostática con semillas permanentes difieren poco de los artículos originales que datan del inicio del siglo pasado (92).

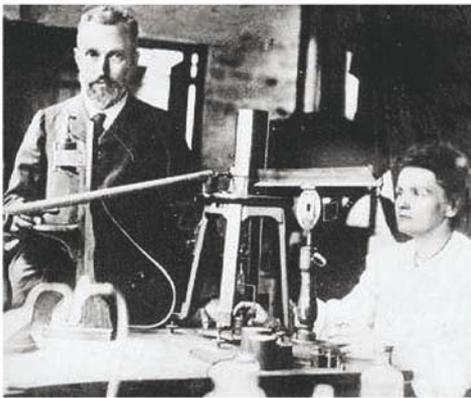


Figura 4.13 Pierre y Marie Curie en su laboratorio de París rodeados de instrumentos de medida a principios del siglo XX.

La palabra braquiterapia procede del griego “brachios” que significa corto y se refiere al uso terapéutico de isótopos radiactivos dentro o cerca de los tumores. Henri Becquerel descubrió la radiactividad natural en 1896 cuando se dio cuenta de que las sales de uranio impresionaban placas fotográficas que no habían sido expuestas a la luz solar. Dos años más tarde, Marie y Pierre Curie, trabajando en el laboratorio de Becquerel extrajeron Polonio a partir del Uranio, y unos meses más tarde extrajeron Radio (figura 4.13).

De acuerdo con la historia registrada por la ABS (American Brachytherapy Society), Pierre Curie introdujo el concepto de Braquiterapia en 1901 al sugerir a Henri Alexandre Danlos (Hospital San Louis, Paris) que un tubo relleno de material radiactivo podría ser introducido en el seno de los tumores como parte de su tratamiento. En 1903, Alexander Graham Bell fue el primero en describir la idea de insertar fuentes radiactivas en la próstata en una carta al editor de “Archives of the Roentgen Ray”. Las experiencias primitivas demostraron que efectivamente la radiación provocaba la reducción tumoral y en algunos casos su curación. De este modo nació la Braquiterapia. A comienzos del siglo XX la braquiterapia se desarrollo con gran vigor en el Instituto Curie en Paris y en el Hospital Memorial de New York. Robert Abbe, Jefe de Cirugía en el Hospital St Lukes de New York desarrolló en 1905 una técnica para colocar tubos huecos en los lechos de resección quirúrgica que posteriormente eran cargados con fuentes de Radio. Pueden encontrarse referencias a estos primitivos tratamientos en la página web de la Sociedad Americana de Braquiterapia en la siguiente dirección: (<http://www.americanbrachytherapy.org>).

Los primeros implantes prostáticos fueron reportados por Pasteau y Degrais en 1913 en Paris (figura 4.14) con regulares resultados, al ser la inserción del Radio por vía transuretral y no conseguir una adecuada distribución de dosis (93). Sobre esta base, Hugh Hampton Young, Jefe del Departamento del Urología del John Hopkins (Baltimore,

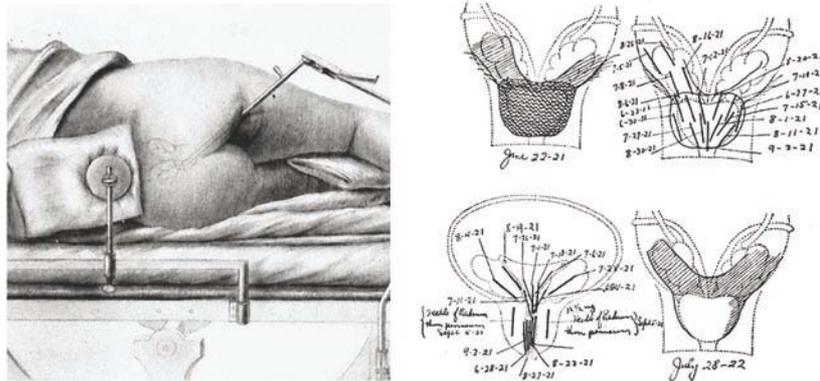


Figura 4.15 Algunos detalles de la técnica propuesta por Young durante la década de 1920. A la izquierda se ve un aplicador para aplicaciones endorrectales y a la derecha uno de los esquemas de Young, datado en 1921, donde se anotaba cuidadosamente la duración de las distintas inserciones. Tomado de Aronowitz J. Dawn of prostate brachytherapy (1915-1930) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:712.

aproximadamente 4000 mCi/h. La técnica de Barringer, a diferencia de la de Young, permitía repetir el implante al cabo de un periodo de tiempo.

Siguiendo las enseñanzas de H.H. Young, Rubin H. Flocks comenzó a desarrollar su propia técnica de braquiterapia prostática en el Departamento de Urología de la Universidad de Iowa durante la década de 1930. Flocks describió la inyección de oro radiactivo (¹⁹⁸Au) coloidal directamente en la próstata durante la cirugía abierta, de forma exclusiva o en combinación con otros tratamientos. En total recogió datos correspondientes a 1500 pacientes y reportó los resultados en varios artículos y un libro (101, 102).

Los resultados iniciales de estas técnicas pioneras fueron muy esperanzadores y por ello fueron adoptadas por otros centros a partir de la década de 1930, difundiéndose el uso del ²²⁶Ra en cientos de hospitales en Norteamérica. Un total de 80000 pacientes recibieron radium-terapia sólo en 1931. Sin embargo pronto se vieron las limitaciones de la técnica: la distribución de semillas (distribución de dosis) era en muchos casos



Figura 4.16 A la izquierda se ve el aspecto de un implante prostático de cápsulas de 222-Rn según la técnica de Barringer. A la derecha se ve el reverso de la moneda de Barringer, un premio que concede desde 1955 para premiar la investigación en urología clínica. Pueden verse motivos relacionados con la radiactividad así como las "semillas" y un trocar para implante. Tomado de Aronowitz J. Dawn of prostate brachytherapy (1915-1930) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:712.

deficiente por no contar con una forma de visualización directa. Las modificaciones de implante a cielo abierto para mejorar la visualización eran más complejas y al alcance de pocos especialistas. Por último se vio que la proporción de pacientes que permanecían libres de enfermedad era muy bajo. Por todo ello la utilización de braquiterapia en el cáncer de próstata fue gradualmente disminuyendo hasta desaparecer completamente. La cirugía se convirtió en la técnica de elección para la enfermedad órgano-confinada y la castración quirúrgica para la enfermedad avanzada (92).

La braquiterapia prostática conoció un renacimiento durante la década de 1970, cuando se describió y desarrolló la técnica de implante retropúbico a cielo abierto en el Hospital Memorial de New York (103). La técnica consistía en exponer la próstata a la visión directa del operador a través de una incisión media. En primer lugar se realizaba una linfadenectomía extraperitoneal y posteriormente el implante de semillas de ^{125}I . Para ello se estimaba el volumen prostático y se decidía el número y actividad de las semillas a implantar. Para depositar las semillas se usaban agujas vectoras no obturadas que se insertaban por vía retropúbica, manteniendo equidistancia (0.5-1cm) y paralelismo, y vigilando su profundidad palpando la punta mediante un dedo introducido en el recto del paciente (figura 4.17). Esta forma de implante permanente de semillas radiactivas tenía varias ventajas sobre las técnicas anteriormente descritas: la dosis podía ser mejor adaptada a la forma y volumen de la próstata, la distribución de dosis (los primeros sistemas de planificación ya estaban disponibles) era previsible y más fácil de reproducir y dada la vida media del isótopo, la tasa de dosis inicial y la prostración del tratamiento, se consideraba una forma más segura para evitar la aparición de efectos tóxicos (por entonces ya eran conocidos los efectos diferenciales de las radiaciones y el efecto de la tasa de dosis sobre los mismos).

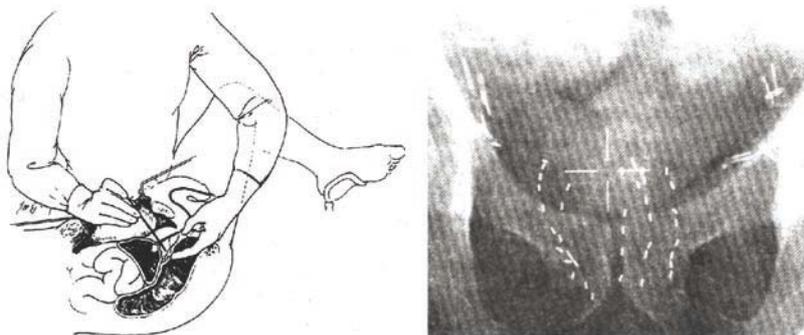


Figura 4.17 Técnica de implante retropúbico a cielo abierto descrita en el MSKCC durante la década de 1970. A la izquierda se observa la técnica de implante esquematizada y a la derecha un ejemplo observado mediante radiografía simple. Se puede notar que la distribución de semillas no sigue un patrón regular.

Esta técnica se aplicó durante un periodo de 15 años con resultados preliminares muy prometedores (104, 105). Sin embargo, al igual que las técnicas anteriormente descritas, pronto se evidenciaron una serie de limitaciones para esta modalidad de braquiterapia: en primer lugar, era necesaria una cirugía mayor para realizar el implante, además la inserción de las agujas y el depósito de las semillas se basaba en la palpación a ciegas de la próstata por vía transrectal, dando lugar en muchas ocasiones a distribuciones de semillas claramente deficientes, con áreas de sobre- o sub-dosificación. Por último, los resultados clínicos no se consolidaron, el PSA no estaba disponible para el seguimiento de los pacientes y no se realizaba de forma rutinaria biopsia post-implante. Por todo

ello (unido a las mejoras en la técnica quirúrgica y la radioterapia externa) la técnica se fue abandonando, preconizándose la prostatectomía radical como tratamiento de elección en la enfermedad órgano-confinada.

Durante la década de 1980 se realizó una gran reflexión colectiva acerca de la braquiterapia prostática que condujo al nacimiento de la técnica de braquiterapia moderna, que con distintas modificaciones es la que usamos en la actualidad. Esta nueva técnica es el resultado de la convergencia de desarrollos tecnológicos, métodos de cribaje y diagnóstico, estudio de los resultados a largo plazo de las series clásicas y descripción de una nueva vía de abordaje para la visualización de la próstata por vía transrectal (106).

Los nuevos desarrollos tecnológicos condujeron a la fabricación de nuevos isótopos radiactivos como el ^{103}Pd que administraban la dosis a una tasa mucho mayor, haciéndolos atractivos para tratar enfermedad indiferenciada, la aparición de nuevas modalidades de imagen como la ecografía o la tomografía computerizada que permitían un conocimiento radiológico muy detallado de la próstata y el desarrollo de sistemas de planificación computerizados, que permitían conocer con más detalle la distribución tridimensional de la dosis absorbida por la próstata y los tejidos circundantes.

La aparición en escena de forma rutinaria de la determinación del PSA cambió el modo de enfrentarse al cribaje, diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata. La combinación de los resultados de los estudios histológicos y los valores de PSA permitieron establecer reglas para la predicción del riesgo de enfermedad extracapsular, sentando bases para la definición de criterios de selección de pacientes para implante.

El estudio de las series clásicas (quirúrgicas y de braquiterapia) fue un puntal sobre el que se justificó el esfuerzo para seguir mejorando la técnica de braquiterapia prostática. Si bien es cierto que las técnicas clásicas de braquiterapia no daban resultados óptimos, también es cierto que en parte se debía a la dificultad técnica y que los pacientes con enfermedad menos agresiva tenían resultados a largo plazo mucho más esperanzadores.

Por último, los desarrollos en ultrasonografía condujeron a la descripción de distintas técnicas de punción guiada. La biopsia transrectal guiada por ultrasonidos se convirtió en el método de elección por su precisión y seguridad en el diagnóstico del cáncer de próstata (107).

Sobre las bases descritas anteriormente nació la “moderna” braquiterapia prostática. En 1983 Holm describió la técnica de implante prostático por vía transperineal usando guía transrectal (108). Esta técnica permitía una precisión desconocida hasta entonces y ha sido el germen de los desarrollos ulteriores en este campo (figura 4.18). Paradójicamente el grupo de Holm sólo trató 32 pacientes usando dicha técnica. Sin embargo contribuyeron enormemente a su desarrollo con el empleo del sistema de coordenadas, instrumentos y accesorios para la inserción de las agujas y contribución al desarrollo de la sonda transrectal multiplanar.

Antes de que el grupo de Holm abandonara la técnica, Haakon Radge visitó el Departamento de Ultrasonografía y Urología de la Universidad Copenhague (Dinamarca) y transfirió la técnica de implante permanente con guía transrectal a Estados Unidos

donde hizo su primer tratamiento en el Hospital Northwest de Seattle en 1985. Desde entonces la braquiterapia prostática ha conocido un auge importante, debido a la promoción que de ella se ha hecho, el perfeccionamiento de la misma y la publicación de largas series de pacientes con buenos resultados clínicos a largo plazo.

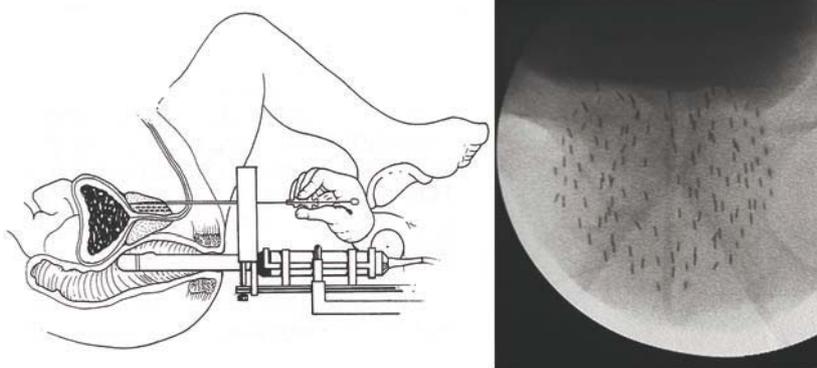


Figura 4.18 Moderna técnica de implante retropúbico transperineal descrita por Holm durante la década de 1980. A la izquierda se observa la técnica de implante esquematizada y a la derecha un ejemplo observado mediante radiografía simple. Se puede notar que la distribución de semillas sigue un patrón regular.

4.2.2 Situación actual de la braquiterapia prostática con semillas permanentes

Varias son las causas que han contribuido al reciente auge de la braquiterapia con semillas permanentes para el tratamiento del cáncer de próstata. En primer lugar gracias al uso rutinario de la ecografía transrectal y del PSA en el cribaje del cáncer de próstata se ha producido un fenómeno de aumento de la incidencia y otro de migración de estadio. Entre 1986 y 1990 la incidencia del cáncer de próstata se incrementó en un 8.2% anual, mientras que era sólo del 2.2% anual entre 1975 y 1979, antes de la introducción de dichas herramientas diagnósticas. La edad al diagnóstico también se ha adelantado. En 1976 el 38% de los pacientes tenía menos de 70 años al diagnóstico, mientras que en 1996 el 47% de los pacientes se presentaba antes de dicha edad. Por otra parte, de acuerdo con una encuesta de la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, el 43% de los pacientes diagnosticados en 1975 tenían enfermedad avanzada mientras que en 1990 este porcentaje se había reducido hasta el 33% (109). Este cambio epidemiológico descrito se tradujo en un renovado interés en los tratamientos locales y en la medicina basada en la evidencia para discernir el tratamiento más conveniente en estos casos.

En segundo lugar los desarrollos tecnológicos de los que se ha hablado anteriormente han convertido a la braquiterapia con semillas permanentes en una técnica de precisión altamente sofisticada. La aparición en la clínica de nuevos isótopos (^{103}Pd en 1986), los desarrollos en ecografía transrectal (sonda biplanar) y fundamentalmente las mejoras introducidas en los planificadores de dosis y la aparición de ecografía tridimensional y sistemas de navegación en tiempo real han dado un impulso definitivo a la braquiterapia, que se ha situado a la altura del resto de terapias locales para el cáncer de próstata.

La perspectiva histórica también ha colocado a la braquiterapia en su lugar. Las series de Seattle (Blasco, Grimm, Ragde), tienen resultados reportados a 12 años que confirman la eficiencia y durabilidad de la braquiterapia. La supervivencia libre de enfermedad bioquímica (bDFS) de la cohorte completa fue del 70%. En el grupo de braquiterapia exclusiva (administrada a los pacientes de más bajo riesgo) la bDFS fue del 66% mientras que en el grupo de tratamiento combinado (administrado a pacientes de mayor riesgo) fue del 79%. El 75% de las recidivas bioquímicas se produjo en los primeros 5 años post-braquiterapia y ningún paciente recidivó entre los años 10 y 12 post-braquiterapia (110). Estos resultados contrastan con la serie clásica de implante retropúbico del Hospital Memorial de New York (1078 pacientes) reportada recientemente por Zelefsky y Whitmore (105). En ella la bDFS para pacientes con ganglios negativos a 5, 10 y 15 años fue del 69, 44 y 24% respectivamente. Hay que hacer notar, sin embargo, que el 20% de los pacientes tenían una enfermedad en estadio C de Jewett-Whitmore (enfermedad extracapsular, afectación de vesículas seminales u órganos adyacentes) y que un 44% de los pacientes se diagnosticaron en estadio B2 (invasión extensa de uno o dos lobos prostáticos). En conclusión, los resultados de aplicar la técnica sin una selección previa de pacientes son malos, pero los subgrupos de bajo riesgo se benefician de resultados aceptables o buenos según la calidad del implante.

Tendencias en la utilización de la braquiterapia

En la última década se ha producido un incremento exponencial del número de pacientes tratados con la técnica moderna de braquiterapia permanente con 40000 implantes realizados en el año 2000 y unas estimaciones de 110000 en el año 2005 (figura 4.19).

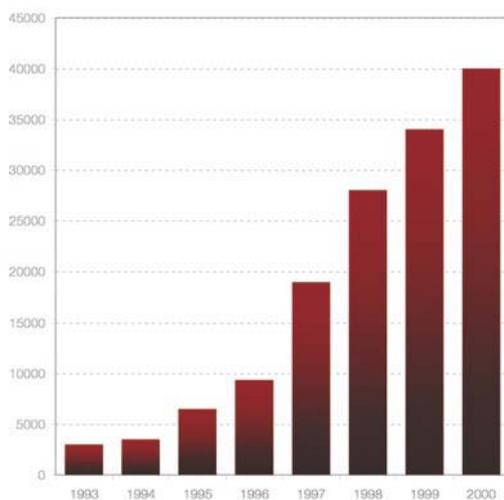


Figura 4.19 Evolución del número de implantes permanentes a lo largo de la última década. Se observa un incremento exponencial. La previsión para 2005 era de 110000 implantes.

En 1999 se publicó el informe del proyecto “National Cancer Data Base” relativo a la utilización de braquiterapia en el tratamiento del cáncer de próstata elaborado por la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos que recogía datos ofrecidos por 1758 hospitales incluyendo 435264 pacientes diagnosticados entre 1992 y 1996 (111). En dicho informe, que recoge datos no seleccionados y que puede representar muy bien la situación promedio de EE.UU. la utilización de braquiterapia en tumores iniciales alcanzaba el 3.7% de los casos, observándose un incremento entre el 2% en 1992 y el 5.8% en 1996. En la figura 4.20 se puede ver la evolución en el uso de las distintas técnicas.

Brandeis et al. revisaron el 5% de los pacientes beneficiarios del Medicare en una encuesta que se extendió entre 1993 y 1996 (112). Del total referido, 10107 pacientes fueron tratados por cáncer de próstata en estadio inicial. Globalmente, el 57.6% de los pacientes recibió RTE, el 35.5% prostatectomía radical y el 6.7% braquiterapia. En 1992 el 58% de los pacientes recibió radioterapia externa, el 35% prostatectomía

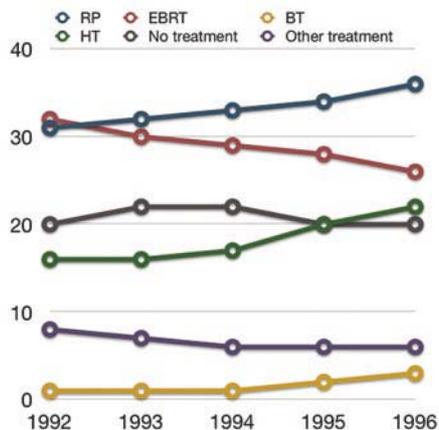


Figura 4.20 Se muestra la evolución en el uso de las distintas opciones terapéuticas. Elaborado a partir de Mettlin CJ et al. Cancer 1999; 86: 1877-1882

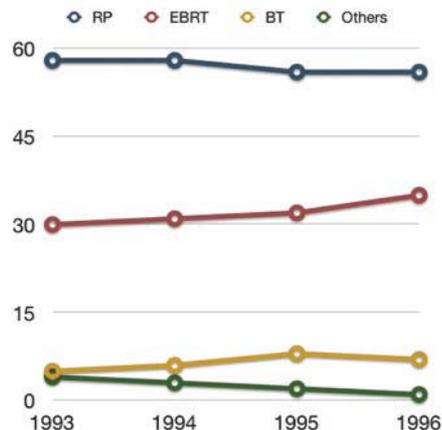


Figura 4.21 Se muestra la evolución en el uso de las distintas opciones terapéuticas. Elaborado a partir de Brandeis J et al. Carc 2000; 89: 1792-1799

radical, y el 7% braquiterapia. En 1996 los porcentajes fueron del 56.1%, 35.3% y 7.4% respectivamente. En la figura 4.21 se puede ver el resumen de dichos datos.

Por otra parte el PCS (“Patterns of Care Study”) publicó una encuesta sobre 59 instituciones elegidas aleatoriamente que trataron cáncer de próstata con radiaciones durante 1999 (113). Se incluyeron 554 pacientes, de los cuales el 36% fue tratado con braquiterapia y el 64% con RTE. La braquiterapia se aplicó a pacientes más jóvenes, con enfermedad más localizada y niveles de PSA iniciales más bajos. Del subgrupo de braquiterapia el 89% recibió semillas permanentes. De éstos, 59% recibió ^{125}I y 41% ^{103}Pd . La braquiterapia con semillas se aplicó sola en el 54% de los pacientes y asociada a RTE en el 46% de los casos.

Por otra parte, si revisamos datos correspondientes a población no tratada por el sistema Medicare veremos que las tendencias se acentúan más a favor de la utilización de la braquiterapia. En un estudio recogiendo las prácticas de tratamiento de una institución universitaria, Goharderakhshan et al. reportan la “regla de los tercios” que probablemente será la norma en los próximos años en la mayoría de las instituciones que realizan tratamientos para el cáncer de próstata. De 291 pacientes estudiados entre diciembre 1996 y julio 1998 el 36.8% recibieron prostatectomía radical, 32.3% braquiterapia (temporal o permanente) y 30.9% radioterapia externa. La figura 4.22 compara los resultados entre población medicare y la muestra de este artículo.

Por último merece la pena dedicar una mención a una de las fuerzas que con más ímpetu están haciendo

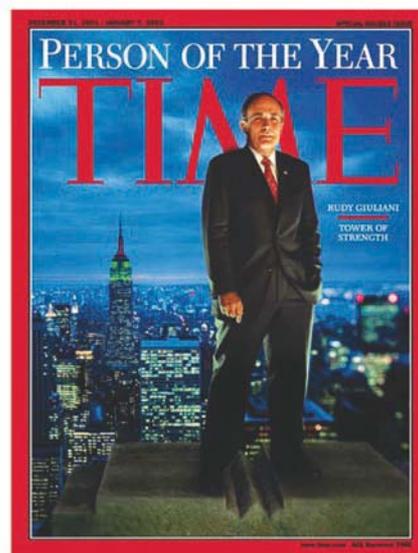


Figura 4.23 Algunos personajes de la vida pública han impulsado la utilización de la braquiterapia prostática al hacer pública su experiencia personal. En la foto, Rudolph Giuliani, antiguo alcalde de New York, que relató su experiencia con el implante permanente en el Hospital Mount Sinai de New York.

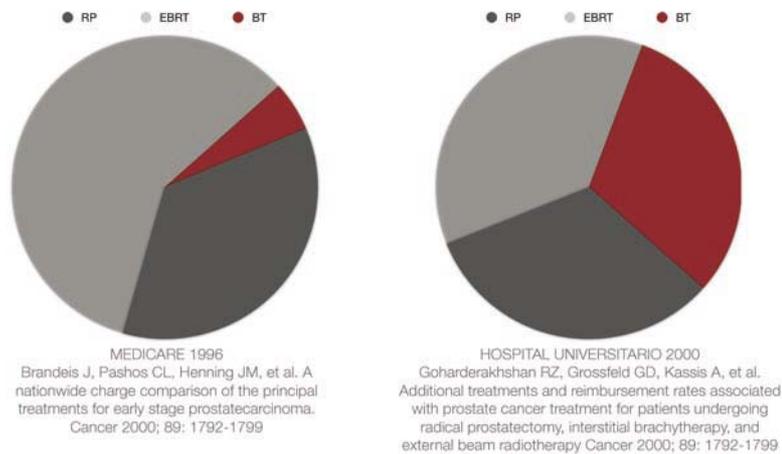


Figura 4.22 Comparación entre las diversas estrategias terapéuticas para la población Medicare (a la izquierda) y la población correspondiente a un Hospital Universitario (a la derecha).

cambiar las tendencias mencionadas anteriormente: el propio paciente de cáncer de próstata. Hasta hace unos años, el paciente y el entorno médico paternalista han hecho que las terapias para este tipo de enfermedad fueran dirigidas fundamentalmente por el propio médico. Sin embargo esta actitud ha cambiado desde mediados de la década de 1990 con la entrada en escena de un nuevo actor, que ha sido Internet. Esto ha hecho que en gran medida la fuerza directora en la toma de decisiones haya sido el propio paciente (figura 4.23). Los testimonios de distintos pacientes, algunos de ellos reconocidos líderes de opinión, ha servido para establecer un nuevo paradigma en la relación entre médicos y pacientes que todos nosotros hemos percibido en los últimos tiempos.

4.2.3 Indicaciones de la técnica

Como hemos visto anteriormente, la braquiterapia con semillas permanentes encontró su lugar en el armamentarium del tratamiento del cáncer de próstata coincidiendo con la descripción de subgrupos de riesgo dentro de las series clásicas. A partir de entonces se establecieron las indicaciones para la braquiterapia sobre la base de criterios de inclusión asociados a una determinada probabilidad de éxito.

Las encuestas realizadas por la ABS o por el PQQAG durante la década de 1990 mostraron que las indicaciones, técnicas, regímenes de tratamiento y dosimetría usada variaban ampliamente (114, 115, 116, 117). Las áreas de controversia más importantes eran: los criterios de selección para la monoterapia o la terapia combinada, el papel de la terapia hormonal, el papel de la dosimetría pre-implante, la elección del isótopo y la evaluación post-implante.

Por ello, la ABS encomendó a la PBQAG a través del comité de investigación clínica el establecimiento de recomendaciones para la utilización de la braquiterapia permanente sobre la base de los puntos de consenso y de disenso. Los resultados de estas deliberaciones se publicaron en 1999 y constituyen la base sobre la que la mayoría de los centros han apoyado sus programas de braquiterapia prostática con semillas permanentes (118).

En Europa se realizó un esfuerzo adicional de consenso y se estableció un grupo de trabajo conjunto constituido por urólogos, oncólogos radioterapeutas y físicos que trabajó en la elaboración de las recomendaciones en nombre de la ESTRO, EUA y EORTC. Los resultados se publicaron en 2000 (119). Recomendaciones adicionales acerca de la definición y delimitación de los volúmenes de interés en braquiterapia prostática están siendo preparadas por otro comité de expertos en la actualidad.

El ACR a través del programa conocido como “ACR Appropriateness Criteria®” también establece recomendaciones a médicos y proveedores de salud en cuanto a las decisiones terapéuticas más adecuadas en diversos ámbitos de la Oncología. Las recomendaciones se realizan por un panel de expertos en radiología diagnóstica, intervencionista y en oncología radioterápica. Las recomendaciones para la utilización de la braquiterapia permanente en el tratamiento del cáncer de próstata fueron aprobadas por primera vez en 1999 y revisadas en 2002 y 2006. Puede obtenerse dicho documento accediendo a la página web de la ACR (<http://www.acr.org>).

Todas las recomendaciones referidas anteriormente establecen criterios para los distintos aspectos de la técnica: criterios generales, criterios biológicos, criterios funcionales y criterios balísticos.

Criterios generales

Enfermedad localizada (ausencia de metástasis), esperanza de vida mayor de 5 años, ausencia de enfermedad concomitante que provoque riesgos quirúrgicos inaceptables. La irradiación pélvica previa es un factor a considerar aunque no se considera una contraindicación absoluta. La diabetes severa también es una contraindicación relativa, así como la existencia de cirugías abdominales previas. La edad de paciente no se considera un criterio a tener en cuenta para la indicación de un tratamiento con semillas permanentes.

Criterios biológicos (del tumor)

La braquiterapia con semillas permanentes se puede indicar como tratamiento exclusivo en pacientes con un adenocarcinoma de próstata en estadio clínico T1-T2a, con un PSA inicial ≤ 10 ng/ml y con un grado de Gleason < 7 . Según la ABS, el tratamiento combinado con RTE y braquiterapia está recomendado en pacientes con un adenocarcinoma de próstata en estadio clínico T2b-T2c, o con un PSA inicial > 20 ng/ml o con un grado de Gleason 8-10 (Las recomendaciones de la ESTRO-EUA-EORTC no consideran el tratamiento combinado). Por último, para el grupo de pacientes con PSA inicial entre 10 y 20 ng/ml o con grado de Gleason combinado de 7 no existe un acuerdo acerca de si es suficiente una braquiterapia exclusiva o sería necesaria la adición de RTE.

Los criterios referidos anteriormente conforman un subgrupo de pacientes de bajo riesgo, que pueden ser tratados de forma segura con braquiterapia, ya que el volumen tumoral puede ser adecuadamente cubierto con la dosis de prescripción. Sin embargo, todavía una proporción de dichos pacientes presentará una recidiva de la enfermedad, probablemente debido a que la dosis prescrita no englobaba completamente la enfermedad al existir enfermedad microscópica extracapsular que había pasado inadvertida durante el proceso de diagnóstico y planificación. Sería útil por tanto disponer de parámetros predictivos de enfermedad microscópica extracapsular, que podrían matizar o cambiar la indicación terapéutica y mejorar los resultados por un

fenómeno de migración de estadio. Los siguientes aspectos de la biología tumoral deben ser tenidos en consideración, aunque no existe evidencia científica ni acuerdo entre los expertos acerca de si deben modificar la indicación terapéutica. En cualquier caso será necesaria una recogida de datos exhaustiva en el futuro para llegar a un acuerdo acerca de su validez.

•. Invasión perineural (PNI) en la biopsia: se define como el crecimiento tumoral en el espacio perineural a lo largo de las ramificaciones nerviosas intraprostáticas. Esta vía de invasión se asocia con penetración capsular en 49-93% de los casos (120). Su utilidad para determinar afectación capsular es clara pero el valor para predecir que pacientes tienen enfermedad residual tras cirugía o braquiterapia es muy limitado y está pendiente de validación aunque algunos grupos le restan importancia como factor pronóstico. Merrick et al. (121) evalúa 512 pacientes consecutivos no tratados previamente con bloqueo hormonal e implantados definiendo un volumen blanco que incluía la próstata y un margen de 3-5mm alrededor. PNI se documentó en 133 pacientes (26%). La supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 94% y 94.9% en pacientes con y sin PNI respectivamente ($p=NS$). Resultados similares obtiene el grupo de Weight al analizar un estudio de casos-control sobre 651 pacientes tratados con braquiterapia. PNI se documentó en el 19 pacientes (17%). La presencia de PNI no se relacionó con la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (19.6% y 14.3%, $p=NS$). En conclusión, la revisión de la literatura ofrece espacio para la duda, pero series seleccionadas de pacientes, provenientes de centros de excelencia, donde la braquiterapia se ha realizado con criterios de planificación que incluían la adición de márgenes amplios a la próstata para obtener el volumen blanco no han mostrado diferencias significativas en cuanto a control bioquímico en los grupos de pacientes con y sin PNI.

•. Porcentaje de biopsias positivas: la fracción de biopsias prostáticas que contienen cáncer ha mostrado capacidad para predecir el volumen tumoral, la extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y ganglios pélvicos, y cantidad de patrón Gleason 4 y 5 en la pieza de prostatectomía (122). Además el porcentaje de biopsias positivas se relaciona con la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad tras prostatectomía radical (123), radioterapia externa (124), y braquiterapia con semillas permanentes (125, 126).

Criterios funcionales (del paciente)

No existe ningún criterio pre-implante adecuado para predecir sintomatología urinaria crónica. El papel del IPSS (“International Prostate Symptom Score”) ha sido estudiado ampliamente con resultados contradictorios, ya que parece ser predictor de toxicidad aguda en forma de uretritis o retención aguda de orina, pero no ha demostrado asociación con sintomatología crónica. Pacientes con $IPSS \geq 20$ tienen un riesgo de retención urinaria o uretritis prolongadas del 30-40%. Las recomendaciones conjuntas de ESTRO-EAU-EORTC aconsejan reservar la braquiterapia para pacientes con $IPSS \leq 8$.

La utilidad de la micciometría también se ha explorado para predecir la incidencia de complicaciones tras la braquiterapia. Sus valores se relacionan bien con los del IPSS y tiene la ventaja de ser un instrumento más objetivo de medida de la función urinaria. Las cifras de flujo máximo (Q_{max}) se relacionan con la incidencia de retención aguda de orina (127, 128). Las recomendaciones conjuntas de ESTRO-EAU-EORTC aconsejan reservar la braquiterapia para pacientes con $Q_{max} \geq 15ml/s$.

El volumen prostático > 50c.c. se ha relacionado a veces con la incidencia de toxicidad urinaria. Sin embargo, series procedentes de instituciones de prestigio han mostrado que el implante de próstatas de gran volumen no se asocia necesariamente con un aumento de la toxicidad (129, 130, 131, 132, 133, 134).

La presencia de resección transuretral (RTU) previa se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad urinaria, fundamentalmente incontinencia. Algunas series han mostrado tasas de incontinencia del 11-24% en pacientes sometidos a RTU previa y del 3% en pacientes sin RTU (135). Sin embargo parece claro que la elección del método de planificación (carga periférica vs. carga homogénea) juega un papel en la aparición de toxicidad post RTU (136).

Crterios balísticos (de la técnica)

Los resultados de la braquiterapia se pueden ver condicionados por una serie de factores que pueden afectar la distribución de dosis. Entre ellos destacan el volumen prostático, la interferencia del arco púbico y la presencia de RTU previa.

El volumen prostático ha sido mencionado anteriormente en el apartado correspondiente a toxicidad urinaria. Próstatas de volumen > 50cc presentan mayor dificultad a la hora de la planificación y ejecución del implante al necesitar mayor actividad implantada (lo que se traduce generalmente en mayor número de agujas y de semillas). Sin embargo, el volumen prostático no es óbice para una buena planificación (134).

La interferencia del arco púbico se produce cuando la ventana ósea que permite el paso de las agujas de implante es demasiado pequeña o estrecha, lo que provoca una deficiente distribución de dosis. La interferencia del arco púbico suele ir ligada a volúmenes prostáticos > 50c.c. pero en ocasiones es una característica inesperada en pacientes con próstatas de volumen menor. En la figura 4.24 se observa el resultado. La presencia de RTU previa se ha relacionado con la aparición de toxicidad como hemos visto previamente, pero además se ha considerado una contraindicación

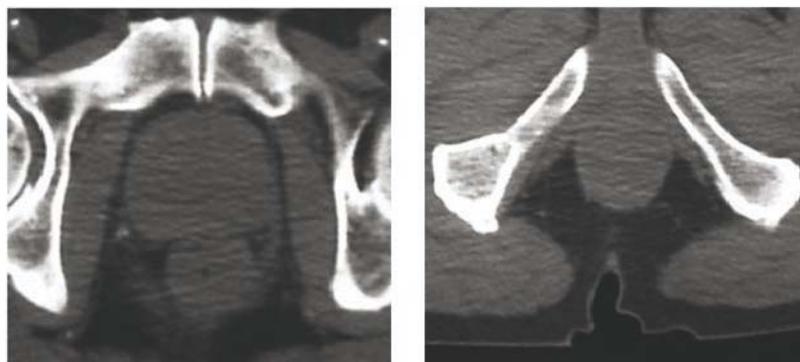


Figura 4.24 Estudio del arco púbico para evaluar la factibilidad balística del implante. Sobre la imagen donde la ventana ósea es más estrecha (a la derecha) se superpone el contorno de la próstata en el corte en que éste es más ancho (a la izquierda). Si dicho diámetro no sobrepasa al marco óseo el implante es factible. Si el contorno sobrepasa el marco óseo en más de un tercio de su diámetro o un centímetro absoluto, es posible que durante el implante se experimenten problemas por el fenómeno de interferencia del arco púbico. Fuente: elaboración propia.

de índole técnico, al no poderse garantizar una distribución de dosis adecuada debido al defecto residual de tejido prostático. Sin embargo la factibilidad depende fundamentalmente de la cantidad de tejido resecaado y de la cicatrización del defecto (ver figura 4.25). Por lo general la RTU no condiciona una contraindicación absoluta al tratamiento con braquiterapia. Algunas series procedentes de centros de prestigio han podido evaluar el impacto dosimétrico de la RTU (137).

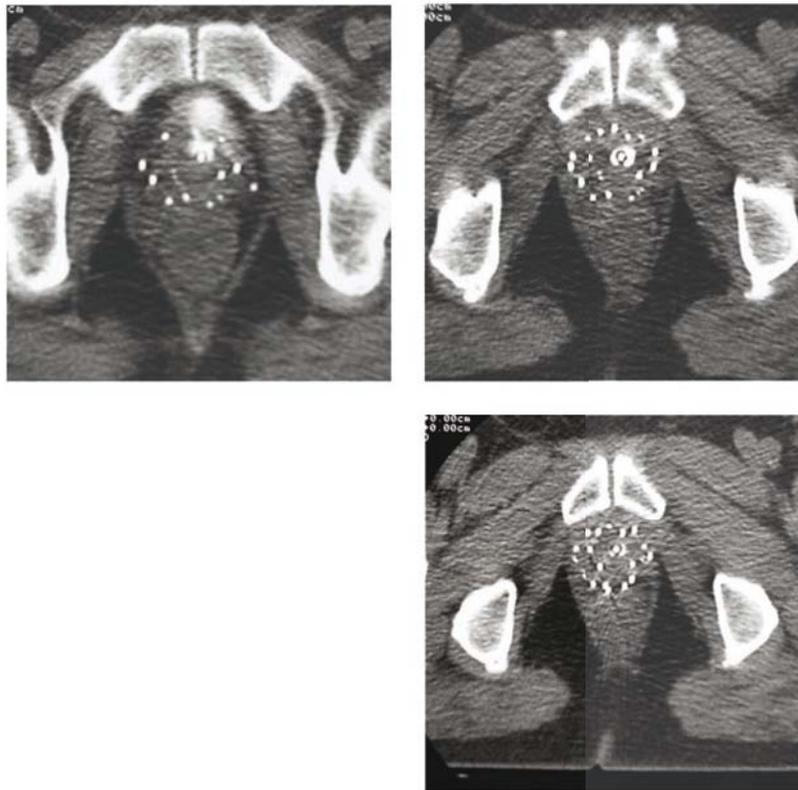


Figura 4.25 Aspecto de un implante permanente con semillas en un paciente que había recibido previamente una resección transuretral. Panel superior izquierdo: interfase con la vejiga. Panel superior derecho: cuerpo glandular. Panel inferior derecho: porción caudal. Obsérvese que el defecto de tejido se ha rellenado de contraste radiológico. Si la cantidad de tejido extraído es pequeño y han pasado más de seis meses desde la intervención, entonces se puede proponer braquiterapia permanente en función de la experiencia del equipo.

4.2.4 Métodos de implante

Bajo este epígrafe vamos a tratar de dar una visión esquemática de las diferentes técnicas de implante que se encuentran disponibles para realizar la braquiterapia prostática. Se insistirá fundamentalmente sobre los flujos de trabajo y el papel de la dosimetría previsional o “preplanning” en cada una de dichas técnicas. Por otra parte, nos gustaría insistir en el hecho de que ninguna de las técnicas se ha mostrado superior a las demás en términos de control bioquímico de la enfermedad, ni en cuanto a la tasa de complicaciones infringidas. Por ello el análisis más adecuado de las ventajas de cada una de ellas se ha de hacer en términos de la optimización de los procesos y los flujos de trabajo que se llevan a cabo. En última instancia, sin embargo, se espera que las técnicas más evolucionadas (las que incorporen imágenes funcionales para la planificación o el análisis post-implante) tengan un impacto a largo plazo al mejorar el índice terapéutico.

En el DVD que acompaña a esta memoria se muestra la técnica que realizamos en la actualidad en el Instituto Catalán de Oncología. Como se ha mencionado previamente, no existe una técnica común que se haya aplicado uniformemente a todos los pacientes de nuestra serie. Sin embargo, la técnica presentada en dicho DVD representa nuestra evolución a través de cada una de dichas técnicas que han conformado nuestra técnica actual, que por supuesto no es la definitiva, ya que suponemos que sufrirá modificaciones a medida que el análisis clínico o los desarrollos tecnológicos así nos lo dicten.

Técnica con preplanificación (“Preplanning”)

La moderna braquiterapia prostática nació en Seattle como un procedimiento en dos tiempos (118). En primer lugar se realizaba un estudio volumétrico con ultrasonografía transrectal varias semanas antes de la fecha prevista para el implante. Con las imágenes obtenidas se realizaba el diseño de volúmenes de interés y la planificación del tratamiento (dosimetría previsual). Se encargaban las semillas necesarias y en un segundo tiempo, el día del implante se reproducía la posición del paciente y la próstata se implantaba de acuerdo con el plan propuesto (pre-plan), tratando de reproducirlo fielmente. Esta técnica ha dado resultados clínicos excelentes (todas las series de los grupos de Seattle se basan en estas técnicas) pero tiene una serie de desventajas potenciales: en primer lugar, debido a variaciones en la posición del paciente y relajación de la musculatura pélvica, inducidas por la anestesia, o como consecuencia de la terapia hormonal, se pueden producir variaciones en la forma y el volumen prostático entre el tiempo del pre-plan y el del implante. Por lo que estas variaciones pueden introducir imprecisiones en un implante basado únicamente en el pre-plan. En segundo lugar la posición del paciente, y las imágenes adquiridas durante el implante deberían coincidir con las obtenidas durante la planificación previa al implante. Puede ser, que ocasionalmente, sean difícilmente reproducibles en la sala de operaciones. El método de pre-plan requiere un estudio US separado el cual es pesado y en ocasiones, incluso difícil de planificar.

Planificación intraoperatoria

La preplanificación intraoperatoria (IOP) elimina la visita de preplanificación del paciente, ya que el proceso de planificación se lleva a cabo en la sala de operaciones. En este caso, al no haber dosimetría previsual en la que basar el pedido previo de semillas, el número aproximado de semillas se determina a partir de un nomograma o tabla basada en el volumen prostático obtenido del estudio de TC o TRUS. El procedimiento comienza con la realización de una TRUS en la sala operatoria y las imágenes son enviadas en tiempo real al sistema de planificación de tratamiento. Se realiza el diseño de los órganos de interés y se realiza la dosimetría previsual según la cual la próstata es implantada.

La preplanificación intraoperatoria presenta diversas ventajas frente al método de preplanificación en dos etapas, ya que evita la necesidad de llevar a cabo dos TRUS y reproducir la posición del paciente. Sin embargo, la pre-planificación intraoperatoria no considera las variaciones intraoperatorias en la geometría de la próstata o desviaciones en la posición de la aguja respecto a la dosimetría previsual (138).

•• Wilkinson et al. (139) publican que, siguiendo los índices ABS de evaluación de dosis (140), los implantes basados en el IOP fueron de mayor calidad que los realizados con el método convencional de preplanificación. Al comparar IOP a la preplanificación, la

D90 media aumentó de 120.5 Gy a 136.5 Gy, el V80 aumentó del 90.4 % al 95.6% y el V100 aumentó del 76.2 % al 84.9%, siendo estas mejoras clínicamente significativas.

∴. Resultados similares fueron confirmados por otros autores (141). Sin embargo, se debe señalar que se trata de ensayos prospectivos pero no randomizados y por lo tanto, susceptibles de sesgos en la selección. Por otro lado, estudios comparativos de IOP con controles históricos no distinguen entre mejoras debidas a la IOP y mejoras debidas a una mejora en las habilidades del médico o al uso de un radioisótopo con mayor actividad total.

Planificación interactiva (“Dynamic planning”)

La primera parte del proceso (petición previa de las semillas, adquisición de imágenes y definición del volumen de interés) es similar al del método IOP. Posteriormente se genera un plan de tratamiento optimizado y sus HDV asociados. En la planificación interactiva, es crucial la existencia de un sistema de navegación que permita capturar la posición relativa de las agujas respecto a la anatomía prostática. De este modo el cálculo de dosis actualiza la posición de las semillas en base a la posición real de las agujas (142, 143, 144, 145, 146). En el caso de que aparezcan consecuencias dosimétricas adversas, las agujas se vuelven a situar, y las consiguientes posiciones de las agujas son alteradas en la planificación. Si es necesario, se pueden añadir o eliminar semillas manualmente, y las nuevas distribuciones isodosis y HDVs se vuelven a calcular. La cantidad de ciclos de re-cálculo depende del braquiterapeuta y de la situación clínica.

Existen distintos sistemas de planificación interactiva; algunos comercializados, mientras otros desarrollados institucionalmente. Los sistemas comercializados incluyen Interplant® (Burdette Medical System, Champaign, IL), PIPER® (RTek, Pittsford, NY), SPOT Pro® (Nucletron Corporation, Veenendaal, Netherlands), Strata® (Rosses Medical Systems, Columbia, MD) VariSeed® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) y otros. Los sistemas desarrollados en la institución incluyen los del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) en New York, el del Brigham and Women’s Hospital en Boston y otros.

La planificación interactiva representa una mejora sobre la pre-planificación intraoperatoria, y potencialmente, permitiría un acortamiento en la curva de aprendizaje para braquiterapeutas inexpertos, así como la técnica sería menos dependiente del operador. Sin embargo, en la planificación interactiva, el cálculo de la distribución de dosis se basa en la posición de la aguja implantada, por lo que la planificación interactiva puede subestimar el impacto del movimiento de las semillas después de su implante.

∴. Zelefsky et al. demostraron excelente cobertura de dosis en la próstata con una dosis de prescripción de 144 Gy. El valor mediano de V100 fue de 96 % y el valor medio de D90 de 116 % de la dosis prescrita con uso de IOP (142). En un análisis dosimétrico comparativo de tres técnicas de implantes llevadas a cabo en el MSKCC, las dosis uretrales máximas más bajas fueron significativamente más frecuentes con plan conformado intraoperatorio generado por ordenador en comparación con el método preplanificación CT o con el método manual intraoperatorio por ultrasonidos. Con el método IOP, la intensificación de dosis intraoperatoria se consiguió dirigiendo dosis más altas hacia regiones que mostraban enfermedad activa en RM espectroscópica sin excederse en las dosis en la uretra y recto.

∴ Stone et al. (147) compararon los resultados dosimétricos obtenidos intraoperativamente con la evaluación basada en CT realizada 1 mes posterior al implante en 70 pacientes (37, ^{125}I exclusivo; 33, boost ^{103}Pd). Esto reveló una buena correlación entre resultados intraoperativos y post-implante. Los resultados medios D90 intraoperativos comparados a aquellos obtenidos post-implante fueron 178 Gy vs. 188.5 Gy para implantes con ^{125}I y 98 Gy vs. 98.5 Gy para implantes con boost ^{103}Pd respectivamente.

Cálculo dinámico de la dosis

El cálculo dinámico de la dosis presupone que se dispone de un sistema de TRUS de resolución suficiente para capturar la posición de cada semilla individual relativa a la anatomía prostática del paciente. Algunos sistemas de planificación como VardiSeed® y SPOT Pro® ofrecen esta posibilidad, pero su ejecución depende, como hemos dicho, de las capacidades de la TRUS. El cálculo dinámico de dosis es posible para braquiterapia de alta dosis, ya que exige una visualización de las agujas, no de las semillas con TRUS. El amplio desarrollo en esta área, hace que algunas de las características del cálculo dinámico de dosis llegue a estar disponible en breve.

La característica principal del cálculo dinámico de dosis es que las posiciones de las semillas se capturan en tiempo real, y la optimización se basa en la posición de estas semillas (más que en la de las agujas). La distribución de dosis se actualiza dinámicamente basada en las posiciones reales de las semillas, a medida que estas se van implantando. El movimiento de la próstata durante el implante, así como los cambios en el tamaño y forma de la próstata debidos al edema introperatorio, son tenidos en cuenta (al menos en teoría). La evaluación post-implante se lleva a cabo en el momento de la intervención, mediante una dosimetría post-implante intraoperatoria.

4.2.5 Resultados (I): control de la enfermedad

Al igual que para la prostatectomía radical y la radioterapia externa, los resultados en cuanto a control bioquímico para la braquiterapia con semillas permanentes provienen de un selecto grupo de instituciones con resultados consolidados a largo plazo. Estos resultados no representan ni se deben extrapolar a todas las instituciones ni a todos los programas de braquiterapia prostática, y se deben considerar únicamente como resultados de referencia y series para validar nuestros propios resultados.

El análisis de los resultados de braquiterapia es complicado debido a la dificultad para comparar las series entre sí. Por ello se establecieron criterios de clasificación basados en la combinación de variables significativas para la supervivencia libre de recidiva bioquímica. De este modo se pueden establecer subgrupos homonégeos que pudieran ser clasificados entre sí. La estratificación por grupos de riesgo constituye una herramienta muy potente para reducir la dimensionalidad de las variables pronósticas al combinar tres variables (dos ordinales y una continua) en una sola ordinal. La validez de los grupos o estratos pronósticos ha sido bien demostrada previamente en series con pacientes tratados con RTE, braquiterapia o una combinación de ambas (148, 149, 82, 150). A continuación presentaremos los sistemas de estratificación más conocidos y los resultados que obtiene la braquiterapia sobre cada uno de ellos.

∴ El grupo de Seattle (inicialmente compuesto por John Blasco, Peter Grimm y Haakon Ragde) definió dos grupos de riesgo: eran considerados pacientes de bajo riesgo aquellos con [estadio clínico < T2b] y [GS < 7] mientras que aquellos pacientes con

[estadio clínico \geq T2b] ó [GS \geq 7] se consideraban de alto riesgo (148). El análisis de los resultados de este grupo es más complicado si cabe puesto que el grupo original se escindió en dos grupos que siguieron trabajando en el área de Seattle (Seattle Prostate Institute y Seattle Northwest Hospital) y que siguieron publicando sobre la misma serie de pacientes tratados inicialmente, aunque sin obtener los mismos resultados debido a la aplicación de diferentes definiciones de recidiva y distintos métodos estadísticos de proyección de resultados.

Estudio A (151): Periodo de inclusión: 01/01/87 - 06/30/88 (18 meses). Publicado en 1998. Se incluyen 152 pacientes consecutivos (Grupo 1: braquiterapia exclusiva, 98p . Grupo 2: tratamiento combinado, 54p). Definición de fallo: no obtener un PSA \leq 0.5 ng/ml. Seguimiento: mediana 119 meses (3 - 134 meses). Resultados proyectados a 10 años. Resultados (supervivencia libre de enfermedad para el grupo general, grupo 1 y grupo 2): 66, 60 y 76%.

Estudio B (148): Periodo de inclusión: 01/01/87 - 09/09/89 (32 meses). Publicado en 2000. Se incluyen 229 pacientes consecutivos (Grupo 1: braquiterapia exclusiva - 147p. Grupo 2: tratamiento combinado, 82p). Definición de fallo: tres aumentos consecutivos de PSA separados al menos tres meses o valor de PSA $>$ 1 ng/ml si los valores precedentes no eran concluyentes. Se muestran proyecciones a 12 años. Seguimiento: tiempo promedio a la última determinación de PSA de 93 meses (24 - 144 meses). Resultados (supervivencia libre de enfermedad para el grupo general, grupo 1 y grupo 2): 70, 66 y 79%.

Estudio C (152): Periodo de inclusión: 01/01/88 - 12/31/93 (72 meses). Publicado en 2000. Se incluyen 634 pacientes (Grupo 1: braquiterapia exclusiva, 403p. Grupo 2: tratamiento combinado, 231p). Definición de fallo: criterio ASTRO. Seguimiento: mediana 58 meses. Resultados proyectados a 10 años. Resultados (supervivencia libre de enfermedad para el grupo general, grupo 1 y grupo 2): 85, 88 y 79%.

Estudio D (153): Periodo de inclusión: 01/01/88 - 12/31/93 (72 meses). Publicado en 2000. Se incluyen 591 pacientes (Grupo 1: braquiterapia exclusiva, 406p. Grupo 2: terapia combinada, 185p). Definición de fallo: no alcanzar un valor de PSA \leq 0.2 ng/ml. Seguimiento: mediana 59 meses. Resultados proyectados a 10 años. Resultados (supervivencia libre de enfermedad para el grupo general): 55%.

•• El grupo del Hospital Mount Sinai de New York (Richard Stock y Nelson Stone) presenta resultados muy sólidos sobre su propia definición de grupos de riesgo (149). Se definen tres grupos: grupo de bajo riesgo (T \leq T2a, GS $<$ 7 y PSA \leq 10ng/ml), grupo de riesgo intermedio (T2b-T2c ó GS 7 ó [10 $<$ PSA \leq 20]) y grupo de alto riesgo (dos o más criterios del riesgo intermedio, o bien [GS 8-10] o bien [PSA $>$ 20 ng/ml]).

Usando estos criterios se reportan resultados sobre 243 pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años (mediana de seguimiento de 75 meses, con un rango entre 61 y 135 meses). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 8 años post-implante para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue del 88%, 81% y 65% respectivamente. Cabe destacar de este estudio que sólo se produce un evento a partir del sexto año post-implante en el grupo de bajo riesgo pero que los tres grupos alcanzan un “plateau” entre el sexto y el octavo año post-implante (154).

∴ El grupo del MSKCC liderado por Michael Zelefsky definió los grupos de riesgo a partir de los estudios de escalada de dosis con RTE (82). El grupo de bajo riesgo se define por T1-2, PSA \leq 10 ng/ml y GS $<$ 7. El grupo de riesgo intermedio se define por la violación de alguno de los supuestos anteriores y el grupo de alto riesgo por más de una. Aplicando estos mismos criterios se describen los resultados sobre 248 pacientes tratados con braquiterapia exclusiva. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fueron de 88%, 77% y 38% respectivamente (155).

∴ El grupo de Boston, liderado por Vincent D'Amico define los siguientes grupos de riesgo: bajo riesgo (T \leq T2a, PSA \leq 10 ng/ml y GS $<$ 7), riesgo intermedio (T2b ó [10 $<$ PSA \leq 20], ó GS 7) y alto riesgo (T2c ó PSA $>$ 20 ng/ml ó GS [8 – 10]). Aplicando este sistema se estudian 218 pacientes sometidos a braquiterapia exclusiva. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fueron de 85%, 3%, 5% respectivamente (150).

Estudios de braquiterapia exclusiva

∴ Sharkey et al. (156) estudian 434 pacientes en estadio clínico T1-2, con un PSA mediano de 7.4 ng/ml e índices de Gleason menores de 7 en el 74% de los pacientes. La mayoría de los pacientes (62%) eran mayores de 70 años. Recibieron tratamiento hormonal el 51.6% de los pacientes. El tratamiento consistió en un implante de semillas de ^{103}Pd (115Gy). Se definió el control bioquímico por valores de PSA $<$ 1.5ng/ml al año post-tratamiento. El 76% de los pacientes cumplía el criterio de control bioquímico y 88% tenían una biopsia prostática negativa 1 año post-implante. Las diferencias según valor de PSA inicial o adición de terapia hormonal no son estudiadas para significación estadística.

∴ Kaye et al. (157) estudian 76 pacientes divididos en dos grupos: grupo 1 con 45 pacientes con tumores pequeños (menos de dos centímetros por tacto rectal o ecografía transrectal), bien diferenciados, con índice de Gleason $<$ 7, que fueron tratados con braquiterapia exclusiva (^{125}I , 160 Gy). En el grupo 2 se incluyeron 31 pacientes con tumores mayores y/o menos diferenciados pero clínicamente órgano-confinados, que recibieron RTE (45Gy) y braquiterapia (^{125}I , 120 Gy). La edad media del grupo general fue de 71 años (rango: 50-83). Ningún paciente recibió tratamiento hormonal. Se definió control de la enfermedad como ausencia de enfermedad al tacto rectal, por PSA y presencia de biopsia negativa. Tras un seguimiento mediano de 26.3 meses, en los pacientes del grupo 1 la tasa de control clínico fue del 51% y del 63% en el grupo 2. La tasa de control bioquímico (nadir menor de 4ng/ml, incremento menor de 2ng/ml y valor menor a 4ng/ml) para el grupo 1 fue del 97% y del 94% para el grupo 2.

∴ Batterman et al. (158), en el Centro Médico Universitario de Utrecht, revisaron 249 pacientes sin tratamiento previo, tratados mediante implante perineal entre diciembre de 1989 y diciembre de 1998. La edad media de los hombres era 69 años (rango 45-91 años). El estadio y grado eran: T(1), 121; T(2), 126; T(3), 2; bien diferenciados, 136; moderadamente diferenciados, 100; indiferenciados, 15; sin establecer, 8. El nivel medio de PSA inicial era 16.1 ng/ml (rango entre [$<$ 1.0] – 165 ng/ml). El volumen medio prostático era 33 cc. Sesenta y dos pacientes habían sufrido intervención quirúrgica por problemas de micción. El tratamiento evolucionó de semillas aisladas a RAPID Strand, y de la rejilla de implante montada sobre la sonda endorectal a la peana calibrada (“stepper”) y la planificación previa. La introducción de RAPID Strand

incrementó considerablemente el número de semillas (incremento de la media de 41 a 65 semillas). La progresión tumoral fue definida, según el consenso ASTRO, como toda recurrencia local o a distancia demostrada, inicio de hormonoterapia, PSA > 10 ng/ml o aumento del PSA en tres determinaciones consecutivas a lo largo de 6 meses. Con una mediana de seguimiento de 29.2 meses (rango 6-94 meses), un total de 195 pacientes no mostraron evidencia de enfermedad (18 fallecieron por causas intercurrentes) y 54 mostraron evidencia de enfermedad (13 fallecieron con cáncer de próstata). Se encontró toxicidad en 22 pacientes. Se produjeron efectos secundarios urinarios en 18 pacientes, en nueve casos tras RTU previa. Cuatro pacientes tuvieron problemas intestinales, pero únicamente uno presentó una úlcera rectal que sanó tras terapia hormonal por recurrencia local.

•. Beyer et al. (159) revisaron 499 pacientes tratados con braquiterapia exclusiva, desde diciembre de 1988 a diciembre de 1993. La braquiterapia guiada por ecografía se planificó previamente con ^{125}I y la dosis prescrita deseada fue 160 Gy. Todos ellos fueron estadiados clínicamente como adenocarcinomas de próstata T1 o T2, con ganglios negativos. Durante el primer año, se perdieron 10 en el seguimiento, que han sido excluidos del estudio ulterior. Los 489 pacientes restantes constituyen la base de su artículo. Se registraron sistemáticamente el estado clínico y los valores del antígeno prostático específico (PSA) antes y después del tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 35 meses (rango: 3-70), el control clínico local actuarial es del 83%. Tanto el estadio como el grado predicen el resultado final. La supervivencia libre de enfermedad bioquímica actuarial (BDFS) también está correlacionada con el estadio, grado y PSA inicial. La supervivencia libre de enfermedad bioquímica a los 5 años es del 94% para tumores T1, 70% para T2 unilaterales y 34% para T2c. El grado también es factor predictivo, oscilando desde el 85% en los tumores de grado bajo al 30% en los tumores grado alto. En un análisis multivariante, el PSA inicial es el factor que más se correlaciona ($p < 0.0001$) con la BDFS, el control local, y la supervivencia libre de enfermedad clínica. Los pacientes con un PSA inicial normal gozaron de una BDFS del 93%, mientras que los que presentaban PSA > 10 ng/ml tenían una BDFS del 40%. Las complicaciones fueron pocas, con urgencia urinaria grave o disuria en el 4% e incontinencia junto con proctitis observadas en el 1%.

•. Wallner et al. (160) analizaron noventa y dos pacientes con carcinoma prostático en estadio clínico T1 - T2, índice de Gleason 2 - 7, tratados con implante prostático transperineal ambulatorio de ^{125}I , basada en TC. La dosis mínima de radiación prescrita fue de 140 a 160 Gy. Los pacientes fueron monitorizados entre 1 y 7 años (mediana, 3). En el 46% de los pacientes, los síntomas urinarios relacionados con la irradiación fueron suficientemente importantes el primer mes después del implante como para necesitar medicación. Los síntomas urinarios relacionados con la irradiación se resolvieron gradualmente. Dos años después del implante, el 14% de los pacientes tenían síntomas urinarios persistentes, \geq grado 2 de la clasificación de RTOG. El ocho por ciento de los pacientes sufrieron una resección transuretral de próstata (RTU) durante los primeros 2 años después del implante. Cinco pacientes desarrollaron úlceras rectales radioinducidas. De 56 pacientes que eran sexualmente potentes antes del implante, el 86% conservaban la potencia a los 3 años. Veinticinco pacientes mostraron progresión bioquímica de la enfermedad. La libertad actuarial total a partir de la tasa de fracaso bioquímico a los 4 años después de la implantación fue del 63%. En el análisis multivariante de riesgo proporcional de Cox, el factor predictivo más potente de fracaso fue el nivel de antígeno prostático específico (PSA) inferior o

superior a 10 ng/mL ($p = 0.005$), seguido por el índice de Gleason ($[2 - 4]$ vs. $[5 - 7]$, $p = 0.08$) y el estadio (T1 vs. T2, $p = 0.09$).

•. Blasko et al. (161) reportaron la tasa de supervivencia libre de recurrencia bioquímica en un grupo de 197 pacientes con carcinoma prostático en estadio clínico T1 y T2 tratados mediante implante con ^{125}I . El seguimiento fue de 1 a 7 años (mediana 3). Los niveles séricos de PSA pretratamiento eran elevados (superiores a 4.0 ng/ml) en 138 pacientes (70%). Había 105 tumores bien diferenciados (índice de Gleason 2 - 4), 87 moderadamente diferenciados (índice de Gleason 5 - 6) y 5 indeterminados. La dosis prostática mínima prescrita fue 160 Gy. Entre 138 pacientes con un nivel de PSA elevado antes de la implantación y sin tratamiento hormonal previo, el valor del PSA volvió a la normalidad en el 98% y se redujo a menos de 1.0 ng/ml antes de 24 meses del tratamiento en el 82%. En el 97% de estos 138 pacientes el nivel de PSA se redujo a menos de 1.0 ng/ml a los 48 meses después de la implantación. De 8 pacientes con valores de PSA crecientes, 5 también tenían fracaso clínicamente evidente. La tasa actuarial de fracaso químico (PSA en aumento) o clínico a los 5 años después de la implantación fue del 7%, con 15 pacientes aún con riesgo a los 5 años. Había una tendencia a tasas de fracaso superiores entre los pacientes con niveles más altos de PSA antes del tratamiento ($p = 0.57$), índices de Gleason $[5 - 6]$ vs. $[2 - 4]$ ($p = 0.51$) o un estadio de la enfermedad superior ($p = 0.17$).

•. Grado et al. (162) reportaron la efectividad y seguridad de la braquiterapia transperineal guiada por ultrasonidos y fluoroscopia en pacientes con cáncer de próstata localizado. Reportaron los resultados de 490 pacientes tratados con semillas radiactivas de ^{125}I o ^{103}Pd solas o combinadas con radioterapia externa adicional. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a los 5 años fue del 79% (95% CI, 71-85%), y la tasa actuarial de control local a 5 años fue del 98% (95% CI, 94-99%). Se encontró que el valor mínimo (nadir) de PSA postratamiento y el nivel de PSA pretratamiento eran factores predictivos significativos de la supervivencia libre de enfermedad. En los pacientes con el nadir de PSA < 0.5 ng/ml, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 93% (95% CI, 84-97%), comparada con el 25% (95% CI, 5-53%) en los pacientes cuyo nadir de PSA era 0.5-1.0 ng/ml y el 15% (95% CI, 3-38) en los pacientes con un nadir de PSA > 1.0 ng/ml.

•. Merrick et al. (163) presentaron una larga serie de 425 pacientes tratados con braquiterapia prostática transperineal guiada por ecografía, usando ^{103}Pd o ^{125}I , para adenocarcinoma prostático estadio clínico T1b-T3a NxM0 (1997 AJCC). Ciento noventa pacientes fueron tratados con monoterapia con ^{103}Pd o ^{125}I ; 235 pacientes recibieron radioterapia externa (RTE) a dosis moderadas, seguida por una sobreimpresión con braquiterapia prostática; 163 pacientes recibieron terapia hormonal neoadyuvante, conjuntamente con monoterapia con ^{103}Pd o ^{125}I (77 pacientes) o conjuntamente con RTE a dosis moderadas y una sobreimpresión de braquiterapia prostática (86 pacientes). La mediana de edad del paciente era 68 años (rango, 48.2-81.3 años). La mediana de seguimiento fue de 31 meses (rango, 11-69 meses). La supervivencia libre de enfermedad bioquímica fue definida según la definición consensuada de la American Society of Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO). Para toda la cohorte, la tasa de supervivencia libre de evidencia de enfermedad bioquímica (bNED) actuarial a 5 años fue del 94%. Para los pacientes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, las tasas sin enfermedad bioquímica a 5 años fueron 97.1%, 97.5%, y 84.4%, respectivamente. Para los pacientes no tratados con hormonas, el 95.7%, 96.4%, y

79.9% de los pacientes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto estuvieron libres de fracaso bioquímico. Los parámetros clínicos y de tratamiento predictivos de la evolución bioquímica incluyeron: el estadio clínico, antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento, índice de Gleason, grupo de riesgo, edad > 65 años, y terapia hormonal neoadyuvante. La elección del isótopo no fue un factor predictivo estadísticamente significativo de la supervivencia libre de enfermedad para ningún grupo de riesgo. La mediana del PSA post-implante fue ≤ 0.2 ng/ml para todos los grupos de riesgo, independientemente del estado hormonal. El PSA medio postratamiento, sin embargo, fue significativamente menor en los hombres implantados con ^{103}Pd (0.14 ng/mL) que en los implantados con ^{125}I (0.25 ng/mL).

•• Storey et al. (164) reportaron resultados de 206 pacientes tratados entre 1988 y 1993. Los criterios de inclusión fueron estadio localizado (T1 - T2) y bajo grado (índice de Gleason ≤ 7). Todos los pacientes recibieron implantes transperineales de ^{125}I con planificación previa. La supervivencia libre de recidiva bioquímica actuarial a 5 años, fue del 63%. Específicamente, fue del 76% en los pacientes con PSA pretratamiento ≤ 10 ng/ml, en comparación con el 51% de los pacientes con valores > 10 ng/ml (mediana del tiempo de observación 35 meses). La supervivencia libre de fracaso bioquímico para pacientes con PSA ≤ 4 ng/ml fue del 84%. El estadio y el índice de Gleason no permitieron predecir la evolución. El nadir de PSA fue el factor predictivo más potente de supervivencia libre de enfermedad bioquímica a largo plazo ($p < 0.001$) con sólo 2 fracasos en 62 pacientes que consiguieron un nadir de PSA postratamiento ≤ 0.5 ng/ml.

•• Blank et al. (165) presentaron otra madurada experiencia europea. Entre 1985 y 1996, 102 pacientes con cáncer de próstata [T1-T2, N0] fueron tratados con braquiterapia con ^{125}I en el Centro Médico Académico de Amsterdam. Los tumores fueron clasificados como T1c en cuatro pacientes, T2a en 73 pacientes y T2b en 25 pacientes. El PSA medio pretratamiento fue 17 ng/ml. La dosis periférica deseada fue 160 Gy. Veintisiete pacientes recibieron irradiación pélvica externa adicional a una dosis de 40 Gy en 20 fracciones diarias de 2 Gy. Las tasas de supervivencia actuariales a 5 y 7 años fueron 77 y 63%, respectivamente (mediana 102 meses). Diez pacientes (9.5%) fallecieron por cáncer de próstata. Las tasas de progresión clínica a 5 y 7 años fueron 12 y 17%, respectivamente. Las tasas de fracaso bioquímico a 5 y 7 años fueron 39 y 44%, respectivamente. Entre las variables del estudio, únicamente el PSA pretratamiento fue un factor predictivo de la evolución clínica y bioquímica, pero no de la supervivencia. El control bioquímico a 6 años varió desde el 30%, para valores de PSA pretratamiento superiores a 20 ng/ml, al 95% para valores ≤ 8 ng/ml.

•• Zelefsky et al. (166) recogen los resultados de un “pooled análisis” sobre 2693 pacientes tratados entre 1988 y 1998 con braquiterapia exclusiva (^{125}I o ^{103}Pd) procedentes de 11 instituciones y con una mediana de seguimiento de 63 meses. Los grupos de riesgo fueron definidos de acuerdo con el criterio de la “National Comprehensive Cancer Network” (<http://www.nccn.org>). El bajo riesgo fue definido como [T1-T2a, índice de Gleason ≤ 6 y PSA inicial < 10 ng/ml], el riesgo intermedio [T2b, o bien T2c, o bien índice de Gleason = 7, o bien PSA inicial 10-20 ng/ml] y el alto riesgo [índice de Gleason ≥ 8 , o bien PSA inicial > 20 ng/ml]. El fallo bioquímico se calculó para el criterio ASTRO y para el RTOG-Phoenix. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 8 años para los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo fue del 82%, 70% y 48% respectivamente ($p < 0.001$) según el criterio ASTRO y del 74%, 61% y 39% según el criterio RTOG-Phoenix.

∴ Blasko et al. (167) también presentaron su experiencia utilizando ^{103}Pd como monoterapia. Analizaron 230 pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1-T2. La recaída fue definida como dos elevaciones consecutivas del PSA. La tasa de control bioquímico global conseguida a los 9 años fue del 83.5%. Los fracasos fueron locales 3.0%; a distancia 6.1%; únicamente fracaso bioquímico en 4.3%. Factores de riesgo significativos que contribuyeron al fracaso fueron PSA sérico superior a 10 ng/ml e índice de Gleason 7 o superior. El control bioquímico a cinco años para los que no presentaban ningún factor de riesgo fue del 94%; un factor de riesgo, 82%; ambos factores de riesgo, 65%. Cuando se tuvieron en cuenta todas las 1354 determinaciones de PSA obtenidas para esta cohorte, los pacientes con una proporción de PSAs ≤ 0.5 ng/ml continuaron incrementando el valor hasta al menos 48 meses postratamiento. Estos datos se ajustaron a una mediana de vida media del PSA de 96.2 días, lo que sugiere que la respuesta del PSA después de la braquiterapia con isótopos de baja tasa de dosis es prolongada en comparación con el ^{125}I .

∴ El RTOG publica los resultados de un estudio fase II (RTOG 98-05) de braquiterapia exclusiva en pacientes de bajo riesgo (PSA < 10, índice de Gleason 2-6, T1-T2a) (71). Se analizaron 95 pacientes con una mediana de seguimiento de 5.3 años (0.4 – 6.5). A 5 años, 5 pacientes tenían fallo local, 1 tenía evidencia de fallo local y 6 (6%) tenían fallo bioquímico definido como una elevación del PSA en dos ocasiones consecutivas (si alcanza un nivel > 1ng/ml) tras el nadir. Se analizaron otras definiciones de fallo bioquímico: RTOG-Phoenix (nadir + 2ng/ml), ASTRO (tres aumentos sucesivos del nivel del PSA por encima del nadir o bien PSA > 4mg/ml), Blasko (dos incrementos consecutivos en el PSA o bien PSA > 4ng/ml en pacientes con PSA pre-implante mayor de 4ng/ml o bien PSA mayor que el PSA pre-implante en pacientes con PSA pre-implante < 4ng/ml). La tasa actuarial de recidiva bioquímica de acuerdo con los distintos criterios fue de 6% (protocolo 98-05), 7% (ASTRO), 1% (RTOG-Phoenix), 10% (Blasko). En la figura 4.26 se muestran las diferencias según el criterio utilizado. Ningún paciente murió debido al cáncer de próstata siendo la supervivencia global a 5 años del 96.7%.

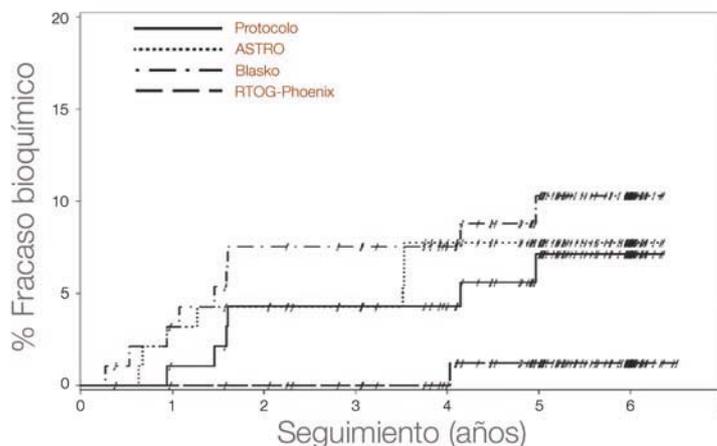


Figura 4.26 Fallo bioquímico según los distintos criterios para definir el fallo. Tomado de Lawton CA, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (Radiation Therapy Oncology Group 98-05). Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys. 2007; 67: 39-47

∴ Grimm et al. (168) reportaron resultados bioquímicos a 10 años para 125 pacientes tratados con braquiterapia con ^{125}I como monoterapia para cáncer de próstata en estadio precoz. Estos pacientes corresponden a la cohorte de los pacientes tratados en el Instituto Prostático Seattle. La recaída se definió como dos elevaciones consecutivas del PSA. La relación global PSA PFS conseguida a los 10 años fue del 87% para los pacientes de bajo riesgo (PSA < 10, índice de Gleason 2-6, T1-T2b). De 59 pacientes (47%) con seguimiento de más de 7 años, 51 (86%) tenían PSA séricos inferiores a 0.5 ng/mL; 48 (81%) PSA séricos inferiores a 0.2 ng/mL. Los fracasos fueron locales, 3.0%; a distancia, 3.0%. Ningún paciente ha fallecido por cáncer de próstata. En el mismo artículo los autores realizan una comparación de los datos correspondientes al subgrupo tratado inicialmente (entre 1/1/86 y el 31/12/87) y el subgrupo tratado entre 1/1/1988 y el 31/12/1990 demostrando la importancia del proceso de aprendizaje de la técnica (figura 4.27)

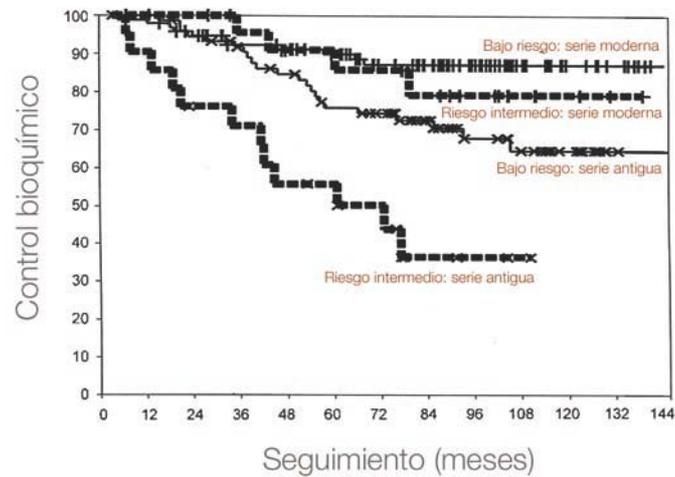


Figura 4.27 Control bioquímico en función del grupo de riesgo y del año de tratamiento. Adaptado de Grimm P, Blasko J, Sylvester J, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with ^{125}I brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51:31.

∴ Ragde et al. (110) han presentado la serie con el seguimiento más largo usando las modernas técnicas de braquiterapia. Utilizando la misma cohorte de pacientes que para las comunicaciones anteriores, los autores encuentran que para los 229 pacientes con seguimiento de hasta 12 años, la monoterapia con implante de semillas consiguió supervivencias libres de enfermedad del 66%; además, el 79% de los pacientes con enfermedad de mayor grado, que fueron tratados con braquiterapia y radioterapia externa, también experimentaron supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (figura 4.28).

En una actualización reciente a 13 años (169) los autores reportaron 769 pacientes consecutivos con cáncer de próstata tratados únicamente con braquiterapia. Los pacientes se dividieron en dos grupos de riesgo (bajo y alto riesgo de enfermedad extraprostática) basados principalmente en el estadio clínico y el índice de Gleason. El grupo 1 estaba compuesto por 542 pacientes, que fueron considerados de bajo riesgo y fueron tratados con ^{125}I ; el grupo 2 estaba compuesto por 227 pacientes, que

fueron considerados de alto riesgo y fueron tratados con ^{103}Pd . Ningún paciente fue estadiado patológicamente y ninguno recibió terapia ablativa con andrógenos. El fracaso del tratamiento se basó en una modificación de las recomendaciones ASTRO. Un componente crítico en esta modificación es que el valor de la tercera elevación del PSA fuese superior a 0.5 ng/mL. Ciento treinta y siete pacientes se perdieron a lo largo del seguimiento. Trece pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el cáncer antes de 18 meses tras el implante. Esto dejó 619 pacientes para la evaluación, 441 en el grupo 1 y 178 en el grupo 2. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 619 pacientes a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 85%, 80%, 77%, y 77%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 441 pacientes de “bajo riesgo” tratados con ^{125}I a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 84%, 79%, 76%, y 76%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 178 pacientes de “alto riesgo” tratados con ^{103}Pd a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 87%, 82%, 80%, y 80%, respectivamente.

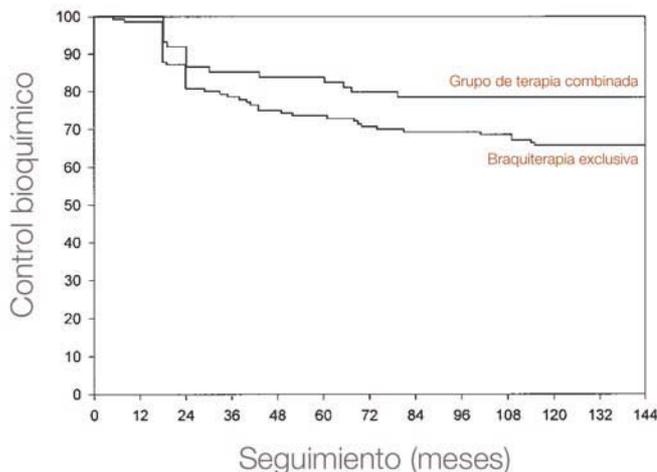


Figura 4.28 Control bioquímico en función de la modalidad de tratamiento. Adaptado de Radge H, Korb L, Elgamal A, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow up. Int. Cancer 2000; 89: 135.

Tratamiento combinado (radioterapia externa y braquiterapia)

Los siguientes trabajos se dirigen específicamente a series de tratamiento combinado con radioterapia externa y braquiterapia. Sus resultados pueden ser comparados a los subgrupos de tratamiento combinado presentados anteriormente.

• Singh et al. (170) evalúan la eficacia y morbilidad de la combinación de radioterapia conformacional tridimensional (RTE-3D) y braquiterapia para el cáncer de próstata de riesgo intermedio-alto. Reportaron 65 pacientes tratados con RTE-3D (50.4 Gy) seguida por un implante transperineal permanente de ^{103}Pd . Los pacientes con uno o dos factores pronósticos adversos (PSA > 10 e índice de Gleason ≥ 7) fueron clasificados como de riesgo intermedio y riesgo alto, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 36 meses (rango, 24-42 meses), la tasa de supervivencia sin recaída del PSA a 3 años fue del 87%, con un valor de la mediana del PSA en el último seguimiento de 0.25 ng/ml. La supervivencia sin recaída fue del 90% para aquellos que tenían un PSA inicial ≤ 10 ng/ml y del 80% para los pacientes que tenían un PSA inicial > 10 ng/ml ($p = 0.5$).

No se observó ninguna diferencia en la evolución entre los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto. Por lo que respecta al perfil de toxicidad, ocho pacientes (13%) desarrollaron sangrado rectal Grado 2. Veintitrés pacientes (42%) necesitaron medicación para sintomatología urinaria durante los primeros 6 meses después del tratamiento. Tres pacientes (5 %) describieron incontinencia al esfuerzo en el último seguimiento. De los 44 pacientes que eran potentes antes del tratamiento, 17 (26%) desarrollaron una disfunción eréctil (DE).

•. Dattoli et al. (171) reportan los resultados de 73 pacientes con estadio T2a-T3 tratados con radioterapia externa (RTE) combinada con sobreimpresión de Paladio (^{103}Pd). Cada paciente tenía al menos uno de los siguientes factores de riesgo de extensión extracapsular de la enfermedad: estadio T2b o mayor (71 pacientes), índice de Gleason 7-10 (40 pacientes), PSA > 15 ng/ml (32 pacientes), o fosfatasa ácida prostática (PAP) elevada (17 pacientes). Los pacientes recibieron 41 Gy de RTE en un volumen pélvico limitado, seguido 4 semanas más tarde por una sobreimpresión de ^{103}Pd (dosis prescrita: 80 Gy). El fracaso bioquímico fue definido como un valor de PSA superior a 1.0 ng/ml. Los pacientes cuyo PSA todavía estaba disminuyendo en el último seguimiento fueron descartados en ese momento. Los pacientes cuyo PSA se estabilizó en valores superiores a 1.0 ng/ml se consideraron como fracasos en el momento primero en que se estabilizó el PSA. La libertad actuarial global del fracaso bioquímico a 3 años después del tratamiento fue del 79%. En el análisis multivariante según el modelo de riesgo proporcional de Cox, el factor predictivo más potente de fracaso fue la fosfatasa ácida elevada ($p = 0.04$), seguido del PSA ($p = 0.17$), estadio ($p = 0.23$), e índice de Gleason ($p = 0.6$). La morbilidad relacionada con el tratamiento se limitó, habitualmente, a síntomas urinarios temporales, grado I-II de la RTOG. Un paciente con una incisión transuretral de la próstata (ITUP) y una resección transuretral de la próstata (RTU), desarrolló incontinencia urinaria con pérdidas de pequeño volumen. La tasa de potencia actuarial a 3 años después de la implantación fue del 77% para los 46 pacientes que eran sexualmente potentes antes del implante.

•. Lederman et al. (172) reportan una larga serie de 348 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con estadio clínico T1-T3a tratado con braquiterapia con ^{103}Pd o ^{125}I seguido por un tratamiento limitado con radioterapia externa. El seguimiento mínimo fue de 2 años. La supervivencia sin recaída bioquímica fue estimada usando una modificación de la definición consensuada de la ASTRO y se desarrollaron “grupos de riesgo” específicos basados en la supervivencia libre de recidiva bioquímica inducidos por los parámetros pretratamiento. Los factores de riesgo significativos que contribuyeron al fracaso bioquímico fueron antígeno prostático específico (PSA) sérico > 20 ng/mL, índice de Gleason ≥ 7 , o estadio clínico $\geq \text{T2c}$. El control bioquímico a cinco años para los que no presentaban factores de riesgo fue del 88%; un factor de riesgo, 75%; dos o más factores de riesgo, 51%. Las diferencias en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre los tres grupos de riesgo fueron estadísticamente significativas. La evolución de los pacientes que presentaban PSA [10 - 20 ng/ml], y correspondían al grupo de bajo riesgo no presentaba diferencias respecto de los pacientes de bajo riesgo y PSA inferior a 10 ng/ml.

•. De nuevo el grupo de Seattle (Seattle Prostate Institute) reporta la experiencia a largo plazo con la terapia combinada (173). Se recogen 223 pacientes con cáncer localizado (T1-T3) tratados con una combinación de braquiterapia (^{125}I o ^{103}Pd) y radioterapia externa neoadyuvante (45 Gy). Se calculó el control bioquímico a 15 años usando

las definiciones de riesgo del MSKCC y de D'Amico. Se definió el fallo bioquímico siguiendo una modificación del criterio ASTRO (en vez de 3 aumentos consecutivos tras el nadir, se exigieron únicamente 2). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 15 años para cada uno de los grupos de riesgo fue del 88%, 80% y 53% usando el criterio MSKCC y del 85.8%, 80.3% y 67.8% según el criterio D'Amico. Estos resultados ilustran la efectividad a largo plazo de la terapia combinada para el control bioquímico del cáncer de próstata.

4.2.6 Resultados (II): toxicidad

Probablemente sea la toxicidad tras el implante permanente uno de los caballos de batalla en los que todas las alternativas de tratamiento para los tumores localizados quieren mostrarse más efectivas. La elección de la opción terapéutica viene dada en muchos pacientes por la distinta percepción que se tiene de la toxicidad asociada a cada una de las terapias. Sin embargo, a la luz de la revisión de la literatura resulta claro que si bien puede afirmarse que el tratamiento con braquiterapia está asociado probablemente a una menor incidencia de complicaciones graves, es también cierto que el "perfil de toxicidad" asociado a cada una de las terapias es distinto y por tanto no es lícita una comparación directa de las mismas. Así se ha visto que la percepción global del paciente en forma de medición de la calidad de vida tras los distintos tratamientos no difiere mucho tanto si se ha aplicado cirugía como radioterapia externa o braquiterapia. Esto es importante a la hora de informar a los pacientes y seleccionar el tratamiento más óptimo.

En esta sección daremos una revisión de las complicaciones asociadas a la braquiterapia que hemos encontrado en la bibliografía reciente, y evitaremos una comparación directa con el resto de tratamientos, en especial de la cirugía, ya que no es un tema relacionado con el objetivo de nuestra tesis, y lo dejamos para otros trabajos que puedan desarrollarse en el futuro.

Función urinaria tras la braquiterapia

∴ Quizá la complicación más temida tras del tratamiento del cáncer de próstata localizado es la incontinencia urinaria. Los estudios publicados han reportado un riesgo de incontinencia urinaria después de la braquiterapia prostática del 0% al 85% de los pacientes. Este amplio rango resulta de las diferentes definiciones utilizadas para la incontinencia y de la forma en que se recogieron los datos. Las tasas más elevadas provienen de los estudios en los que los pacientes comunicaron este problema.

En la tabla 4.2.6_1 se muestra un resumen de los resultados publicados para incontinencia urinaria. Cabe resaltar en general que los pacientes que reciben una RTU como parte del tratamiento en cualquiera de las fases de la enfermedad suelen cursar con mayor incidencia de incontinencia. Por otra parte, la tasa de 85% reportada por Talcott corresponde a pacientes de la serie de Seattle tratados con carga homogénea de semillas, con altas dosis en uretra y alta incidencia de fibrosis (174)

Autor	Número pacientes	Procedimiento	Incontinencia (%)
Blasco (161)	184	Implante	0
Talcott (174)	105	Implante	15
Nag (175)	32	Implante	19
Gelblum (176)	693	Implante	0.7
Wallner (136)	92	Implante	6
Storey (164)	206	Implante	10
Benoit (177)	2124	Implante	6.6
Zeitlin (178)	212	Implante	3.8
Kaye (157)	57	Implante	11
Stone (179)	301	Implante	0
Beyer (159)	499	Implante	1
Talcott (174)	13	RTU + implante	83
Ragde (180)	48	RTU + implante	12.5
Stone (179)	43	RTU + implante	0
Kaye (157)	19	RTU + implante	22
Terk (181)	6	Implante + RTU	0
Gelblum (176)	28	Implante + RTU	17

Tabla 4.2.6_1 Resultados de incontinencia urinaria en las diferentes series publicadas

Presentamos a continuación tres estudios que analizan la incidencia de incontinencia urinaria tras la braquiterapia permanente. El primero ha sido elegido por presentar la serie más amplia, el segundo por la alta incidencia de incontinencia encontrada y el tercero por ser uno de los pocos donde se hace un análisis predictivo de las variables involucradas en el desarrollo de la incontinencia.

Benoit et al. (177) reportaron los resultados de una encuesta a más de 2124 pacientes de la población de Medicare tratada con implante permanente de semilla en 1991. En total, el 6.6% de los hombres de esta cohorte acarrearon el diagnóstico de incontinencia urinaria, y sólo a 4 hombres (0.2%) se les colocó un esfínter urinario artificial después de la braquiterapia prostática. De los hombres portadores de un código ICD-9 para incontinencia urinaria, el 16.4% sufrieron resección transuretral de la próstata después de la braquiterapia prostática, mientras que el 6.6% de la cohorte total sufrieron resección transuretral de la próstata después de la braquiterapia prostática.

Talcott et al. (174) reportaron una encuesta transversal de 105 pacientes (80% de los contactados) tratados previamente al menos 2 años y 9 meses (mediana 5,2 años) con braquiterapia sola (72 pacientes) o terapia combinada (33 pacientes). La incontinencia urinaria se produjo en el 45% de los hombres, aunque fugas de más de unas pocas gotas, escapes diarios y uso de absorbentes se produjo en el 11%, 11% y 16%, respectivamente. Los hombres que sufrieron resección transuretral prostática documentada más frecuentemente describían incontinencia (83% vs. 39%, $p = 0.005$) y los que sufrieron implantes menos de 5 años antes fueron los de menor probabilidad (33% vs. 53%, respectivamente, $p = 0.04$).

McElveen et al. presentaron los resultados de 153 pacientes tratados con braquiterapia exclusiva (182). Veintiocho pacientes (26%) reportaron toxicidad Grado 1 medida según la versión 2 NCI-CTC; cinco pacientes (5%) comunicaron toxicidad Grado 2. Los pacientes con incontinencia Grado 1 y 2 fueron analizados conjuntamente, debido al pequeño número de pacientes que experimentó el Grado 2; ningún paciente comunicó

incontinencia Grado 3. El D10 uretral medio fue 314 ± 78 Gy en los pacientes con Grado 0 comparado con 394 ± 147 Gy en los pacientes con incontinencia Grados 1, 2 ($p = 0.002$). La incidencia de incontinencia se dobló a medida que se incrementó la dosis D10 uretral por encima de 450 Gy. Los pacientes con Grado 0 tenían una puntuación I-PSS pre-implante media de 6.6 ± 4.5 comparada con 10.0 ± 6.4 para los Grados 1, 2 ($p = 0.003$). Se observó un incremento significativo en la incidencia de incontinencia cuando la I-PSS pre-implante era superior a 15. No se observó relación entre la incontinencia y el volumen de la próstata, actividad total implantada, o el número de agujas utilizadas ($p = 0.83$, $p = 0.89$, $p = 0.36$, respectivamente).

∴ La retención urinaria aguda que requiere utilización de catéter post-implante es un efecto secundario bien conocido del procedimiento (183). Los factores que predicen qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar obstrucción urinaria no se conocen muy bien. Como se confirma en otros estudios (184, 185), se ha supuesto que al menos parte de la morbilidad urinaria está relacionada con la dosis recibida por la uretra, que se encuentra dentro del volumen diana. Sin embargo, la mayoría de los síntomas obstructivos se producen poco después del procedimiento, cuando la dosis depositada en los tejidos es baja, lo que sugiere un efecto traumático sobre la glándula prostática o una predisposición a la obstrucción relacionada con el procedimiento, más que con la dosis suministrada (186).

Diversos estudios han reportado un riesgo de cateterización entre el 5–22% (187, 160, 188, 157, 171); sin embargo, pocos han evaluado los factores predictivos de esta complicación. Lee et al. (189) realizaron un análisis univariante sobre el riesgo de retención urinaria después de la braquiterapia prostática que demostró que el número de agujas, el volumen ecográfico de la próstata pretratamiento, el volumen blanco planificado, y el volumen de la próstata por TC postratamiento eran factores predictivos significativos. Su estudio era pequeño, con sólo 91 pacientes tratados de forma no uniforme con ^{125}I o ^{103}Pd como monoterapia o como sobreimpresión después de radioterapia externa. No se realizó análisis multivariante debido al pequeño número de pacientes.

Terk et al. (181) fueron capaces de realizar un análisis multivariante en 251 pacientes tratados con monoterapia ^{125}I o ^{103}Pd , que reveló que el IPSS pretratamiento y el uso de terapia hormonal neoadyuvante con ^{103}Pd eran factores predictivos significativos de la retención urinaria post-implante, que se produjo en el 5.6% de los pacientes.

Thomas et al. (190), en un pequeño estudio de 50 pacientes, concluyeron que el volumen de la zona transicional de la próstata medido por RMN era el factor predictivo más importante de retención urinaria aguda. Desgraciadamente, la RMN no se encuentra a disposición en muchas instituciones como valoración previa al implante. No se realizó correlación entre el volumen de la zona transicional de la próstata y el IPSS en este estudio.

Bucci et al. (183) mostraron en 282 pacientes que la retención urinaria en la mayoría de los casos es un suceso temprano después de la implantación, y que se resuelve en la mayoría de los pacientes en menos de 2 meses. El 15% de los pacientes necesitaron un catéter después de la implantación pero sólo el 3% lo necesitaron pasados 90 días. Sus datos incluyen pacientes que necesitaron cateterización intermitente, lo que se puntúa como período de cateterización permanente desde el momento de la implantación.

Esta definición es probable que sobrestime las tasas verdaderas de cateterización durante los períodos tempranos, pero es más probable que represente a los pacientes con síntomas obstructivos que requieren un catéter de forma ocasional. A pesar de una mayor tasa de cateterización global, ninguno de sus pacientes ha sufrido una RTU. A partir de estos datos recomiendan únicamente medidas conservadoras y evitar procedimientos quirúrgicos en los pacientes que necesitan un catéter durante más de 1 mes. El IPSS de referencia también se ha demostrado que constituye un factor altamente predictivo de obstrucción post-implante. Un IPSS más elevado fue predictivo no sólo de la necesidad de cateterización, sino también de una duración de su empleo más prolongada. Los pacientes con un IPSS de referencia 15 tienen un riesgo sustancial de cateterización. Parece razonable que se debe tener en cuenta el IPSS de referencia al seleccionar pacientes para braquiterapia prostática. La diabetes conlleva para estos autores un incremento de aproximadamente el doble del riesgo de cateterización. No está claro el mecanismo de esta relación. La diabetes se asocia frecuentemente con neuropatía autonómica subclínica, lo que puede afectar el vaciamiento de la vejiga. Es posible que debido a este riesgo de neuropatía subyacente, muchos pacientes tengan un incremento del riesgo de cateterización.

El papel del edema post-implante en el desarrollo de retención urinaria aguda no está claro. Todo edema dentro de la próstata incrementa el riesgo de síntomas obstructivos como ha sido mostrado por Bucci et al. (183). Sugirieron que la relación TC:TRUS, que refleja la cantidad de edema post-implante, mostraba un efecto significativo sobre el riesgo de síntomas obstructivos. El papel de los esteroides en la braquiterapia prostática ha sido controvertido. El uso de esteroides está basado, principalmente, en la reducción del grado de edema post-implante. Sin embargo, no se han realizado estudios aleatorizados para examinar este papel. Merrick et al. (191) realizaron un pequeño estudio controlado en 22 pacientes para evaluar el papel de la dexametasona profiláctica sobre el edema post-implante, calidad dosimétrica, dependencia del catéter, e IPSS. No se encontraron diferencias significativas; sin embargo, el estudio tuvo claramente baja potencia para confirmar nada excepto cambios importantes en volumen y evolución. Speight et al. (192), por otra parte, demostraron que una reducción significativa en el volumen de la próstata y una dosimetría mejorada estaban asociados con el uso de esteroides.

El uso de RTU para liberar la obstrucción ha sido asociado con un alto riesgo de incontinencia urinaria (184). Algunas series han reportado tasas de RTU tan elevadas como el 4,6% (176). En cualquier caso el impacto de la RTU sobre el riesgo de incontinencia estará ligado a la cantidad de tejido extraído y a la necesidad de manipulación sobre la uretra membranosa o en cercanía del esfínter urinario externo.

•• Existe escasez de datos referentes a la incidencia de estenosis uretrales después de la braquiterapia prostática. Los grupos de Seattle y del Memorial Sloan-Kettering han reportado una incidencia del 10 – 12% de estenosis uretrales a los 5 años (193, 155, 194). La mayoría de las estenosis uretrales afectan a la uretra bulbo-membranosa. Ragde et al. (193) reportaron que las estenosis son, normalmente, “de corta longitud y fácilmente solucionables con la simple dilatación del meato”. En la actualidad, no hay datos convincentes para predecir si algún parámetro clínico, de tratamiento, o dosimétrico está asociado al desarrollo de estenosis uretral después de la braquiterapia prostática.

Merrick et al. reportaron información dosimétrica detallada de 425 pacientes con y sin estenosis uretral (195). El riesgo actuarial a 5 años de estenosis uretral era del 5.3% con una mediana de tiempo para el desarrollo de 26.6 meses (rango 7.8 – 44.1 meses). De los múltiples parámetros clínicos y de tratamiento evaluados, únicamente la duración del tratamiento hormonal (>4 meses, $p = 0.011$) fue un factor predictivo del desarrollo de estenosis uretral. La dosis de irradiación de la uretra membranosa fue significativamente mayor en los pacientes con estenosis que en los que no los tenían: $97.6\% \pm 20.8\%$ frente a $81.0\% \pm 19.8\%$ de la dosis prostática mínima prescrita, mPD ($p = 0.031$). La dosis uretral a 20 mm en sentido distal del ápex prostático fue $57.6\% \pm 23.8\%$ frente al $31.5\% \pm 13.9\%$ de mPD para los pacientes con estenosis y el grupo control, respectivamente ($p = 0,011$). Además, la extensión de las isodosis del 75% mPD y 50% mPD más allá del ápex de la próstata también fue significativamente mayor para los pacientes con estenosis, 16.6 ± 5.3 mm frente al 11.9 ± 4.5 mm ($p = 0.010$) y 19.0 ± 3.2 mm frente al 16.0 ± 3.4 mm ($p = 0.021$), respectivamente. La dosis sobre la uretra prostática no fue un factor predictivo de estenosis, pero la magnitud y extensión de las regiones de dosis elevada dentro de la próstata sí fueron un factor predictivo de estenosis. Doce de los 13 pacientes que desarrollaron estenosis uretrales fueron tratados con éxito con [dilatación / incisión transuretral] y 1 de los 12 pacientes necesitó de una segunda dilatación. Los restantes pacientes desarrollaron una lesión inducida iatrogénicamente y fueron dependientes de catéter durante 6 meses.

Función sexual tras la braquiterapia

Una buena parte de los pacientes que son tratados mediante braquiterapia con semillas permanentes lo hacen por que esperan una preservación de su función sexual. Por ello es necesario conocer el perfil de toxicidad de la braquiterapia para la función eréctil. Aunque el desarrollo de disfunción eréctil (DE) es un riesgo presente después del tratamiento con braquiterapia del cáncer de próstata localizado, se considera que el implante permanente de semillas tiene el menor riesgo de impotencia entre todos los tratamientos comúnmente aceptados para el cáncer de próstata localizado. Este dato está confirmado por una revisión de los estudios publicados de braquiterapia prostática, donde han reportado que del 79% (196) al 94% (197) de los varones que tienen erecciones normales antes del tratamiento, mantendrán estas erecciones después de la braquiterapia prostática. Este bajo riesgo de disfunción eréctil también se muestra en la encuesta de la población Medicare publicada por Benoit et al. (177) en la que solamente se detectaron 14 varones sobre 2124 (0,7%) donde se colocó una prótesis de pene y 179 varones (8,4%) fueron diagnosticados de disfunción eréctil después de la braquiterapia prostática (probablemente esta cifra está subestimada debido al método de obtención de los códigos de la toxicidad).

La etiología de la DE después del tratamiento local definitivo para el carcinoma de la glándula prostática representa un proceso multifactorial que incluye compromiso neurógeno, insuficiencia vascular, traumatismo local, y causas psicógenas. La DE después de la prostatectomía radical, se ha correlacionado con el traumatismo quirúrgico de los ejes neurovasculares (198). Como contraste, después de la braquiterapia prostática permanente, la dosis de irradiación sobre los ejes neurovasculares no está correlacionada con la presentación de DE (199). No obstante, parece haber una fuerte correlación entre la dosis de radioterapia suministrada al bulbo del pene y la posterior presentación de DE (200, 201).

∴ Se han reportado amplios rangos de DE después de la braquiterapia prostática

permanente y ello puede obedecer a diferencias en el seguimiento, definiciones varias de DE, y al modo de recogida de los datos. Utilizando cuestionarios auto-administrados por el paciente, Talcott et al. (174) reportaron que el 73% de los varones después de la braquiterapia prostática tenían erecciones insuficientes para la penetración vaginal. Litwin y colaboradores (202) reportaron que la clasificación de los médicos de la sintomatología del paciente no está bien correlacionada con la autoevaluación por parte de éstos de todos los dominios de calidad de vida que incluyen la función física, sexual, urinaria e intestinal, fatiga y dolor óseo. En todos los parámetros evaluados los médicos subestimaron los síntomas del paciente.

•. Merrick et al. (203) utilizaron un instrumento validado para evaluar la calidad de vida en 425 pacientes y reportaron una tasa actuarial de mantenimiento de la potencia a 6 años del 39%. El tiempo medio y la mediana para la instauración de la DE fue 9.1 y 6.0 meses, respectivamente. Este valor de preservación de la potencia es bajo en comparación con otros resultados de centros de excelencia. Esto puede ser consecuencia de la forma de recogida de datos, la inclusión de los pacientes que reciben RTE suplementaria, y una mediana de seguimiento de mayor duración que en cualquier otro estudio. En los pacientes que conservaron la potencia, la mediana de la puntuación IIEF fue 22 de 25 posibles ; además, la tasa de preservación de potencia del 52% a 6 años en los varones que recibieron RTE suplementaria es comparable con los estudios que reportan resultados a 5 y 6 años (194, 204). El uso de RTE suplementaria tiene un efecto pernicioso sobre el mantenimiento de la potencia. La DE se produjo significativamente antes que lo observado por Zelefsky y colaboradores (194), quienes reportaron una mediana de tiempo para el desarrollo de 17 meses. De forma consistente con los resultados de Stock y colaboradores (204), el análisis multivariante indicó que la función eréctil pre-implante predice la preservación de la potencia, pero la edad, tamaño de la próstata y el uso de tratamiento hormonal no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la dosis de radiación de la glándula prostática no fue un factor predictivo de DE postbraquiterapia. De los parámetros clínicos y de tratamiento adicionales evaluados en el estudio de Merrick, el análisis multivariante también incluyó el uso de RTE suplementaria y la diabetes mellitus en el desarrollo de DE inducida por braquiterapia.

•. Talcott y colaboradores (174) también reportaron tasas más elevadas de DE en los pacientes de braquiterapia que recibieron RTE suplementaria.

•. Con 6 años de seguimiento en varones que no recibieron RTE suplementaria, Stock et al. (204) reportaron una tasa de preservación de la potencia del 59%. Dos tercios de los datos del paciente fueron obtenidos mediante entrevistas a éstos y un tercio mediante encuesta por correo. Sus resultados indican mesetas en las curvas de preservación de la potencia.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con DE inducida por braquiterapia responden favorablemente al citrato de sildenafil. Merrick et al. (203) describen una tasa de respuesta elevada en su serie. Cuando los pacientes potentes se agruparon con los pacientes con DE que utilizaban citrato de sildenafil, la tasa actuarial de preservación de la potencia a 6 años fue del 92%. También observaron que la respuesta post-implante al sildenafil era altamente dependiente de la potencia anterior al implante. De los pacientes con puntuaciones de potencia antes del implante de 2 y 1, el 95% y el 70%, respectivamente, respondieron favorablemente al sildenafil ($p = 0.006$).

Zelevsky et al. (205) reportaron que el 90% de los pacientes que pudieron obtener una erección parcial después de RTE respondieron favorablemente al sildenafil pero sólo el 52% de los pacientes cuyas erecciones fueron flácidas después de la radioterapia, respondieron al sildenafil.

Función rectal tras la braquiterapia

∴ La complicación más temida después de la braquiterapia prostática es una fístula prostato-rectal y la consecuente necesidad de una colostomía. Benoit et al. (177) en su gran estudio retrospectivo sobre toxicidad en la población Medicare reportaron una necesidad de colostomía después de la braquiterapia prostática del 0.3% acorde con la mayoría de estudios publicados. La mayoría de los estudios han reportado que la necesidad de colostomía está en torno a 0%, (188, 159, 157, 197) aunque Wallner et al. (160) reportaron que el 3,3% de los varones de su cohorte padecieron una colostomía debido al desarrollo de una fístula rectal. Uno de los 31 pacientes del estudio de Kleinberg et al. (197) desarrolló una fístula prostato-rectal que fue lo suficientemente grave para requerir una derivación urinaria pero no una colostomía.

∴ Otras complicaciones rectales son úlcera rectal, proctitis rádica y colitis rádica. Benoit et al. (177) reportaron un 5,4% de varones diagnosticados de algún trastorno rectal después de braquiterapia prostática (1,9% fístula rectal, 2,3% colitis rádica y 1,2% otros). La proctitis rádica se produjo en el 9,2% de los varones en el estudio de Kaye et al. (157). Kleinberg y colaboradores (197) reportaron una tasa de fistulización del 3,3% y una tasa de úlcera rectal del 16%. Blasko et al. (188) reportaron un 1% de riesgo de proctitis después de la braquiterapia prostática. Wallner y colaboradores (160) reportaron un 10% de riesgo de úlcera rectal en los varones que recibieron el procedimiento antes de 1991 pero sólo un 2% de riesgo en los varones que recibieron braquiterapia prostática después de 1991.

∴ Se ha descrito una relación dosis - respuesta para toxicidad rectal después de la implantación de semillas prostáticas. Hanks et al. realizaron el primer estudio para examinar la relación entre dosis prescritas prostáticas crecientes y proctitis rádica (206). Al comparar las curvas dosis respuesta para ausencia de enfermedad bioquímica y la proctitis Grado 2 en los pacientes con un PSA inicial > 10ng/ml, encontraron que, después de una dosis prescrita de 72–75 Gy, la pendiente de la curva dosis respuesta para la proctitis Grado 2 se hacía más empinada que la curva para control tumoral. Los autores recomiendan reducir la zona de recto tratada con más de 72 Gy durante la planificación del tratamiento para reducir así el riesgo de desarrollar esta morbilidad.

Zelevsky et al. (207) confirmaron una relación dosis respuesta para desarrollar proctitis rádica en un análisis multivariante de 743 pacientes que examinaba factores predictivos de morbilidad rectal después de un tratamiento de cáncer de próstata con radioterapia externa. En este estudio encontraron que los siguientes factores eran predictivos independientes para el desarrollo de proctitis Grado ≥ 2 : dosis prostáticas ≥ 75.6 Gy, antecedentes de diabetes y presencia de síntomas gastrointestinales agudos durante el tratamiento. Un estudio más amplio realizado sobre los mismos pacientes por Skwarchuk et al. (208) encontraron que los siguientes factores eran significativos para el desarrollo de proctitis Grado ≥ 2 después de una dosis prostática de ≥ 75.6 Gy: menor volumen de la pared rectal definido anatómicamente, mayor Dmax rectal (dosis máxima sobre la pared rectal), inclusión de la pared rectal externa por la línea de isodosis 50% en el corte central de la TC, edad del paciente, antecedentes de

diabetes mellitus y toxicidad rectal aguda. Aunque varios de estos parámetros son fijos (edad, diabetes, volumen de la pared rectal), la modificación de los factores de dosificación (Dmax rectal, inclusión de la pared rectal externa por la línea de isodosis 50%, dosis de tratamiento más elevadas) ofrece la posibilidad de reducir la proctitis rádica.

Aunque estos estudios no abordaron específicamente el análisis HDV, Skwarchuk et al. (208) reportaron que los parámetros HDV estaban estrechamente relacionados en análisis univariante con el sangrado rectal tardío. Otros estudios han examinado específicamente la relación entre el histograma dosis rectal - volumen y la toxicidad rectal tardía. Boersma et al. examinaron 130 pacientes que sufrieron radioterapia conformacional y no pudieron observar correlación entre la proctitis rádica Grado 2 y cualquiera de los parámetros HDV examinados (209). A pesar de ello, el estudio encontró una asociación entre el porcentaje de volumen rectal que recibe una dosis determinada y el sangrado rectal grave (definido como el que requiere de una transfusión sanguínea o terapia con láser). Hubo una asociación entre varios niveles de corte HDV consecutivos y el porcentaje de volumen rectal que recibo una dosis determinada. De forma similar, Hartford et al. encontraron una correlación estadística entre el porcentaje de volumen rectal anterior que recibo diversas dosis y la proctitis rádica Grado 1 (210). Estos estudios confirman una correlación entre la dosis suministrada al recto y la proctitis.

Mientras que existen múltiples comunicaciones que examinan la proctitis rádica después del tratamiento con radioterapia externa, únicamente unos pocos han abordado la toxicidad rectal después de la braquiterapia prostática. Wallner et al. examinaron 45 pacientes que sufrieron implantación con ¹²⁵I, sin radioterapia externa suplementaria (184). Los pacientes con complicaciones rectales tenían, de media, 17 mm² de pared rectal irradiada con dosis superiores a 100 Gy frente a 11 mm² en aquellos sin morbilidad rectal. No se observó relación entre la proctitis rádica y la dosis periférica correspondiente, mCi/fuente, o mCi totales implantados. Este estudio confirmó la noción de que existe un efecto dosis implicado en la proctitis. No obstante, hay varias limitaciones en este estudio. En primer lugar, el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, tan solo 45, y únicamente había 6 pacientes con complicaciones rectales. En segundo lugar, la directriz para limitar la proctitis rádica fue reducir el área de la pared rectal anterior que recibía 100 Gy (pre TG43). Los datos generados de la relación dosis - superficie no se pueden convertir a la relación dosis - volumen, más ampliamente utilizada para predecir las complicaciones.

Un segundo estudio de Merrick et al. adopta el enfoque alternativo de calcular la dosis rectal examinando la relación entre las dosis puntuales en la pared rectal anterior y la proctitis rádica (211). Este estudio establece parámetros que incluyen la dosis puntual media en la mucosa rectal y la longitud del recto que recibe porcentajes de la dosis prescrita en la que la incidencia de complicaciones rectales graves sera rara. Sin embargo, debido a la falta de complicaciones rectales significativas en el estudio, no se extrajeron conclusiones relativas a la tolerancia rectal. Los resultados de este estudio también son difíciles de aplicar a la práctica general. Primero, el estudio fue pequeño en número y los regímenes de tratamiento no fueron constantes. Los pacientes fueron tratados con ¹²⁵I o ¹⁰³Pd solos o como superimpresion después de 45 Gy de radioterapia externa. Las diferencias radiobiolgicas en la tasa de dosis y el fraccionamiento entre las diferentes terapias dificultan la extrapolación de los datos. Además, se insertó un balón rectal antes de la exploración por TC para identificar la mucosa rectal anterior en

cada corte de la TC. El obturador no es práctico para grandes grupos de pacientes, y puede argumentarse que distorsiona el recto.

Snyder et al. del Mount Sinai intentaron corregir algunas de estas limitaciones y desarrollaron un método preciso y rápido para averiguar el riesgo de desarrollar proctitis (212). Seleccionaron a pacientes tratados con monoterapia de ^{125}I y utilizaron el histograma dosis - volumen para el análisis. Se utilizó el volumen absoluto en lugar del volumen porcentual por dos razones. En primer lugar se estableció la hipótesis de que la proctitis depende exclusivamente de la cantidad de tejido rectal que recibe una dosis determinada en vez del porcentaje de todo el tejido rectal que recibe esa misma dosis. En segundo, se reduce el posible error al subestimar o sobreestimar el volumen rectal total cuando se decide dónde empieza y dónde termina el recto o al delimitar la pared interna del recto. Este planteamiento es menos dependiente del volumen rectal total. Mediante este análisis, los autores pudieron definir un volumen umbral para un rango de dosis que se puede encontrar en un HDV para el recto que limitaría la proctitis Grado 2 a una tasa inferior o igual al 5% a 5 años (Tabla 4.2.6_2).

Dosis (Gy)	Valor de corte, volumen rectal (cc)	% Proctitis GII a 5 años		p
		≤ valor de corte	> valor de corte	
80	4.0	5	21.0	0.0007
100	3.0	4	20.0	0.0006
120	2.5	5	21.0	0.0002
140	2.0	5	23.6	0.0001
160	1.3	5	18.0	0.0010
180	1.2	5	22.0	0.0002
200	0.8	6	20.0	0.0009
220	0.5	5	18.0	0.0040
240	0.4	5	20.0	0.0009

Tabla 4.2.6_2 Valores de corte para la proctitis post-braquiterapia

4.3 ASPECTOS DOSIMETRICOS DE LA BRAQUITERAPIA PROSTATICA CON SEMILLAS PERMANENTES

4.3.1 Aspectos generales

Esta sección revisa los aspectos dosimétricos de la planificación del tratamiento y el análisis post-implante pertinentes de la braquiterapia prostática con semillas permanentes. Se describen las circunstancias históricas que condujeron a la adopción de la dosis de 160 Gy como dosis de prescripción, para que podamos hacer una valoración inteligente por lo que respecta a la experiencia clínica anterior basada en el nomograma del Hospital Memorial. Se enfatiza de nuevo la coherencia dosimétrica con el formalismo del grupo de trabajo (“task group”) N° 43 de la AAPM. Se resumen los métodos para la evaluación y optimización dosimétricas.

Perspectiva histórica de la dosimetría

∴ Aunque se han utilizado semillas de ^{222}Rn , semillas de ^{198}Au e incluso semillas de ^{192}Ir en implantes permanentes de próstata, los antecedentes históricos de las técnicas clínicas y físicas pertinentes al presente trabajo comienzan realmente con la utilización inicial de semillas de ^{125}I para esta finalidad en el Hospital Memorial de New York, a finales de los años 60 (213). Como se ha explicado anteriormente, estos implantes fueron realizados efectuando un abordaje retropúbico, tras una incisión en la línea media y linfadenectomía bilateral. Idealmente, las agujas fueron insertadas con una separación de alrededor de 1 cm y paralelas entre sí, evitando la uretra y deteniéndose cuando se notaba la presión de la aguja sobre un dedo introducido en el recto del paciente. Cada aguja era retraída al menos 0.5 cm antes de insertar la primera semilla. Las dimensiones de la próstata fueron evaluadas en el plano perpendicular a las agujas al igual que la distancia entre las agujas periféricas y a lo largo de la dirección de la aguja, restando la protusión media de la aguja de la longitud total de la misma. La actividad aparente total a implantar (en mCi) se determinó multiplicando la dimensión promedio (en cm) por el factor 5, obtenido empíricamente. La aplicación de este procedimiento fue facilitada finalmente por un nomograma que especificaba el número de semillas a implantar (de actividad conocida) y su separación aproximada dentro de la diana (214).

La dosis asociada a una actividad implantada, determinada de la forma anterior, se creía que era alrededor de 160 Gy y se consideró que era la dosis efectiva mínima. Sin embargo, una evaluación del método de la “dimension promedio” pone de manifiesto que, basándose en los datos procedentes de los implantes planificados por el método de Quimby, para los cuales la actividad acumulada ($\text{mg} \cdot \text{h}$) por unidad de dosis es aproximadamente proporcional a la raíz cuadrada del volumen tratado, se podía esperar que la “dimensión promedio” produciría una dosis periférica aproximadamente proporcional al volumen elevado a $[-1/6]$. Por otra parte, si se aplican los principios del sistema de Manchester, donde la actividad por unidad de dosis es proporcional al volumen elevado a $2/3$, la predicción de dosis habría sido proporcional al volumen elevado a $[-1/3]$. En cualquiera de estas suposiciones, la premisa era que las semillas de ^{125}I muestran un gradiente de la tasa de dosis similar a la de una fuente de radio o de radón. Aunque ahora sabemos que la suposición era totalmente injustificada está claro, no obstante, que el respeto al método de planificación original de “dimensión promedio” conduce a menores dosis para mayores volúmenes diana. Durante el tiempo que se estuvo aplicando este método de planificación, no era apropiado, en

realidad, sugerir que daba lugar a la administración de una dosis determinada ya que los volúmenes diana variaban significativamente de tamaño (215).

∴. Antes del advenimiento de la dosimetría basada en imágenes TC, no había forma de evaluar la dosis periférica mínima recibida por la próstata, ya que la cápsula prostática no era visible en las radiografías post-implante a partir de las cuales se hacían, generalmente, los cálculos de dosis (figura 4.29). Para proporcionar alguna forma de realimentación a los braquiterapeutas que reflejase la medida en la que se hubieran conseguido los objetivos del implante, llegó a ser habitual en el Hospital Memorial de New York reportar la dosis para la cual el volumen del contorno isodosis era el mismo que el volumen diana deducido de las dimensiones obtenidas de la cirugía. El volumen se aproximaba, normalmente, al de un elipsoide, en el cual el volumen es igual al producto de las tres dimensiones multiplicado por $[4/3 * \pi]$. Como afecta a volúmenes coincidentes, la dosis así reportada vino a llamarse la “matched peripheral dose” o MPD. Se obtenía por interpolación en una tabla de volúmenes calculados a niveles de dosis espaciados uniformemente, representando cada volumen la suma de los voxeles para los que la dosis era superior a la dosis especificada (215).

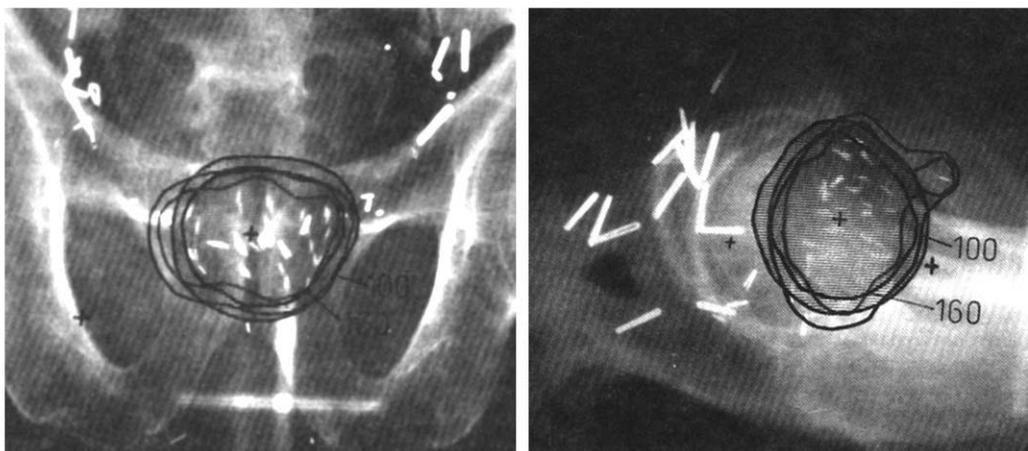


Figura 4.29 Implante prostático por técnica a cielo abierto. La evaluación de la dosis absorbida por medio de radiografías ortogonales no permite conocer la dosis mínima periférica. La dosis se reportaba a un volumen equivalente a las dimensiones intraoperatorias de la próstata.

El concepto de MPD demostró su utilidad en modificaciones posteriores del nomograma de planificación original para tener en cuenta la diferencia en el gradiente de la tasa de dosis entre semillas de ^{125}I y semillas de ^{222}Rn . Se encontró que los valores MPD evaluados para los implantes disminuían significativamente al aumentar el volumen diana. A partir de la pendiente de la línea de ajuste a dichos datos en una representación log-log, fue posible calcular el exponente que, aplicado a la dimensión media en un método de promediado de la dimensión, daría lugar a una dosis constante en función del volumen diana. Se encontró que este exponente era 2.2, en el cual el exceso por encima del valor 2.0 que habría sido supuesto por los datos del sistema de Manchester, se consideró que se debía a la menor penetración de los fotones del ^{125}I con relación a los del ^{222}Rn . El mismo razonamiento fue aplicado, posteriormente, para desarrollar un nomograma similar para los implantes de semillas de ^{103}Pd . Para el ^{103}Pd ,

con fotones de incluso menor energía, el exponente correspondiente de la dimensión promedio fue 2.56. Para ambos nomogramas, ^{125}I y ^{103}Pd , la fórmula “dosis constante” se aplicó únicamente para dimensiones promedio superiores a 3 cm. Para implantes menores, se permitió mantener la regla de la “dimensión promedio” original y la dosis se incrementó con el volumen decreciente (215).

∴ Por lo que respecta a la generalizada dosis de prescripción de “160 Gy” para implantes permanentes de ^{125}I , parece que ha sobrevivido a pesar de cambios importantes en la dosimetría del ^{125}I y muchos centros todavía la usan en la práctica clínica. Cuando se propuso por primera vez, los cálculos de dosis utilizaban una tabla unidimensional de la tasa de dosis por el cuadrado de la distancia, con una entrada, a una distancia de 1 cm, de 1,7 [cGy * cm² * mCi⁻¹ * h⁻¹]. Se había llegado a este valor de forma indirecta, haciendo uso de las mediciones TLD de dosis relativa frente a distancia en maniquí Mix-D. Se consideró que era el cociente que era la emisión de energía total por [mCi * h] y el producto de la densidad del maniquí por el volumen integral de las medidas relativas. Se modificó, en 1978, a 1,10 [cGy * cm² * mCi⁻¹ * h⁻¹] basándose en medidas y cálculos posteriores que incluían promedia la anisotropía (aunque en aire) sobre un ángulo sólido 4π . Los valores MPD se redujeron al 65% de los que hubieran sido utilizando las tablas disponibles (216, 215).

Revisión de los datos de dosimetría

∴ La historia de la dosimetría del ^{125}I ha sido revisada con detalle tanto por el informe del Grupo de trabajo N° 43 de la AAPM (TG43) (216) como por el informe del Comité ad hoc del Comité de Terapia por Radiación de la AAPM sobre la dosimetría de fuente de ^{125}I encapsulada (217). Como indican Kubo et al., (217) es necesario tener en cuenta dos hechos distintos, pero relacionados, al discutir la revisión de los datos de dosimetría para semillas de ^{125}I : la adopción de los datos de dosimetría recomendados por el Grupo de trabajo N° 43 de la AAPM para el modelo 6711 de semillas de ^{125}I , que difiere significativamente de los datos de dosimetría de Ling et al. (218) y la revisión del patrón de calibración del NIST para semillas de ^{125}I encapsuladas en titanio, que incluye semillas tanto del modelo 6702 como del modelo 6711. Esta revisión hace que el valor reportado del kerma en aire para una semilla calibrada sea aproximadamente un 10% inferior al del patrón de calibración NIST actual.

∴ En implantes permanentes con semillas se ha venido utilizando la aproximación a una fuente puntual isotrópica como base para los modelos de cálculo. A una distancia r del centro de la fuente, la dosis administrada para un tiempo igual a la desintegración completa, para una semilla de ^{125}I o ^{103}Pd es

$$D = D_0 * 1.443 * T^{1/2}$$

Donde la tasa de dosis inicial (D₀) viene dada por el formalismo TG43

$$D_0 = S * Dr * Rf * An$$

Donde S, Dr, Rf y An son respectivamente: tasa de kerma en aire, constante de la tasa de dosis, función de dosis radial y constante de anisotropía (figura 4.30).

Si comparamos los resultados de aplicar estas ecuaciones con el formalismo antiguo de tasa de exposición, se obtiene para el modelo 6711 de ^{125}I una dosis en agua

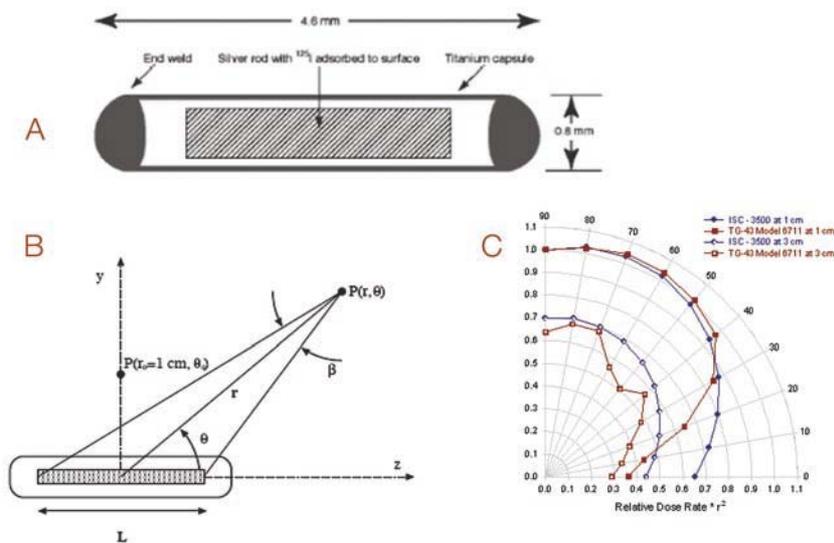


Figura 4.30 Resumen de la dosimetría de la fuente de ^{125}I . En el panel A se muestran las dimensiones de la fuente. En el panel B se muestra un diagrama esquemático de la geometría asumida por el formalismo TG43 (tomado de Rivard M, Coursey B, DeWerd L, et al. Update of AAPM task group No 43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations Med Phys 2004; 31: 633). En el panel C se muestra la anisotropía de la tasa de dosis alrededor de distintas fuentes de ^{125}I .

a 1cm que es 11% inferior usando el formalismo TG43. Realizando un experimento comparando la distribución de dosis para una próstata ideal de 35cc usando 88 semillas y 20 agujas, se obtuvo que el volumen contiguo que recibía 160 Gy usando el formalismo de Ling recibiría 144 Gy cuando la dosis se calculaba usando el formalismo TG43, diferencia que corresponde al 11% encontrado previamente.

∴ Paralelamente el NIST revisó el método Standard de calibración de las fuentes de ^{125}I inicialmente y de ^{103}Pd con posterioridad. Esto requiere el cambio del valor de la constante de tasa de dosis (D_r , en la ecuación anterior) y la actualización de los sistemas de planificación de tratamiento. La magnitud del cambio ha sido estimada en un 10% aproximadamente (en particular, para el ^{125}I , la constante se debe multiplicar por un factor 1.114).

Especificación de dosis y comunicación

La coherencia en la especificación de las dosis, la prescripción y la comunicación es un paso importante hacia el establecimiento de un estándar de práctica uniforme en la braquiterapia prostática. Los primeros trabajos en este campo se limitaron exclusivamente a representaciones idealizadas del volumen blanco usando volúmenes cúbicos, cilíndricos, esféricos o elipsoidales. Sin embargo, estas investigaciones marcaron el inicio de la transición entre una prescripción rígida provisional basada en un nomograma hacia la especificación o prescripción de una dosis deseada en un volumen determinado.

La experiencia previa con la planificación basada en TC y la evaluación de implantes de próstata de ^{125}I en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center fue reportada por Roy et al. (219). En su estudio se definió la dosis periférica como la isodosis que cubre el 99% del volumen diana, o D99. Analizando 10 casos de implante, mostraron que la cobertura real del volumen diana por la dosis periférica variaba entre el 78%

y el 96%, con una cobertura media del 89%. Más recientemente, Willins y Wallner (220) publicaron un estudio de seguimiento presentando 20 casos de implante sin seleccionar, efectuados por un equipo clínico experimentado. En este estudio, se realizó la prescripción a la dosis periférica mínima (mPD) planificada; la dosimetría post-implante se realizó usando TC tomada el día de la implantación. La cobertura real del volumen diana por la mPD prescrita varió desde el 73% al 92%, con un promedio del 83%. La D100 real suministrada al volumen diana fue el $43\% \pm 8\%$ (± 1 SD) de la mPD prescrita. Los autores identificaron la subjetividad al interpretar las imágenes de TC post-implante y el edema prostático como incertidumbres que podrían afectar el cálculo dosimétrico. La dependencia de la mPD para la prescripción de las dosis y su comunicación fue discutida por Yu et al. (221). Basándose en distribuciones simuladas de los errores corrientes en la colocación de la semilla, concluyeron que, en general, el 90% del PTV original podía ser cubierto por la mPD prescrita cuando la dimensión promedio del PTV era superior a 3 cm. No se encontró ningún patrón constante para la magnitud de la subdosificación entre la mPD planificada y la D100 realizada; no obstante, la subdosificación desde la mPD planificada a la D100 realizada podría exceder fácilmente el 20% debido a los desplazamientos de las semillas.

Aunque la mPD como parámetro de especificación de dosis presenta una sensibilidad excesiva, es la medida más directa de la cobertura dosimétrica en la planificación del tratamiento basada en imagen tridimensional. Se han propuesto parámetros dosimétricos menos sensibles para la prescripción y/o comunicación, incluida la dosis mínima neta, la dosis periférica promedio, la dosis media armónica y la ampliamente citada “matched peripheral dose” (MPD). Sin embargo, estos parámetros, por definición, no proporcionan la información esencial sobre la isodosis de cobertura del PTV. El problema de conseguir coherencia entre la especificación de la dosis para prescripción y la comunicación de dosis está estrechamente relacionado con las incertidumbres al definir el PTV, que se discutirán más adelante.

Se debe concluir en este momento, que las técnicas actuales de implante permanente de semillas aún no permiten reproducir la mPD con constancia, aunque los nuevos sistemas de navegación en tiempo real permiten una correlación más precisa entre la dosis planificada y la dosis obtenida realmente; a pesar de ello, la cobertura porcentual del PTV por la isodosis mPD es un indicador razonablemente coherente de la calidad del implante. Además, la mPD necesaria para el control clínico de la enfermedad y para evitar la morbilidad es actualmente desconocida.

Evaluación del plan de tratamiento

Se necesitan métodos de evaluación para seleccionar el plan óptimo de tratamiento durante el proceso de planificación, para clasificar planes calculados por el sistema de planificación o para el análisis de la dosimetría post-implante. Clásicamente, se ha publicado poca correlación clínica entre los evaluadores de la dosimetría de planificación y el resultado del tratamiento lo que se debe, en parte, a la dificultad de conseguir los parámetros planificados en los implantes reales. Con los nuevos sistemas de planificación en tiempo real, sin embargo, la correlación entre dosis planificada y dosis administrada es mucho más fuerte (222, 223, 224, 225, 226, 227).

∴ La intensidad total de la fuente para proporcionar 1 Gy de la mPD, (SmPD), se utiliza de manera implícita o explícita en la planificación del tratamiento para seleccionar la distribución de las semillas que proporcione la máxima dosis al tumor. Intuitivamente,

la distribución de la dosis dentro de un PTV determinado también es más uniforme cuando se minimiza la SmPD, por el contrario, algo de intensidad de la fuente se puede eliminar de la región no uniforme sin reducir la mPD. El concepto de SmPD se puede rastrear hasta el sistema Manchester de dosimetría del implante.

∴ Uniformidad de la dosis: La noción de conseguir la uniformidad de la dosis está relacionada con el concepto de esterilizar una distribución uniforme de células tumorales en el volumen blanco, lo que también es una suposición implícita en la mayoría de la radioterapia externa de los cánceres de próstata. En general se considera que una gran heterogeneidad de dosis con amplias zonas calientes dentro del volumen blanco contribuyen poco al control tumoral mientras que aumentan el riesgo de toxicidad del tratamiento.

La anchura total a la mitad del máximo (FWHM) del histograma diferencial dosis – volumen o el histograma natural dosis volumen (228) se ha usado como indicador de la uniformidad de la dosis para los implantes de próstata (219, 229). La mayor uniformidad de la dosis a través del volumen diana estaría asociada a una FWHM reducida. Roy et al. (108) reportaron $307 \text{ Gy} \pm 73 \text{ Gy}$ ($\pm 1 \text{ SD}$) en la FWHM del HDV post-implante para 10 casos en 1993. Aunque no reportaron la FWHM en los planes preoperatorios correspondientes, es probable que el parámetro se incremente desde la planificación a la dosimetría post-implante porque el desplazamiento de la semilla tiende a dispersar el máximo del HDV. Otro parámetro para evaluar la uniformidad de la dosis es el índice de uniformidad (UN), definido como la relación entre la dosis periférica media y la dosis tumoral media, calculadas ambas como medias armónicas en el PTV para evitar inestabilidad numérica (230). El UN es alrededor de 0.7 para los implantes idealizados y debe ser relativamente insensible al desplazamiento de la semilla. Finalmente, también se han utilizado los perfiles de dosis para medir la uniformidad en dos dimensiones a través del volumen diana (231).

∴ La conformidad de dosis mide la proximidad entre el volumen incluido en la superficie de isodosis escogida para la prescripción y el volumen blanco. Es distinta de la uniformidad de la dosis, como se demuestra en el siguiente ejemplo. Si el volumen blanco es una esfera, entonces una fuente puntual situada en el centro conseguirá una conformidad total, pero la distribución de la dosis tiene muy mala uniformidad en toda la diana. Por consiguiente, la conformidad de dosis sola no define totalmente los objetivos de optimizar los planes de tratamiento del implante en la próstata. La medida de la conformidad de dosis más corriente es la desviación cuadrática media de la dosis periférica a partir de un nivel de dosis seleccionado. Otro indicador de conformidad, es el índice de uniformidad periférica (PUN), definido como la relación entre la mPD y la dosis periférica media calculada en forma armónica (230). Para configuraciones de semillas optimizadas para ^{125}I y ^{103}Pd , el PUN es igual, en promedio, a 0.67. Un PUN más elevado es indicativo de mejor conformidad en el plan de tratamiento. El PUN es probable que sufra una fuerte degradación después del desplazamiento de la semilla, debido a la volatilidad de la mPD. Un tercer parámetro propuesto en la literatura es el índice de conformación (CN), que es aplicable tanto a la radiación externa como a la braquiterapia (229). Cuando se calcula al nivel de mPD, el CN es simplemente la relación entre el volumen PTV al volumen delimitado por la superficie isodosis mPD. Para implantes de semillas en próstata, el CN es, en promedio, 0.72 comparado con 0.65 para una radioterapia externa conformacional de la próstata.

La noción de conformidad de dosis se basa en las suposiciones de que se puede identificar con precisión un volumen blanco bien definido y clínicamente importante y de que existen expectativas razonables de suministrar la distribución de la dosis tal como se planificó. En algunos protocolos institucionales, el volumen blanco incluye un margen alrededor de la próstata para abarcar la extensión extracapsular y previendo la degeneración de la dosis consecuente a la colocación errónea de las semillas. La planificación del tratamiento pretende entonces ajustarse al volumen blanco ampliado con el margen. No obstante, invariablemente se produce una distorsión de la superficie isodosis planificada debido a las incertidumbres en la colocación de la semilla. Hasta que se disponga de una técnica que justifique sustancialmente estas incertidumbres en tiempo real, la conformidad de dosis seguirá siendo solamente un evaluador de planes de tratamiento idealizados.

•. Histograma dosis - volumen: en comparación con los evaluadores únicamente escalares, el HDV (incluido el HDV “natural”) proporcionan sustancialmente más información para la evaluación cuantitativa de la distribución de la dosis asociada con un plan o implante real determinado (figura 4.31). Las variaciones al concepto HDV incluyen los índices de cobertura, volumen externo y heterogeneidad (232, 221, 233) y la relación de falta de uniformidad de la dosis. En particular, el índice de cobertura (CI) muestra el porcentaje del volumen diana cubierto por cualquier nivel isodosis. En el plan de tratamiento preoperatorio el CI al nivel de dosis mPD es, por definición, el 100%; en el implante real, el CI correspondiente al mismo nivel de dosis debe ser aproximadamente el 90% según las técnicas de implantación actuales y se espera que sea mayor con mejores técnicas.

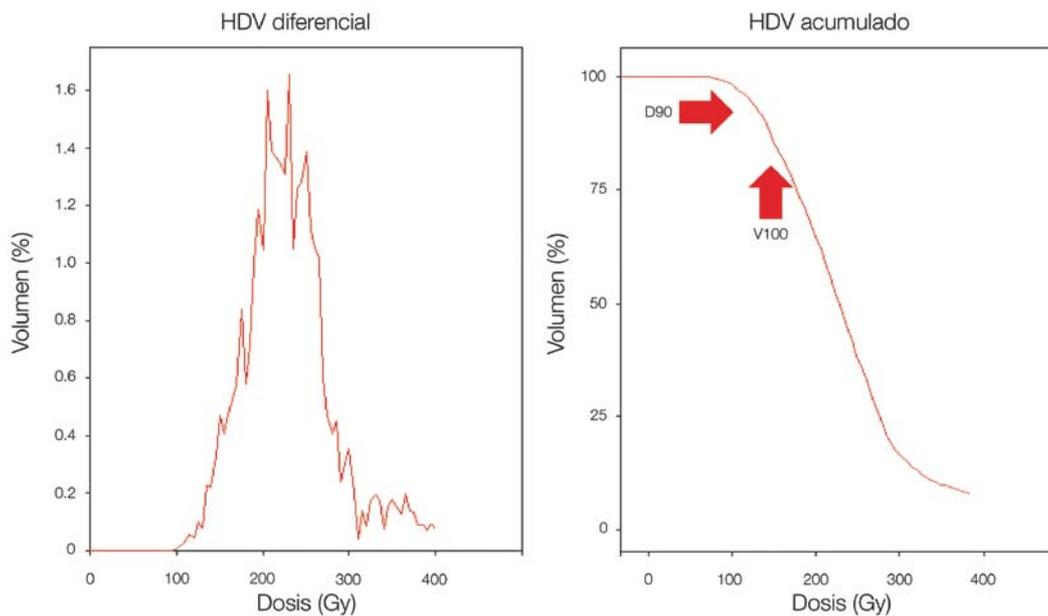


Figura 4.31 Histograma Dosis-Volumen diferencial (a la izquierda) y acumulado (a la derecha). Se muestran los puntos de la curva correspondientes a los parámetros más conocidos: V100 (volumen cubierto por la isodosis de prescripción) y D90 (dosis mínima que recibe el 90% del volumen blanco).

4.3.2 Importancia de la dosimetría post-implante

Debido a que el plan de tratamiento y el implante real ya han sido completados en el momento del análisis post-implante, es necesario elucidar el razonamiento para su empleo. La calidad de los implantes de semillas en próstata, como en toda la braquiterapia, depende de la habilidad y experiencia del facultativo. Como los pacientes difieren en su anatomía, algunos implantes son técnicamente más difíciles que otros. Por consiguiente, se puede producir una variación en la calidad del implante incluso para un braquiterapeuta experimentado. Los implantes de próstata se planifican, en general, para proporcionar una dosis mínima prescrita. Sin embargo, generalmente existe una discrepancia entre la dosis planificada y la dosis efectivamente administrada. Por una parte existe una posibilidad de error de posicionamiento de las semillas respecto a las posiciones planificadas. Por otra parte, el edema post-implante puede reducir aún más la dosis proporcionada por el implante como veremos más adelante. Por consiguiente no se puede suponer que el paciente recibiría la dosis prescrita en el plan dosimétrico pre-implante. Debido a que la distribución de las dosis difieren, es importante documentar la dosis real que recibirán la próstata y los tejidos adyacentes normales durante la vida del implante. Esto únicamente puede determinarse si se realiza una evaluación dosimétrica post-implante (figura 4.32). La información obtenida es esencial para el manejo óptimo del paciente. Una infra-dosificación significativa de la próstata, que puede conducir al fracaso del tratamiento, se puede corregir potencialmente usando radioterapia externa suplementaria o implantación adicional

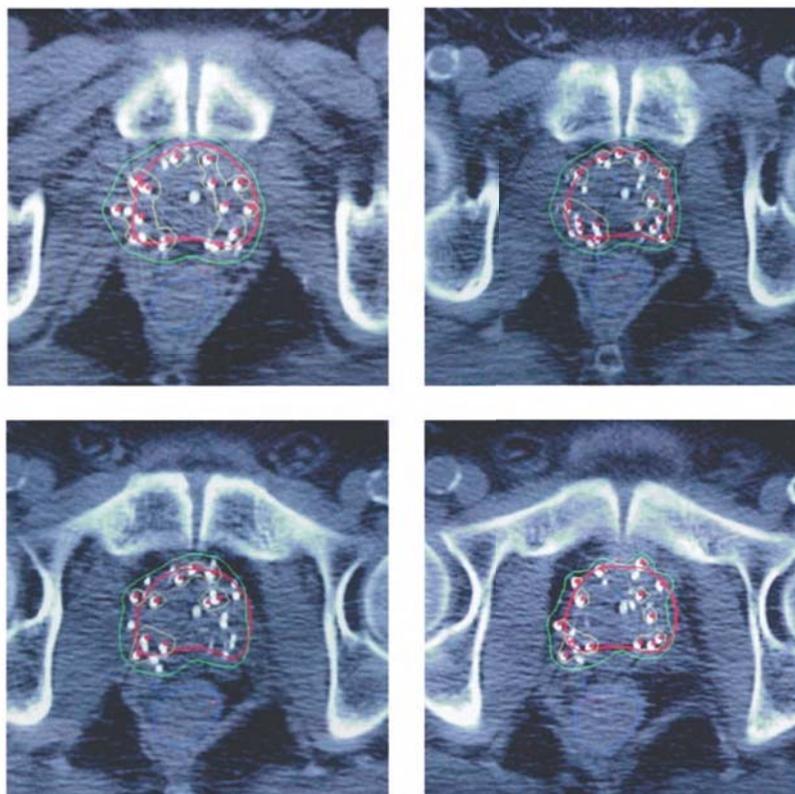


Figura 4.32 Dosimetría post-implante basada en imágenes procedentes de TC. Del análisis de la misma se pueden identificar zonas inadecuadamente cubiertas por la isodosis de prescripción, o bien tejidos sanos con un exceso de dosis. Esto puede ayudar en el manejo óptimo del paciente.

de semillas. En los pacientes que experimentan un fracaso local demostrado por biopsia, el conocimiento de la distribución de la dosis original puede probar su utilidad cuando se considera la terapia de recuperación, sea en forma de radioterapia externa, reimplantación o prostatectomía radical. Esta información también es importante para determinar la causa de complicaciones potenciales y el manejo adecuado del paciente. La dosimetría post-implante es inestimable para aquellos centros que acaban de empezar un programa de implantes de semillas permanentes. Los resultados de las dosimetrías pueden ayudar a los médicos a valorar y modificar su técnica de implantación. Esto es esencial porque existe una curva de aprendizaje implicada en la realización de la braquiterapia prostática. Además, los centros experimentados pueden utilizar la dosimetría para refinar y perfeccionar más el procedimiento. Finalmente, los datos que suministra la dosimetría post-implante se podrían utilizar en el análisis de los resultados futuros. Permitirían comparar los resultados del tratamiento de varias instituciones y se podrían utilizar como herramienta de garantía de la calidad en eventuales ensayos clínicos multiinstitucionales (140, 215).

Modalidades disponibles para obtener dosimetría post-implante

Los métodos para realizar la evaluación post-implante de los implantes de próstata se pueden clasificar mejor por la modalidad utilizada para generar las imágenes. Inicialmente se utilizaron radiografías ortogonales para el cálculo de la dosis administrada. Posteriormente se incorporaron las imágenes transversales al cálculo de la dosis. Desarrollada inicialmente para la tomografía computerizada (219), la dosimetría en braquiterapia prostática basada en imágenes axiales ha sido aplicada a la obtención de imagen por resonancia magnética (RMN), y a la ecografía transrectal (TRUS). Se usará el término conjunto de imágenes transversales para referirnos genéricamente a todas ellas. Cada modalidad permite, al menos en cierto grado, la localización de estructuras y semillas, así como su relación en el espacio. Aunque las ventajas de este tipo de dosimetría sobre aquella basada en radiografías ortogonales son evidentes, cada una de las modalidades de obtención de imágenes transversales tiene limitaciones. Ello ha inducido a combinar los métodos de obtención de imagen mediante el registro conjunto (es decir, la fusión) de la información de dos o más modalidades de obtención de imagen.

∴. Históricamente, el método más antiguo fue la dosimetría sobre radiografías. La reconstrucción geométrica de las posiciones de la fuente a partir de dos proyecciones radiográficas ha sido utilizada durante muchos años para realizar la dosimetría post-implante. Se dispone de técnicas para utilizar películas con un eje común y para las tomadas con desplazamiento estereoscópico. Se han desarrollado métodos de corrección para la inclinación de la película (películas no perpendiculares al eje de la fuente de rayos X). Finalmente, se han estudiado los errores intrínsecos a estos métodos (140).

Las técnicas basadas en radiografías ortogonales únicamente se pueden utilizar con fiabilidad cuando el operador es capaz de hacer coincidir cada fuente individual de una película con su imagen correspondiente en la otra película. Debido al número de semillas y su separación irregular, esto es extraordinariamente difícil en la braquiterapia prostática permanente. Para abordar este problema se han desarrollado técnicas que mejoran drásticamente la precisión en la localización de las semillas en los implantes de próstata permanentes, consiguiendo porcentajes de localización exacta del orden del 90%.

La desventaja principal de las técnicas de radiografías es que no se pueden utilizar para visualizar la diana (glándula prostática) y las estructuras críticas (recto, uretra, vejiga). Aunque la distribución de la dosis se puede calcular y mostrar en planos axiales, o incluso visualizarse como objeto tridimensional, no existe información sobre la relación espacial de esta distribución con la próstata o las estructuras adyacentes. Aunque existen otras deficiencias en este método (movimiento de los órganos entre películas, por ejemplo), es este inconveniente el que condujo al desarrollo de la dosimetría de conjunto de imágenes transversales como la dosimetría basada en TC.

•• La dosimetría basada en TC fue aplicada por primera vez a implantes de próstata por Roy et al. en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (219). La ventaja de poder visualizar las fuentes con relación al volumen blanco y los órganos críticos fue inmediatamente aparente, en especial por lo que respecta a los isótopos de baja energía, tales como el ^{125}I y el ^{103}Pd , para los cuales la distribución de la dosis depende en gran medida de la ubicación precisa de las posiciones de la semilla. En esta técnica se mostraban cortes consecutivos tomados a través de la glándula y se digitalizaban en el sistema de planificación del tratamiento. Como las fuentes aparecían con frecuencia en más de un corte, se empleaba un método de reducción del emplazamiento de la semilla (ordenación de la semilla) basado en los vecinos más próximos. Los métodos básicos de la dosimetría de implantes basada en TC han cambiado poco. Varios autores han publicado técnicas que ajustan el tamaño de la distancia entre cortes, y la tarea de reconocimiento de las semillas ha sido automatizada (140).

Correctamente realizada, la precisión en la localización de la semilla es muy elevada. Las limitaciones de esta técnica incluyen el conocimiento necesario, a priori, del número de semillas en la imagen al inicio del proceso de ordenación. Esta información puede ser obtenida de una sola radiografía, tomada normalmente en dirección antero-posterior o, con menos fiabilidad, a partir de la documentación que detalle el número de fuentes implantadas en el paciente. Además, se introduce alguna incertidumbre intrínseca cuando la localización de las semillas está determinada en la dirección axial (es decir, cráneo-caudal). Esto es por lo que el volumen axial de muestreo limita la resolución en esta dirección a la anchura de cada corte individual. El contraste de las partes blandas con la TC es, con frecuencia, bajo lo que dificulta delimitar con fiabilidad los límites de la próstata, especialmente en la base y en el ápex de la glándula (234).

•• La capacidad de la RMN para visualizar la anatomía de las partes blandas la hace una elección tentadora como modalidad de obtención de imagen para la dosimetría en braquiterapia prostática (figura 4.33). Varios autores han utilizado la RMN con esta finalidad (235, 236). El aparato de RMN no está restringido a la adquisición axial, atributo particularmente útil para delimitar los límites glandulares en la base y el ápex. Las estructuras críticas tales como la uretra y el eje neurovascular se visualizan con mayor facilidad en la RMN (figura 4.34).

Sin embargo existen muchos problemas asociados con la dosimetría de la próstata por RMN. Además de los problemas de localización de las semillas, intrínsecos a cualquier método de obtención de imágenes transversales, la visualización de las propias semillas es difícil. Como no hay señal precedente de ellas, forman la imagen como zonas con baja señal, lo que dificulta distinguirlas de los vasos, calcificaciones y otras estructuras sin señal. Esto es especialmente difícil en la periferia y justo en el exterior

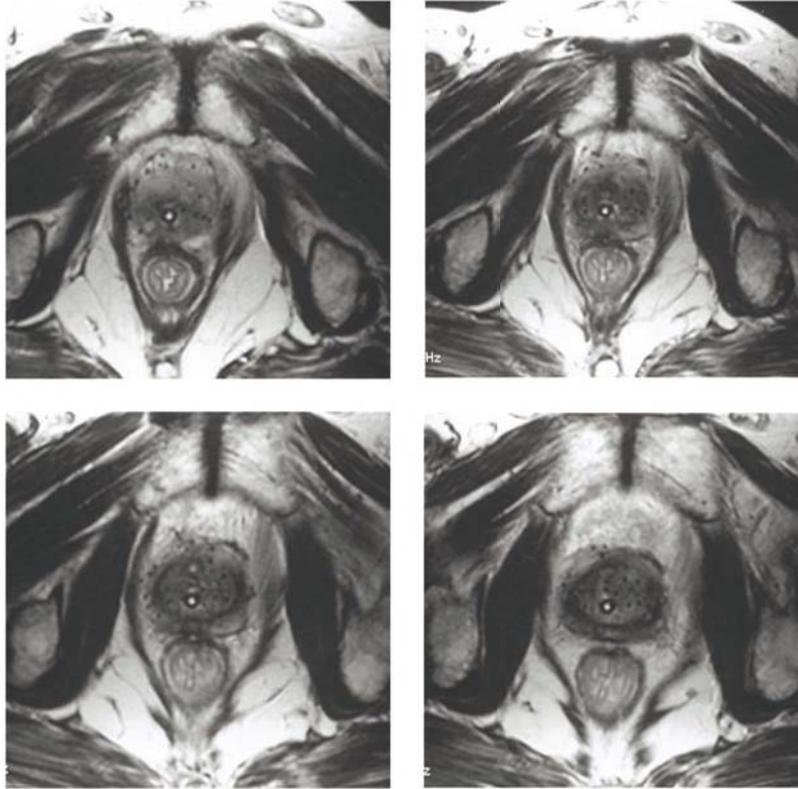


Figura 4.33 Aspecto post-implante utilizando imágenes de RMN. Del análisis de la misma se puede identificar la cápsula prostática y zonas de baja señal que corresponden a semillas de 125-I. La identificación de todas las semillas es crítica con esta modalidad de imagen por lo que su uso rutinario no está aceptado comúnmente.

de la glándula. Aunque se ha conseguido algún éxito seleccionando una secuencia de obtención de imágenes usando ventanas óseas con un ancho de banda estrecho (por consiguiente mejorando el artefacto producido por las semillas), la RMN no forma imágenes de las fuentes tan bien como lo hace la TC. El proceso de adquisición es en verdad más lento que en la TC, lo que contribuye, posiblemente, artefactos por movimiento. La distorsión del conjunto de imágenes también puede ser un problema en la RMN.

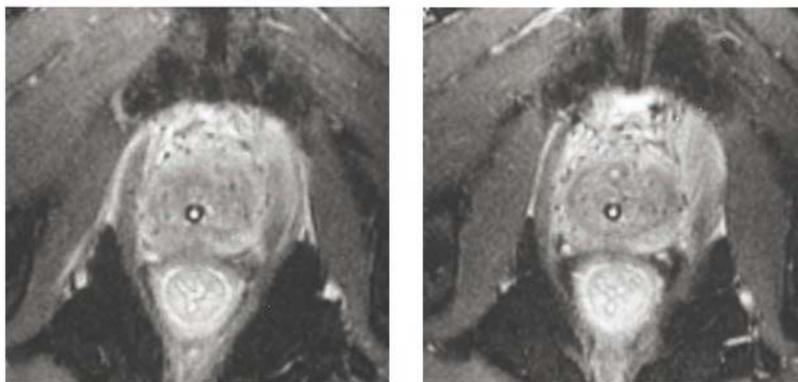


Figura 4.34 Aspecto post-implante utilizando imágenes de RMN. Con la utilización de la secuencia T2 "weighted" se pueden identificar las estructuras neurovasculares que corren paralelas a ambos lados de la próstata en su parte postero-lateral.

∴ Existen escasas comunicaciones sobre el uso de la TRUS para dosimetría post-implante. La localización de las semillas es muy difícil de discernir y la perturbación de la señal ultrasónica dificulta todavía más la delineación de los límites prostáticos que con la ecografía pre-implante. La incomodidad del paciente asociada con este examen, en especial después de la cirugía, se suma a las desventajas de esta opción a menos que la dosimetría sea realizada en directo, durante la cirugía. A pesar de ello, hay algunas características de la TRUS que la hacen atractiva. El examen por ecografía es relativamente sencillo y económico. La posibilidad de utilizar la misma modalidad de obtención de imagen que se usó en la planificación pre-implante y en el procedimiento de implante para generar la dosimetría post-implante es tentadora. La TRUS ofrece potencialmente, la única opción práctica para realizar el análisis dosimétrico en directo durante el procedimiento, lo que permite al braquiterapeuta ajustar la distribución de la dosis añadiendo semillas en las regiones en las que la dosis es inadecuada (figura 4.35). Al igual que la RMN, también es posible la obtención de imagen longitudinal. Por todo ello se están realizando intentos de obtención de imágenes post-implante y cálculo de dosis a partir de ellas (237).

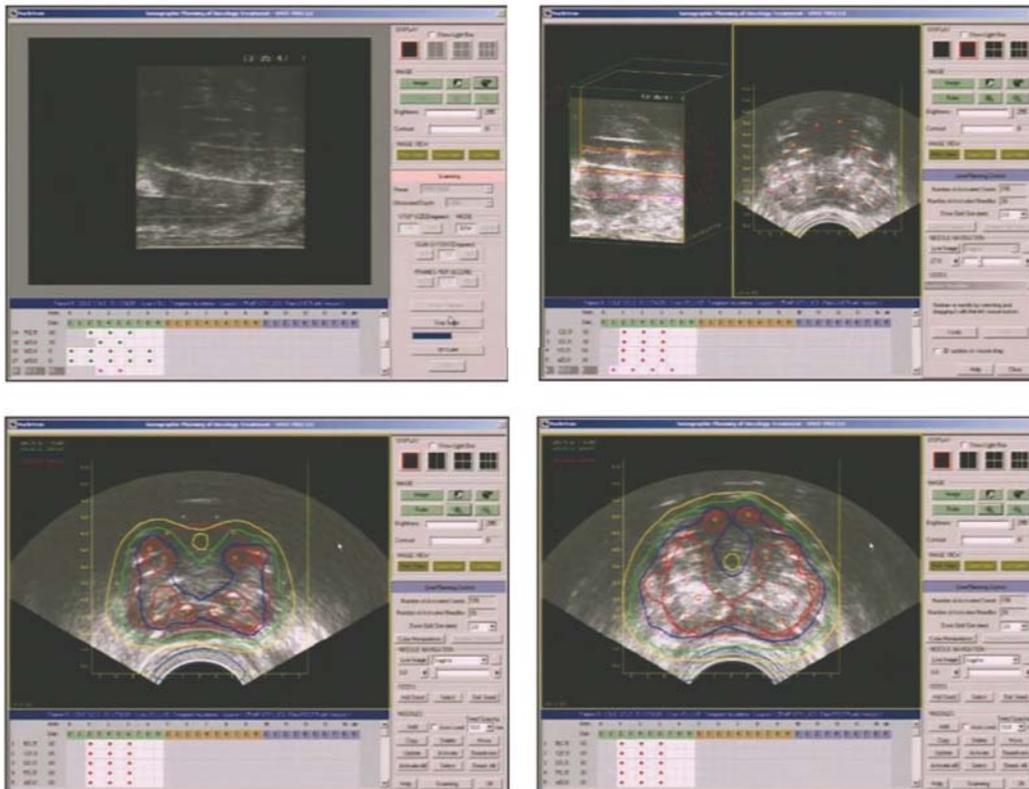


Figura 4.35 Dosimetría post-implante obtenida en nuestra institución a partir de imágenes procedentes de TRUS. En la imagen superior izquierda se aprecia el aspecto de las semillas por ecografía. La imagen superior derecha muestra las posibilidades de reconstrucción multiplanar, útil para el reconocimiento de semillas y para la delineación de volúmenes de interés. En la parte inferior se muestra la distribución de dosis calculada a partir de las imágenes TRUS.

∴ Debido a que cada modalidad de obtención de imagen ofrece sus propias ventajas, algunos autores han combinado técnicas de obtención de imagen para optimizar la información disponible para el análisis post-implante (236, 238, 239, 240, 241, 242). La combinación de dos o más modalidades implica, normalmente, usar una modalidad

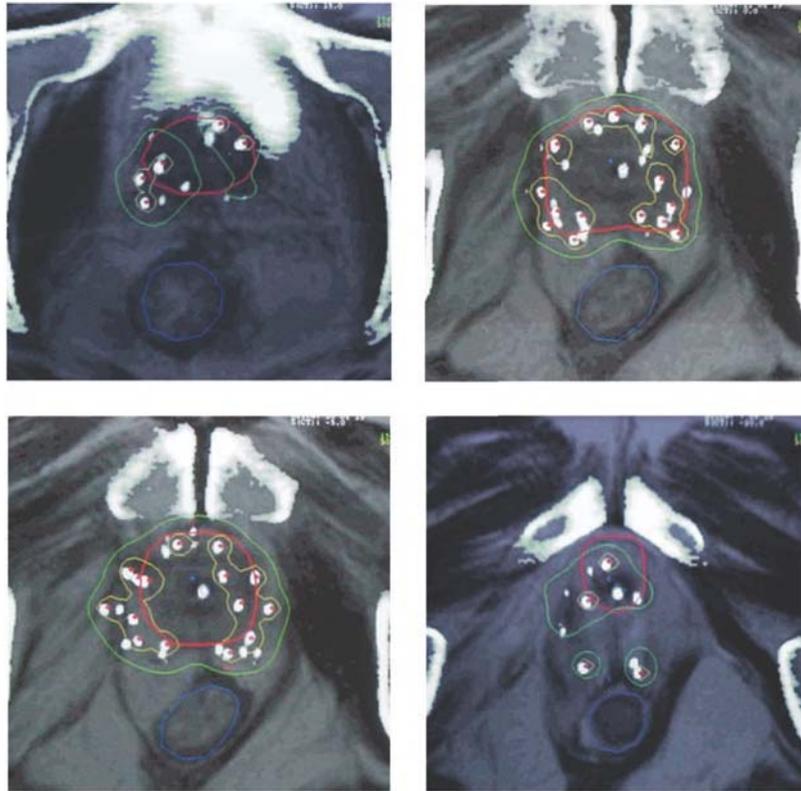


Figura 4.36 Dosimetría post-implante basada en imágenes de fusión de TC y RMN. Se puede apreciar la definición de la cápsula prostática por el componente RMN y las semillas y marco óseo por el componente TC. Se puede apreciar el efecto margen, así como las zonas frías en base y ápex de la próstata.

que optimice la localización de la fuente y otra que contornee mejor los límites de las estructuras prostática y críticas (figura 4.36). El registro conjunto, llamado a veces fusión, reside en determinar una matriz de transformación que convierta los datos de un conjunto de imágenes en el otro. Luego se puede superponer la información de la imagen para calcular y visualizar la información de ambos conjuntos. Definir esta matriz de transformación requiere al menos tres puntos de datos, aunque los métodos más satisfactorios de registro conjunto utilizan un número mucho mayor de puntos de datos. Ejemplos en la braquiterapia prostática incluyen utilizar semillas marcadoras, la superficie uretral y la localización múltiple de las semillas. Hay riesgos asociados con el registro conjunto de dos grupos de imágenes. Puede haber cambios en la posición del paciente con relación a las coordenadas usadas para generar la matriz de transformación o cambios en las posiciones relativas entre las propias coordenadas. Por ejemplo, usar una uretra distendida por la presencia de un catéter en un conjunto de imágenes para alinear un conjunto de imágenes que ha sido generado sin un catéter, probablemente produciría errores. Por la misma razón se deben tomar precauciones extremas cuando se alinean conjuntos de imágenes basados en emplazamientos de las fuentes a partir de imágenes obtenidas en dos momentos muy diferentes después del implante. Un argumento similar se puede hacer contra el registro conjunto de imágenes de TRUS tomadas antes del implante con las imágenes de TC tomadas después del implante, a menos que haya transcurrido tiempo suficiente para la resolución del edema post-implante. La distorsión también puede ser un problema. Una sencilla transformación que de lugar a una traslación y rotación de escala no

puede corregir un conjunto de datos distorsionado. Afortunadamente, en las distancias afectadas en la braquiterapia prostática, y con los equipos de los que se dispone actualmente, la distorsión es normalmente mínima. Las técnicas de registro conjunto que ignoran la distorsión han demostrado ser bastante adecuadas para la braquiterapia prostática permanente, gracias a que la distorsión es mínima debido a las pequeñas distancias en la braquiterapia prostática. Un ejemplo sencillo de registro conjunto es la superposición de las curvas isodosis generadas a partir de la dosimetría en película plana en imágenes axiales por TC. La alineación se realiza visualmente, ayudada a veces por la colocación de una semilla marcadora de oro colocada en el ápex de la glándula. Los cortes transversales en el sistema de coordenadas de la película plana son generados por el sistema de planificación y luego superpuestos sobre el corte TC apropiado. Aunque esta práctica es común, está cargada de incertidumbres y, por consiguiente, es de escaso valor en la braquiterapia prostática permanente. El gradiente de la dosis hace necesario que sea lo más exacta posible para determinar la matriz de transformación. Este nivel de exactitud únicamente se puede conseguir con métodos de determinación que sean cuantitativos y reproducibles. Roberson, Narayana, y colaboradores han utilizado semillas marcadoras, así como las superficies uretral y rectal, para el registro conjunto de la ecografía pre-implante y la exploración TC post-implante (238). Una técnica similar en la que la base de la uretra y de la vejiga se visualizan alineadas para registrar conjuntamente los grupos de imágenes TC y RMN post-implante ha sido utilizada recientemente por Amdur et al. (241). Un método más riguroso de registrar conjuntamente grupos de imágenes basados en los emplazamientos de las fuentes disponibles en cada grupo de datos ha sido resumido por Dubois et al. (240).

Problemas técnicos

Los pasos necesarios para realizar un análisis de dosis basado en TC son: delimitar el volumen de la próstata para evaluación dosimétrica en cada imagen de TC, localización de cada semilla, cálculo de la dosis en cada punto en una matriz tridimensional de puntos de cuadrícula en un volumen seleccionado que incluya la próstata, generar curvas de isodosis que puedan ser superpuestas en cada imagen de TC, y finalmente generar un HDV para la próstata así como la información dosimétrica para las estructuras críticas (140).

∴ Una semilla de 4,5 mm de largo aparece, frecuentemente, en las imágenes de TC separada a intervalos de 5 mm, por lo tanto, un medio útil en el análisis dosimétrico es permitir la identificación de semillas que aparezcan en varias imágenes de TC adyacentes. Esto se realiza normalmente superponiendo la localización de la semilla de la imagen anterior sobre la imagen que se está analizando. También son útiles los algoritmos de redundancia de semillas, que pueden reducir las semillas al número realmente implantado usando el análisis de probabilidad de redundancia basada en la distancia.

∴ Una evaluación dosimétrica completa basada en TC incluye la dosis suministrada a los demás órganos, como la uretra y el recto. No obstante, no hay normas para especificar las dosis a estos órganos y cada caso presenta un conjunto único de circunstancias. Es muy difícil, si no imposible, definir la uretra en una imagen de TC a menos que haya una sonda de Foley en la uretra. La distensión del recto puede producir variabilidad al evaluar la dosis rectal debido al gran gradiente de dosis típico de esta región. La determinación de la dosis en la próstata a partir de una exploración TC post-implante no es trivial. Un problema importante es definir con precisión el volumen de la

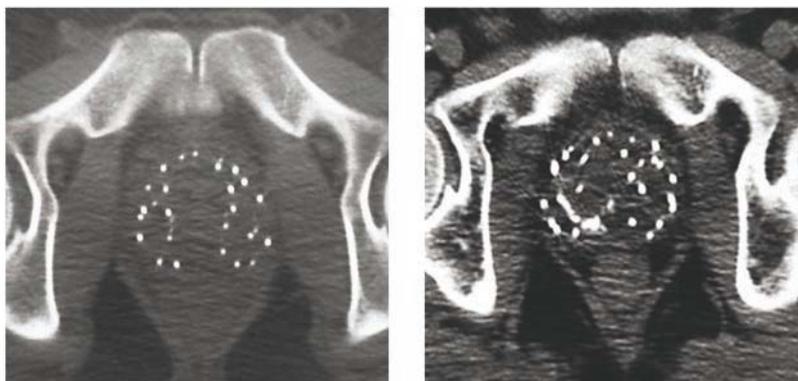


Figura 4.37 Algunos problemas con la utilización de TC para delimitar el volumen prostático. En la imagen de la izquierda se observa la falta de resolución de los tejidos blandos periprostáticos. En la imagen de la derecha se observan los artefactos producidos por la presencia de una gran calcificación intraprostática con la misma densidad de las semillas.

próstata en las imágenes de TC (figura 4.37). Delimitar la próstata en la TC implica un grado de subjetividad ya que la próstata no está bien demarcada de las partes blandas adyacentes. En consecuencia, el volumen calculado a partir de la exploración por TC es, en general, mayor que el del estudio de volumen TRUS utilizado para planificar el implante. El problema que presenta esto es que la cobertura de dosis será evaluada para un volumen de la próstata que es mayor que el que se usará en la planificación del implante. Como consecuencia, el porcentaje del volumen definido como próstata cubierto por la dosis prescrita será, en general, menor que el planificado.

Definición del volumen blanco: impacto de la modalidad de imagen

La determinación de la dosis suministrada a la diana y al OAR es altamente dependiente de cómo se defina el volumen diana en el conjunto de imágenes de TC (215), haciendo de la delineación precisa y reproducible un punto esencial cuando se evalúa la calidad del implante de semillas por medio de análisis HDV. Aunque Badiozamani et al. (243) reportaron una elevada coherencia entre los volúmenes de la próstata basados en la TRUS y en la TC, varios estudios han observado discrepancias en el volumen de la próstata, delimitado por TRUS, RMN y TC, presentando dificultades para diferenciar la glándula prostática de los tejidos periprostáticos cuando se usa la TC (140, 238, 244, 245). Varios estudios han comunicado diferencias significativas en la precisión inter e intraobservador al delimitar la próstata en imágenes de TC (246, 247, 234, 248, 249, 250). Debido a la muy ligera diferencia de densidad, la glándula prostática no está bien demarcada de otras estructuras en las partes blandas adyacentes, dando lugar, normalmente, a una sobreestimación del volumen de la próstata con relación al volumen basado en TRUS usado para planificar el implante. Las interfases críticas de la próstata a delimitar en las imágenes de TC son (figura 4.38): la porción posterior de la próstata / pared anterior del recto, la próstata postero-apical / porción anterior de los músculos elevadores del ano y los ejes neurovasculares / glándula prostática (238, 244, 251). Narayana et al., (238) usando dos abordajes distintos para planificar el implante permanente (TC vs. TRUS) encontraron una diferencia significativa en los volúmenes por TC, notablemente mayor (+ 47%) que los volúmenes por TRUS. Para la RTE, Roach et al. (244) compararon los volúmenes de la próstata definidos por RMN y por TC en 20 pacientes. En promedio, el volumen medio de la próstata fue un 32% mayor para TC en comparación con RMN, que corresponde a una próstata 8.7 cm³ mayor. Kagawa et al. (252) también reportaron una sobreestimación media del 26% al delimitar la próstata con imágenes de TC en comparación con las imágenes de RMN

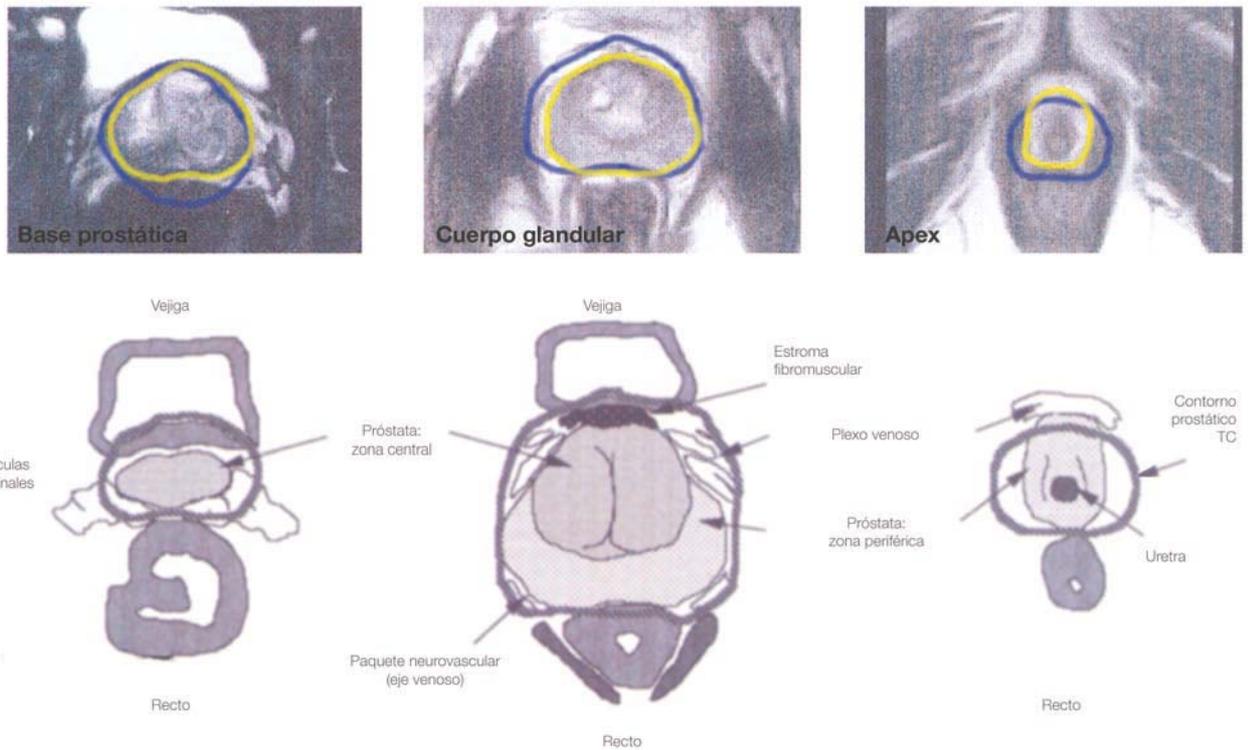


Figura 4.38 Patrones de sobreestimación de la próstata vista mediante TC. En la parte superior se observa una imagen de RMN (T2) a tres niveles, sobre la que se han superpuesto el diseño correspondiente a la próstata vista según TC (en azul) y RMN (en amarillo). En el diagrama de la parte inferior se observa un esquema donde se ponen de manifiesto las dificultades de las imágenes TC para resolver los tejidos blandos periprostáticos.

(figura 4.39). Rasch et al. (253) en su estudio interobservador reportan volúmenes de la próstata calculados por TC mayores que los calculados por RMN (mediana de la sobreestimación, 43%), especialmente en las direcciones de las vesículas seminales y del ápex de la próstata. Merrick et al. (254) comunicaron una sobreestimación del 25% del volumen solamente de la próstata (sin márgenes) cuando se usan cálculos basados en TC el día 0 post-implante. Lee et al. (255) reportando su experiencia en la implantación de semillas en la próstata encontraron una sobreestimación del volumen de la glándula prostática por TC en comparación con el TRUS pre-implante del 31% para la dosimetría post-implante siendo calculado 30 días después de la implantación. En su análisis multicéntrico centralizado post-implante, Bice et al. (256) reportaron una relación TC/TRUS variable entre el 2% y el 74% (no se dispone del valor de la mediana) con exploraciones TC post-implante habiendo sido tomadas entre el día 1 y el día 30 después de la implantación.

• La RMN tiene una mejor resolución de las partes blandas y los contornos basados en imágenes de RM se correlacionan mejor con las evaluaciones basadas en la TRUS y los hallazgos patológicos, lo que la convierte en una modalidad atractiva para la dosimetría de la braquiterapia (257, 258, 259, 260, 261, 262, 263). También se ha descrito una mejor reproducibilidad interobservador para la RMN (234). Sin embargo, la señal en la obtención de imagen RMN-T2 ponderada no es tan buena que permita una fácil identificación de las semillas. Además, no se dispone normalmente de instalaciones de RM para la planificación del tratamiento radioterápico y su uso está limitado a unos pocos centros con una relación coste-efecto limitado. Varios autores han reportado

Tomografía computerizada		Resonancia magnética nuclear	Discrepancia
11.4 ± 6.8	18mm craneal al centro TC	9.5 ± 5.9	1.9 ± 4.6 (20.0%)
17.4 ± 4.7	9mm craneal al centro TC	15.3 ± 4.2	2.2 ± 3.4 (14.4%)
18.4 ± 5.8	Centro de la TC	15.2 ± 4.8	3.1 ± 2.7 (20.4%)
13.5 ± 5.2	9mm caudal al centro TC	11.3 ± 5.0	2.2 ± 2.6 (19.5%)
6.5 ± 4.7	18mm caudal	4.9 ± 4.4	1.6 ± 3.3 (32.7%)

Figura 4.39 Esquema que representa el área prostática a cinco niveles diferentes, medida mediante tomografía computerizada y resonancia magnética nuclear. Los valores se expresan en centímetros cuadrados como media ± desviación estándar. Modificado de Kagawa K, Lee R, Schultheiss T, et al. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 319.

sus resultados en la dosimetría basada en RMN. Moerland et al. (236) analizaron 21 pacientes que sufrieron implantación de semillas de ^{125}I . Los cálculos dosimétricos se hicieron dentro de los tres primeros días después de la implantación, haciendo coincidir imágenes de RMN de secciones transversales con radiografías isocéntricas para identificar las semillas. La precisión del proceso de fusión fue aceptable. El V100 basado en HDV fue de promedio $60\% \pm 10\%$ [32 a 71%]. Dubois et al. (235) reportan los primeros resultados post-implante basados exclusivamente en RMN. Utilizando una secuencia RMN optimizada que acentuaba el artefacto producido por las fuentes, que proporcionaba una buena definición de la diana, comunicaron los resultados de una comparación de la dosimetría basada en TC con la dosimetría basada en RMN en 20 pacientes. Mostraban una buena correlación entre las dos técnicas, sin diferencias estadísticas entre los volúmenes a la isodosis de prescripción. No reportaron ni volúmenes de la próstata ni diferencias en los parámetros relacionados con el HDV para las dos modalidades de imagen usadas. Prete et al. (264) reportaron una comparación en el resultado dosimétrico de 15 pacientes que sufrieron implantación de semillas, usando dosimetría basada en TC y en RMN. Hubo una sobrestimación del volumen de la próstata determinada a partir de RMN alrededor del 9% mayor que la TC. El V100 relacionado con HDV fue del 78.6% para el grupo RMN frente al 79% para el grupo TC ($p = 0.208$). Las sorprendentes diferencias entre el volumen por RMN frente al de la TC se atribuyeron a la naturaleza más subjetiva de la visualización del contorno de la próstata en la TC frente a las imágenes RMN, que dio lugar a una menor, y quizá errónea, determinación del volumen por TC.

∴ Para salvar los problemas de identificación de las semillas en la dosimetría basada en RMN, Amdur et al. (241) han abogado por la fusión de las imágenes TC-RMN como una forma sofisticada de evaluar la calidad de un implante prostático de semillas. Reportaron una elevada precisión del procedimiento de fusión de imágenes, con una distancia media entre el centro de la uretra prostática en la TC axial frente a la RMN de 1.2 mm (rango 0.8 - 1.8 mm, $DE \pm 0.3$ mm). Sin embargo, no presentaron resultados dosimétricos.

∴ Para ilustrar la sensibilidad del análisis post-implante en la definición de la diana y la importancia que tiene la modalidad de imagen para la definición del margen, hemos realizado un ejemplo dosimétrico teórico. Se ha efectuado un contorno de próstata para un solo implante estándar usando imágenes TC. Expandiendo el margen inicial de la próstata en incrementos de 1 mm, se han creado cinco volúmenes adicionales

diferentes (figura 4.40). Se han calculado los HDVs y derivado los parámetros dosimétricos para cada contorno de la próstata. La tabla 4.3.2_1 muestra las diferencias en los volúmenes calculados y por lo tanto, los parámetros dosimétricos. Esto puede ayudarnos a centrar el problema que estamos abordando.

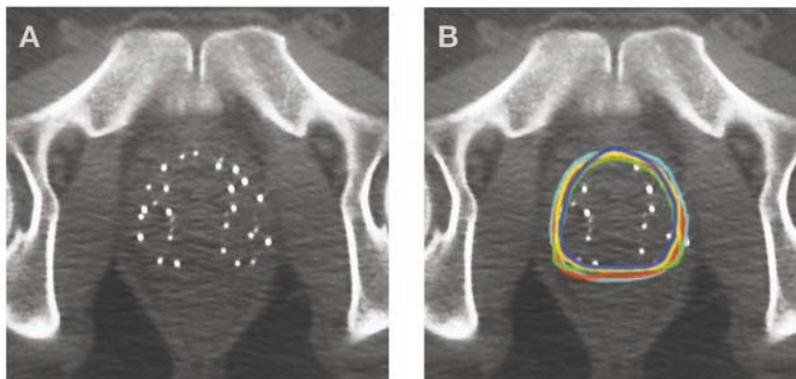


Figura 4.40 Típica imagen tomográfica post-implante. En el panel A se observa que las pequeñas diferencias de densidad con las estructuras adyacentes impide la correcta delineación de la glándula prostática. En el panel B se presentan cinco diseños diferentes con 1 mm. de diferencia para la glándula prostática

Volumen blanco	Volumen (cc.)	D90 (Gy)	D90 (variación)	V100 (%)	V100 (variación)
Próstata (inicial)	31	171	-	95	-
Próstata + 1 mm	36	151	-11	91	-3
Próstata + 2 mm	40	139	-18	88	-6
Próstata + 3 mm	45	126	-25	84	-11
Próstata + 4 mm	54	111	-34	79	-17
Próstata + 5 mm	64	98	-42	72	-27

Tabla 4.3.2_1 Sensibilidad de los parámetros derivados del HDV según la delineación del volumen blanco

4.3.3 Importancia del edema y del intervalo post-implante

La inflamación es la reacción de los tejidos vivos vascularizados frente a una agresión local. Está producida por infecciones microbianas, agentes físicos, sustancias químicas, tejido necrótico y reacciones inmunológicas. El papel que desempeña la inflamación es el de contener y aislar el factor de la agresión, destruir los microorganismos invasores inactivando sus toxinas y permitir la cicatrización y reparación. La exudación consiste en el escape de líquido, proteínas y células sanguíneas desde el sistema vascular hacia el tejido intersticial o hacia cavidades corporales. El exudado es un fluido extravascular de origen inflamatorio que presenta una elevada concentración de proteínas, abundantes restos celulares y una densidad superior a 1.020. El trasudado es un líquido con un bajo nivel de proteínas y una densidad inferior a 1.020. Constituye básicamente un ultrafiltrado del plasma y se debe a un desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular. El edema supone la presencia de un exceso de líquido en el espacio intersticial o en cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado.

Procesos principales en la inflamación

Existen una serie de procesos fundamentales que median en el proceso de la inflamación: en primer lugar, las modificaciones en el flujo y calibre de los vasos. Inicialmente se produce una vasoconstricción transitoria inicial de las arriolas seguida de una vasodilatación con aumento del flujo. Se produce un incremento de la permeabilidad vascular, y una disminución de la velocidad de circulación, lo que da lugar a estasis. El aumento de la permeabilidad es la causa del edema. Al disminuir la velocidad de la circulación se produce marginación de los leucocitos, lo que constituye el prelude de los procesos celulares.

Por otra parte se produce un aumento de la permeabilidad vascular: El intercambio normal de líquido depende de la Ley de Starling y de la presencia de un endotelio intacto. La Ley de Starling señala que el normal equilibrio de los líquidos está modulado principalmente por dos fuerzas opuestas: la presión hidrostática, que hace que el fluido se dirija hacia el exterior de la circulación, y la presión coloidsmótica del plasma, que hace que el fluido se dirija hacia los capilares. En la inflamación se produce un incremento de la presión hidrostática debido a la vasodilatación, así como una disminución de la presión osmótica debido a una pérdida de proteínas hacia el intersticio, lo que da lugar a unapérdida neta importante de líquido y a edema. Existen tres patrones de aumento de permeabilidad vascular en la inflamación: la respuesta inmediata transitoria, desencadenada por mediadores químicos y por factores lesivos de grado leve. Se produce como resultado de la contracción de las células endoteliales de las vénulas, lo que da lugar a la aparición de soluciones de continuidad en las uniones que existen entre las células endoteliales. El segundo patrón es la reacción inmediata mantenida, producida por factores lesivos de grado intenso y que dan lugar a necrosis endotelial con afectación de vénulas, capilares y arteriolas. Por último, la respuesta de goteo prolongado y retardado se produce por factores lesivos de grado leve o moderado y se debe a la lesión directa del endotelio, lo que da lugar a la aparición de soluciones de continuidad intercelulares.

En tercer lugar la exudación leucocitaria, que comprende la adhesión, emigración, fagocitosis y degradación intracelular de partículas ingeridas por parte de los leucocitos, así como la liberación de productos leucocitarios hacia el medio extracelular.

Los procesos vasculares y leucocitarios descritos previamente están desencadenados por diferentes mediadores químicos. En primer lugar las aminas vasoactivas (histamina y serotonina), se detectan en mastocitos, basófilos y plaquetas y que dan lugar a vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su liberación por parte de los mastocitos está producida entre otros factores por la acción de agentes físicos como el trauma directo. En segundo lugar el sistema del complemento, a través de su vía clásica como de la alternativa es un mediador químico de la inflamación. El sistema de las cininas, el sistema de la coagulación, los metabolitos del ácido araquidónico y los constituyentes lisosomales de los leucocitos también son mediadores químicos de la inflamación, cuya activación depende fundamentalmente de la acción de mediadores químicos o biológicos. Por último, la alteración de la permeabilidad vascular produce alteraciones del flujo sanguíneo que provocan hipoxia tisular y el desencadenamiento de una serie de reacciones que tienen como resultado la producción de radicales libres del oxígeno, que dan lugar a la lesión de las células endoteliales con el aumento ulterior de la permeabilidad vascular. Se produce también una inactivación de antiproteasas,

dando lugar a una actividad de proteasas no contrarrestada y por último la lesión de diferentes tipos celulares.

Importancia de la respuesta inflamatoria en la braquiterapia intersticial

Hemos encontrado poca bibliografía que responda a esta pregunta. La mayoría de investigaciones se centran en los fenómenos de angiogénesis y de flujo sanguíneo en el interior del tumor y de su impacto sobre la radiosensibilidad del tumor y los resultados clínicos asociados. Se ha visto que los cambios en la perfusión tisular tienen un efecto en la oxigenación tumoral y esto como se sabe tiene un efecto sobre la respuesta del mismo a las radiaciones ionizantes. Además, la hipoxia, como otras condiciones de estrés, pueden influir en la expresión de distintos genes reguladores e incluso puede conducir a la muerte apoptótica de las células de los tejidos (265, 266, 267).

De forma indirecta se ha estudiado el efecto entre el implante de catéteres intersticiales para braquiterapia con los defectos de perfusión asociados. Van den Berg et al. estudian en un modelo experimental animal (in vivo) el efecto del trauma tisular tras el implante de catéteres intersticiales para braquiterapia (268). Los autores encuentran una disminución en la perfusión de los tejidos implantados inmediatamente después de la colocación de los catéteres, perfusión que se recupera aproximadamente a las 24h post-implante. Es previsible, aunque no es uno de los objetivos de los autores, que dicha disminución de la perfusión y la hipoxia asociadas tengan un efecto de inducción de los fenómenos de la inflamación descritos anteriormente. Por otra parte se estudió la radiosensibilidad de los tejidos tras el implante y a las 24h del mismo encontrándose diferencias significativas en los valores de la fracción superviviente para una misma dosis.

Estos resultados, aunque de manera poco precisa nos indican por una parte que la inserción de catéteres para braquiterapia desencadena una serie de eventos que se traducen en disminución de la perfusión e hipoxia tisular (y por tanto presumiblemente una reacción inflamatoria) y por otra parte, que los tejidos irradiados en dichas circunstancias expresan una sensibilidad diferencial que desaparece a las 24h de dicho implante intersticial.

Efecto del edema en la braquiterapia prostática con semillas permanentes

Durante el procedimiento de implante prostático con semillas permanentes se aprecia a menudo un aumento del volumen prostático. Esto es particularmente notable cuando se realiza un control ecográfico en tiempo real del procedimiento, y es fácilmente comprobable si se realiza una volumetría inmediatamente al final del implante. Este aumento de volumen se debe a la reacción inflamatoria producida por la inserción de múltiples agujas precargadas, que inducen sangrado y edema que son responsables de dicho aumento de volumen.

Más allá de la fisiología involucrada en el proceso y de la radiobiología que se pueda aplicar a la misma (inducción de hipoxia y radioprotección de tejidos hipóxicos) existe un efecto dosimétrico resultante de la geometría variable de la próstata. En efecto el edema provoca un desplazamiento de las semillas implantadas, aumentando la distancia entre las mismas, lo cual hace que disminuya la tasa de dosis inicial y por tanto la dosis efectiva, ya se exprese como dosis equivalente, dosis extrapolada o de cualquier otra forma.

Desde el inicio de lo que hemos venido llamando braquiterapia moderna de próstata se comenzó asimismo a realizar estudios de control de calidad de los implantes permanentes y así la dosimetría post-implante basada en imágenes procedentes de TC se ha convertido desde entonces el método estándar para evaluar los implantes permanentes. Llamó la atención desde el principio la discrepancia entre los volúmenes medidos para la próstata dependiendo de la modalidad de imagen utilizada y la variación de volumen que se producía inmediatamente tras el implante y que se atribuyó a la inducción de una reacción inflamatoria y a la aparición del subsecuente edema.

•• Moerland y col. describen un método de fusión de imágenes de RNM y radiografías ortogonales isocéntricas para calcular la dosimetría post-implante en un grupo de 21 pacientes (236). En dicho estudio se realiza asimismo una evaluación semi-cuantitativa de los cambios de volumen post-implante. Se obtuvieron radiografías anteroposteriores 3 días, un mes y 3 meses post-implante (su objetivo principal era verificar que no había producido ninguna pérdida de semillas). Las características de las radiografías eran similares pero no iguales, por lo que las comparaciones necesariamente habrán de ser aproximadas. Se midieron las proyecciones de los diámetros latero-lateral, antero-posterior y craneo-caudal a partir de las semillas en los extremos y se calculó el volumen a partir de la aproximación del elipsoide. Este método dio como resultado a los 3 días post-implante un volumen 30% ($\pm 20\%$) mayor que el estimado al mes post-implante. Si como entre 1 y 3 meses post-implante no existían diferencias se estimó que el volumen al mes era un buen estimador del volumen preimplante y que este valor de 30% podía atribuirse al edema inducido por el implante. Estas medidas no coinciden con la comparación entre volumen pre-implante medido por ecografía transrectal y el volumen post-implante inmediato medido por RNM, que da como resultado un ratio de 1.9 (± 0.6). Probablemente estas diferencias se deben por una parte al diferente tiempo de adquisición de las radiografías (3 días post-implante) respecto a la RNM (día 0) que haría que el edema hubiera comenzado a resolverse y por otra parte a la imprecisión de la aproximación del volumen prostático al volumen del elipsoide. Estas diferencias de volúmenes se trasladaron sobre el plano dosimétrico en variaciones importantes entre la dosis planificada y la dosis obtenida medida por TC, con valores medios de V100 del 60% y D99 de 46 Gy. De este estudio los autores concluyen que la planificación basada en la aproximación del elipsoide no es adecuada para obtener resultados satisfactorios. Sirvió también de germen este estudio para un desarrollo más coherente y riguroso del efecto del edema que veremos más adelante.

•• Sin embargo, el método más común de evaluación es la dosimetría post-implante basada en imágenes procedentes de TC. Los volúmenes obtenidos se pueden comparar con los volúmenes pre-implante obtenidos por ecografía transrectal o por TC. Narayana y col. describen sus resultados sobre 10 pacientes implantados donde comparan los volúmenes pre-implante obtenidos por ecografía transrectal y por TC y los volúmenes post-implante medidos por TC con los volúmenes preimplante medidos por ecografía transrectal (238). Como promedio la TC preimplante medía un volumen prostático 47% mayor y 0.6 cm más largo respecto al medido por ecografía transrectal. Por otra parte los volúmenes TC post-implante fueron como promedio un 53% mayores y 1 cm más largos que los procedentes de TC pre-implante. Asimismo estas diferencias se tradujeron en diferencias en la dosimetría, que los autores expresan sólo de forma cualitativa. Todos estos resultados indican por una parte las diferencias en las medidas asociadas a la modalidad de imagen elegida y por otra parte el efecto del edema sobre el volumen medido tiene una repercusión sobre la dosimetría clínica.

∴ Badiozamani y col. presentan resultados sobre TC para 50 pacientes (269). El método es más preciso ya que se basa en la segmentación sobre imágenes axiales pero en el grupo de pacientes los hay que han recibido tratamiento hormonal y otros que reciben tratamiento combinado con RTE e implante, lo que puede sesgar los resultados. En cualquier caso los valores promedio de volumen post-implante (día 1) fueron un 70% ($\pm 34\%$) mayores a los medidos por ecografía transrectal, siendo el mayor incremento en la dirección craneo-caudal. El incremento absoluto de volumen no presentó correlación con los volúmenes pre-implante. Si embargo, el incremento relativo (la magnitud del edema) presentó una correlación alta con los volúmenes preimplante. Así las prostatas pequeñas presentan mayor proporción de edema que los pacientes con próstatas grandes y esto se tradujo (aunque con mayor dispersión en los datos) en una peor dosimetría.

∴ Un estudio más amplio y reciente describe las variaciones de volumen asociadas con la braquiterapia y el efecto de la administración de corticoides sobre estas variaciones (192). Se estudiaron 161 pacientes implantados con ^{125}I o ^{103}Pd mediante ecografía transrectal y TC pre y post-implante. Un 44% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con RTE, un 31% de los pacientes recibieron hormonoterapia neoadyuvante y un 72% recibieron esteroides post-implante (Decadron 10mg). Se midieron los volúmenes prostáticos mediante ecografía transrectal y TC en cuatro puntos temporales: preplan, pre-implante, post-implante y dosimetría post-implante. La TC para la dosimetría post-implante se obtuvo a 3-4 semanas del implante. Se observó un incremento significativo entre los volúmenes medidos por ecografía transrectal antes e inmediatamente post-implante ($p < 0.0001$). Dicho incremento medio fue del 20.4% y fue independiente de cualquier factor estudiado. La reducción de volumen si que se manifestó relacionada con el empleo de corticoides: los pacientes que recibieron corticoides experimentaron una reducción significativa de volumen (valor medio: 19.9%) en las 3-4 semanas post-implante mientras que los que no recibieron corticoides experimentaron una reducción menor (valor medio: 3.8%) que no resultó significativa. El efecto de los corticoides se tradujo en los resultados dosimétricos para el subgrupo de pacientes tratados mediante implante exclusivo con ^{125}I que mostraron mejores resultados a 3-4 semanas que los pacientes que no recibieron corticoides. Sin embargo dicho beneficio se eclipsó en cierta forma debido a la constatación de una “curva de aprendizaje” por la que la calidad de los implantes fue mejorando y el efecto beneficioso de los corticoides disminuyendo. Por tanto los autores no realizan una recomendación clara del uso de corticoides de forma rutinaria en los pacientes sometidos a braquiterapia permanente.

∴ Usando una metodología similar, Solhjem y col. presentan los resultados de 136 pacientes consecutivos implantados mediante ^{125}I como monoterapia y estudiados con ecografía de planificación, ecografía transrectal intraoperatoria (pre-implante), ecografía transrectal intraoperatoria (post-implante) y TC post-implante (día 0-1) (270). El ratio de volumen postoperatorio: volumen preoperatorio medidos por ecografía transrectal fue de 1.2 ± 0.2 y la diferencia en valores absolutos de 7.5cc. Estos valores pueden considerarse representativos del edema perioperatorio. El ratio volumen postoperatorio (TC): volumen post-operatorio (eco) fue de 1.13 ± 0.36 y su correlación alta ($R^2 = 0.702$).

Análisis de la dinámica temporal del edema post-implante

Varios grupos de estudio comenzaron el análisis riguroso de la dinámica temporal del edema post-implante. Esto ha dado lugar a un cuerpo de bibliografía muy coherente y autoreferenciado y al desarrollo de un modelo formal que explique el comportamiento de la próstata sometida a un traumatismo que genera una cantidad de edema conocida. El conocimiento de dicho comportamiento y la posibilidad de modelarlo pueden permitir la construcción de modelos radiobiológicos más precisos. La importancia de un correcto conocimiento del volumen prostático radica en parte en que dicho volumen influyen en la dosis recibida efectivamente por la próstata y por los órganos vecinos. Dentro de la bibliografía de edema en braquiterapia prostática haremos referencia a dos grupos de artículos: los estudios de TC seriados sobre pacientes reales y los estudios de simulación.

En el primer grupo de trabajos que hemos revisado se realiza un estudio sobre la dinámica temporal del edema sobre series de pacientes, su modelización matemática y su efecto sobre la dosimetría del volumen blanco mediante la realización de estudios TC seriados. Es interesante y tendrá repercusiones posteriormente ya que se introduce una incertidumbre en el conocimiento de la dosis real administrada que tiene evidentes repercusiones clínicas al condicionar la elaboración de las curvas de dosis-respuesta. El conocimiento de la dinámica del edema por tanto nos puede permitir la creación de modelos radiobiológicos más precisos.

∴ La primera referencia publicada respecto al efecto del edema sobre la dosimetría post-implante corresponde al grupo del Departamento de Oncología Radioterápica del Jefferson Medical College y fue publicada en 1997 (271). Se investigó el efecto del edema sobre la dosimetría post-implante en un paciente. Para ello se obtuvieron dos estudios TC en los días 1 y 39 post-implante. Los cambios en el volumen prostático se determinaron de forma indirecta a partir de los cambios en la distribución espacial de las semillas, para lo que se calcularon las coordenadas de cada semilla [x, y, z] en cada estudio TC y se calculó la expansión o contracción de las mismas. Esto dio como resultado una estimación indirecta de los cambios en el volumen prostático. Tiene la ventaja de su precisión pero no se puede juzgar realmente el volumen prostático. Por otra parte se realizó una comparación directa de los volúmenes diseñados por el mismo operador en los dos estudios TC. Esto tenía un componente de subjetividad importante asociado a las incertidumbres en el diseño de la próstata a partir de imágenes TC pero permite una comparación directa de volúmenes en valores absolutos. En el análisis final las dimensiones de la prostata (sus tres diámetros principales) se redujeron en un 6% lo que se tradujo en una reducción del volumen prostático del 17% en el intervalo de 38 días entre los dos estudios TC. Como resultado la dosis instantánea (D90) calculada para la segunda TC fue un 13% mayor respecto a la primera.

En una prolongación del estudio previo, el mismo grupo realizó un seguimiento de 10 pacientes mediante TC seriadas post-implante (272). Se realizaron entre 3 y 5 TC seriadas a 10 pacientes que habían recibido implantes de ^{125}I o ^{103}Pd . La magnitud y la duración del edema se determinaron siguiendo el método descrito anteriormente. Los cambios relativos del volumen prostático se calcularon a partir de los cambios relativos de posición entre las semillas, que se individualizaron en cada uno de los estudios TC. La ventaja de usar las semillas para determinar el cambio relativo de volumen prostático radica en el hecho de que anula el elemento subjetivo del análisis. Aunque puede haber alguna migración aleatoria de las semillas alrededor del punto

de implante, el cúmulo de semillas se expandirá o contraerá con el tejido prostático en el que están implantadas. Pequeñas variaciones individuales en alguna semilla no afectarán el resultado final del análisis. Los centros de las semillas fueron digitalizados desde su posición en la TC hasta el ordenador. Las coordenadas del centro de la distribución de las semillas fueron determinadas para cada [x, y, z] y las distancias de cada semilla respecto a dicho centro fueron calculadas. La distancia promedio (D) de las semillas al centro de la distribución de semillas fue calculada. Este proceso se repitió para cada estudio TC. El ratio entre dicha distancia en dos estudios sucesivos (D_n / D_{n+1}) representa el cambio relativo de las dimensiones de la próstata. Este ratio es fácilmente traducible en un valor de volumen. Por otra parte se determinó el volumen prostático sobre las imágenes de TC (figura 4.41). El operador que realizó los diseños fue siempre el mismo por lo que la variación inter-observador se redujo a cero y por ser un operador experto, es de suponer aunque no fue estudiado, que la variación intra-observador fue mínima. El análisis de resultados mostró que la magnitud del edema (ratio entre el volumen post- y pre-implante en el día del procedimiento) fue de 1.52 (rango: 1.33-1.96). El edema desapareció con el tiempo de forma exponencial (figura 4.42) y se pudo calcular el valor del periodo de semidesintegración del mismo (T_{edema}), que es el tiempo en que el que la magnitud del edema se reduce a la mitad, que fue de 9.3 días (4-25 días). La dinámica del edema (su magnitud inicial y el proceso de resolución) no guardó relación ni con el número de agujas utilizadas, ni con el número de semillas, ni con su actividad ni con el isótopo utilizado. El factor más importante, el trauma ocasionado con las punciones repetidas es difícilmente evaluable ya que no se recoge el número de punciones efectivas sobre el paciente ni el ejercicio de corrección

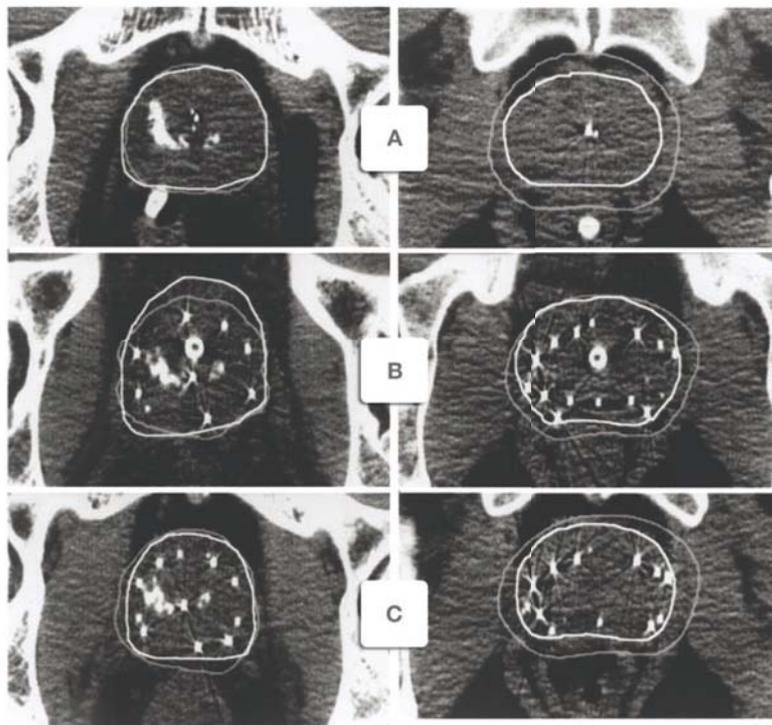


Figura 4.41 Se muestran dos ejemplos de los reportados por Waterman (Edema associated with ^{125}I or ^{103}Pd prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 1069). A la izquierda, paciente 1, a la derecha, paciente 2. Se observa la evolución de los volúmenes prostáticos entre el día pre-implante (panel A), el primer día post-implante (panel B) y 60 días post-implante (panel C)

de la posición de las agujas. La ecuación que ajusta los datos experimentales tiene la forma:

$$\frac{V_t}{V_0} = 1 - \Delta V * \left[1 - e^{\left(\frac{-\text{Ln}(2) * t}{T_{\text{Edema}}} \right)} \right]$$

Donde el primer término de la ecuación es el volumen relativo de la próstata después de t días. ΔV es el incremento relativo inicial del volumen prostático provocado por el edema y por tanto $(1 - \Delta V)$ es el volumen inicial. Por último T_{edema} es el tiempo (días) necesario para que el edema se reduzca a la mitad.

De acuerdo con este modelo el 90% del edema se podría haber resuelto en los primeros 30 días post-implante por lo que los autores consideran que dicho valor temporal (30 días) es la fecha óptima para realizar la dosimetría clínica de referencia para cada paciente. Por otra parte se analizó el impacto que el edema tenía sobre los parámetros dosimétricos habituales. El V100 (volumen de próstata cubierto por la isodosis de prescripción) aumentó en 8 de los 10 pacientes (en 7/10 aumentó más de 5% y en 2/10 más del 15%). Al menos dos factores influyeron sobre la dosimetría: la magnitud del edema y el margen (CTV - PTV) utilizado en la planificación pre-implante.

•. Prestidge y col. estudian el mismo fenómeno con una metodología similar y extienden el horizonte temporal hasta 180 días post-implante (273). Estudiaron una

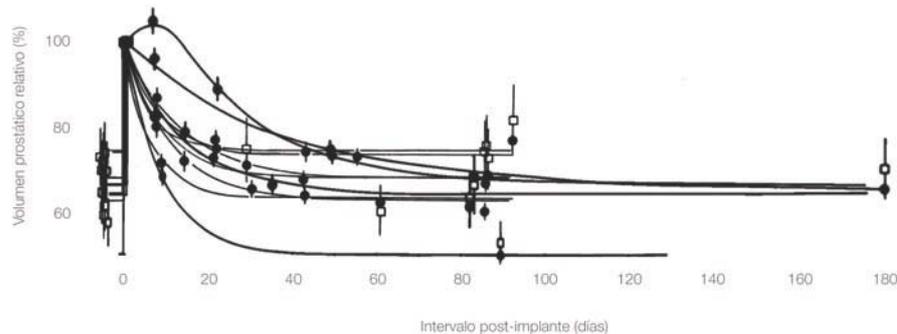


Figura 4.42 Volumen relativo de la próstata en función del tiempo transcurrido tras el implante para la serie de 10 pacientes reportados por Waterman (Edema associated with ^{125}I or ^{103}Pd prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 1069). Se observa la evolución exponencial del volumen postimplante.

serie de 19 pacientes tratados consecutivamente (12 con ^{125}I y 7 con ^{103}Pd) mediante TC seriadas los días 1, 8, 30, 90 y 180 post-implante. Todos los estudios TC fueron realizados con la misma máquina y todos los contornos realizados por el mismo operador. Además se realizó un estudio previo de reproductibilidad intra-observador que dio un coeficiente de correlación de 0.77 ($p < 0.03$) lo que se consideró suficiente para suponer que las diferencias intra-observador en la delimitación de volúmenes no eran significativas y no afectarían a los resultados del estudio. El análisis de los resultados mostró que los volúmenes derivados de la TC realizada al día siguiente del implante eran como promedio un 41.4% mayores que los volúmenes delimitados en la ecografía preimplante. Los volúmenes promedio descendieron 14% entre TC+1 y TC+8, 10%

entre TC+8 y TC+30, 3% entre TC+30 y TC+90 y 2% entre TC+90 y TC+180. Los autores no aportan valores de T_{edema} y la metodología del estudio tampoco permite hacer una interpretación de los datos publicados. Debido a que a 30 días post-implante la mayor parte del edema se ha resuelto, los autores consideran que dicho valor temporal (30 días) es la fecha óptima para realizar la dosimetría clínica de referencia para cada paciente. El impacto del edema sobre los parámetros dosimétricos es como sigue: el V80 (volumen cubierto por la isodosis 80% de la dosis de prescripción) se incremento desde 85.6% (TC+1) hasta 92.2% (TC+180). El V100 se incrementó desde 73.15% (TC+1) hasta 83.3% (TC+180).

∴ El grupo del MSKCC realiza un estudio sobre 11 pacientes consecutivos implantados con ^{125}I y analizados a 0, 2 y 6 meses tras el implante mediante dosimetría basada en TC (274). El diseño del volumen blanco fue realizado por el mismo operador en todos los casos. Se calcularon los HDV para todos los casos y se compararon. Los volúmenes post-implante (medidos por TC) se compararon con los volúmenes preimplante (medidos por TC). De este modo se anuló la variabilidad inter-observador y aquella ligada a la modalidad de imagen. El volumen del volumen blanco inmediatamente tras el implante varió entre el 93% y el 169% (media: 117%). En todos los pacientes el volumen retornó a valores preimplante o similares en los primeros dos meses post-implante y se mantuvo estable entre los 2 y los 6 meses post-implante. No se realizó un ajuste matemático de los datos, y tampoco es posible derivarlo de la lectura del artículo. Respecto a los valores derivados del HDV, se apreció un incremento de los valores de V100 y D100. tras el implante el valor medio de V100 fue de 84% (73-98%) y 90% a los 2 meses (no hubo ulterior modificación entre 2 y 6 meses). El valor medio de D100 tras el implante fué de 67 Gy, incrementándose hasta 77 Gy a los 2 meses y 75 Gy a los 6 meses.

∴ Merrick y col. estudian 10 pacientes tratados mediante ^{125}I o ^{103}Pd mediante TC seriados los días 0 (1-2 horas post-implante) y 28 post-implante (275). Todos los volúmenes fueron delimitados por el mismo operador. Se obtuvieron radiografías ortogonales para localizar las semillas y mediante corrección con las imágenes TC calcular la distribución de dosis sobre dichas imágenes. La estimación del volumen prostático se realizó en base a la contracción de las semillas usando la fórmula del elipsoide, de forma similar a la descrita anteriormente. Los resultados dosimétricos se analizaron mediante HDV. El análisis de los resultados mostró que el incremento de volumen en el postoperatorio inmediato respecto al valor pre-implante fue del 33%. La contracción del volumen prostático entre el día 0 y el día 28 fue de [-11.3%] en el eje craneo-caudal, [-8.5%] en el eje antero-posterior y [-2.5%] en el eje latero-lateral. Esta contracción se trasladó en una reducción de volumen de 20.9% (rango: 11.6-31.6%). Para expresar la dinámica temporal del edema se realizó un ajuste de los datos según la siguiente ecuación. A partir de ella se calculó el valor de T_{edema} de cada paciente de la serie, que osciló entre 8.6 y 14.3 días (media: 10.9 días).

$$\frac{V_t}{V_0} = (1 - V_f) * \left[2 \left(\frac{-t}{T_{\text{Edema}}} \right) \right] + V_f$$

Donde V_f es el volumen prostático final obtenido por un ajuste logístico (suponiendo la resolución absoluta del edema inicial) y T_{edema} es el periodo de semidesintegración del edema.

•. Dogan y col. recogen su experiencia sobre 25 pacientes tratados con ^{125}I o ^{103}Pd mediante TC seriados los días 0, 7 y 28 post-implante (276). En dicho estudio se incluyen 4 pacientes (16% de los pacientes) que realizaron terapia hormonal neoadyuvante y dos pacientes (8% de los pacientes) que realizaron terapia hormonal neoadyuvante seguida de radioterapia externa y braquiterapia con semillas permanentes. El análisis volumétrico se realizó fusionando una TC de referencia tomada 7 días antes del implante sobre la que se diseñó el volumen inicial con las TC seriadas obtenidas. De este modo se ayudó a la delimitación posterior y a conocer que partes de la prostata estaban sometidas a mayor variación post-implante (figura 4.43). El análisis dosimétrico se realizó a partir de los HDV de cada estudio TC, reporándose los parámetros más comunes así como los índices de conformidad y homogeneidad recomendados por Bice y col. (256). El incremento absoluto de volumen entre la TC preimplante y la correspondiente al día del implante fue del 30%. La evolución temporal del edema (valores relativos normalizados para cada paciente al valor de volumen del día del implante) mostró una resolución del 20% entre el día 0 y el día 7, del 20% entre el día 7 y el 14 y del 10% entre el día 14 y el 28. Por tanto el día 28 post-implante presenta un remanente del 10% de volumen que no ha sido reabsorbido todavía. A diferencia de los estudios previos no se encontró un buen ajuste a un modelo exponencial de resolución del edema. Los resultados dosimétricos mostraron un incremento del valor de V100 entre el día 0 y 28 del 10% (desde 77% a 87%). Para V90 el incremento fue del 6% y para V80 del 5%. El valor de D90 se incrementó desde el 84% de la dosis de prescripción el día 0 hasta el 93% en el día 28 ($p < 0.05$). Este grupo presenta además la evolución de los resultados dosimétricos a medida que el edema se resuelve en términos de conformidad y homogeneidad de dosis. La conformidad, medida por TVR_1 se incrementó desde 1.53 (día 0) hasta 1.99 (día 28) y por TVR_2 se incrementó desde 1.99 hasta 2.27. La homogeneidad de dosis disminuyó con el tiempo. DHI_1 decreció desde 0.64 (día 0) hasta 0.52 (día 28). DHI_2 decreció un 28% entre el día del implante y el día 28 post-implante. El cambio porcentual del DNR fue del 33% desde el día 0 (0.36) hasta el día 28 (0.48). Sin embargo, estos resultados deben contemplarse teniendo en cuenta que un 24% de los pacientes recibieron algún tipo de manipulación que pudo alterar el sentido de algunos valores (fundamentalmente alterando el curso temporal de los mismos).

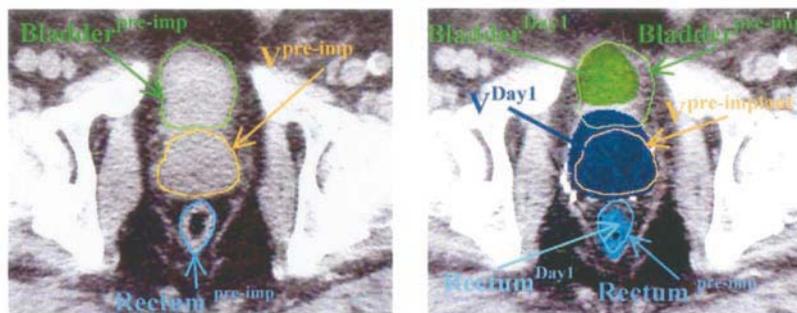


Figura 4.43 En la imagen de la derecha se aprecian los volúmenes pre-implante. En la imagen de la derecha se observan los volúmenes pre-implante fusionados con los volúmenes del día post-implante. Se aprecian las zonas de variación del volumen prostático, a expensas fundamentalmente de la parte anterior (tomada de Dogan N, Mohideen N, Glasgow G, Keys K, Flanigan R. Effect of prostatic edema on CT-based postimplant dosimetry. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 53: 483).

∴ En un estudio más reciente, el grupo de Waterman y col. investigan la posibilidad de predecir los resultados dosimétricos a 30-60 días post-implante a partir de los datos de la dosimetría inicial y la magnitud del edema (277). Se eligieron para dicho estudio 50 pacientes tratados consecutivamente con ^{125}I como monoterapia. Ningún paciente recibió tratamiento hormonal ni esteroideo. El primer estudio TC fue realizado el día del implante (día 0) y el segundo se obtuvo 46 ± 23 días más tarde. Este segundo estudio TC fue considerado representativo de una TC a 30-60 días post-implante. El edema se estudio comparando los volúmenes diseñados (por el mismo operador) sobre la TC preimplante y sobre cada uno de los estudios TC post-implante. Se calcularon HDV para el análisis dosimétrico y se compararon los valores de V100 y D90 para ambos TC para ver el efecto del edema sobre los mismos. Posteriormente se realizó un análisis de regresión multivariante para definir una relación lineal que predijera los valores de D90 y V100 a 30-60 días a partir de los valores en el día 0. Las variables independientes fueron V100 y D90 (al día 30 post-implante) y las variables dependientes fueron la magnitud del edema, V100 y D90 al día del implante (día 0). El análisis de los resultados mostró una magnitud del edema del 53% ± 20% y la presencia de un edema residual del 10% en el momento de la segunda TC. Los parámetros dosimétricos calculados para la segunda TC mostraron un incremento respecto a la primera. V100 se incrementó del 5% ± 6% y D90 del 15% ± 17% durante el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda TC. El valor de V100 se incrementó proporcionalmente a la magnitud del edema y al valor previo de V100 (día 0) y también se encontró relación con el margen de planificación del tratamiento. D90 se incrementó asimismo de manera proporcional al valor del edema y al valor de D90 previo (día 0). Del análisis de regresión multivariante se obtuvieron expresiones para predecir los valores de V100 y D90 a día 30 post-implante a partir de los valores de V100 y D90 y la magnitud del edema el día del implante.

En conclusión, para los autores el edema afecta de forma importante los resultados dosimétricos dependiendo del momento post-implante en que se toman las imágenes TC para realizar los cálculos dosimétricos. La predicción de resultados a 30 días post-implante a partir de los datos del edema y la dosimetría al día del implante tiene una incertidumbre grande (para V100 ± 4% y para D90 ± 24Gy) y dichos resultados no pueden considerarse un sustituto de la dosimetría obtenida a partir de TC a día 30. Un modelo que incluya el valor del periodo de semidesintegración del edema (T_{edema}) probablemente podría aproximar unos resultados mas precisos a los reales, pero debido a la variabilidad inter-individual no es factible dar resultados absolutos sino rangos de resultados procedentes de una simulación del modelo, lo que desde el punto de vista clínico tiene una utilidad limitada.

∴ En el estudio más reciente que conocemos, Taussky y col. utilizan la misma metodología propuesta previamente por el resto de los grupos pero utilizan fusión de imágenes TC-RNM para realizar los cálculos volumétricos y dosimétricos (278). Como se ha visto previamente la fusión TC-RNM de imágenes ofrece resultados de precisión similares a los de la ecografía transrectal y muestra gran correlación con el espécimen patológico por lo que se puede considerar la modalidad más adecuada para el estudio dosimétrico post-implante (242). Se estudiaron 20 pacientes tratados con ^{125}I como monoterapia. Ningun paciente había recibido tratamiento hormonal y sólo uno recibió esteroides como tratamiento sustitutivo por un problema hipofisario. Se realizaron tres estudios de fusion para cada paciente (días 0, 8 y 30). Dos pacientes realizaron un ulterior estudio 60 días post-implante, al no existir resolución adecuada del edema en el estudio a 30 días. Se localizaron las semillas usando las imágenes TC y se diseñaron los volúmenes de interés usando las imágenes de RNM (operador único). El análisis de

volúmenes se hizo comparando los valores procedentes de la fusión con los valores de la ecografía transrectal preimplante. Los valores dosimétricos se calcularon a partir de los HDV correspondientes a cada estudio. Los resultados mostraron valores de edema del 31% el día 0, 21% (día 8) y 5% (día 30). Los dos pacientes con un cuarto estudio a 60 días mostraron valores de edema de 12% y 7% comparado con valores de 26% y 20% a 30 días. V100 mostró un incremento que no fue significativo (93.6% día 0, vs. 96.3, día 30) pero D90 se incremento de manera significativa (105.4% de la dosis de prescripción en el día 0, vs. 110.8% en el día 30). Los autores calcularon el periodo de semidesintegración del edema (T_{edema}), aunque no aportan datos acerca del método de cálculo utilizado. El valor obtenido para T_{edema} fue de 16 días. Asimismo, los autores estudiaron los factores predictores del edema, encontrando significación estadística para el volumen prostático preimplante (las próstatas pequeñas presentaron mayor edema, siendo el factor de edema para las próstatas menores de 35cc de 1.41, comparado con 1.16 para las próstatas mayores o iguales a 35cc), el número de semillas, el número de agujas (estos dos últimos factores son co-dependientes del volumen prostático preimplante) y el valor de volumen de la zona de transición sobre el total del volumen prostático.

Los primeros estudios de control de calidad en la moderna braquiterapia con semillas permanentes hicieron evidente el fenómeno del edema y su impacto sobre los parámetros dosimétricos que se utilizaban para evaluar la calidad del implante. A partir de dichos estudios determinados grupos realizaron estudios de TC seriadados para caracterizar la dinámica temporal del edema en braquiterapia prostática con semillas permanentes. De estos estudios (que hemos revisado en el epígrafe anterior) se obtienen valores individuales para series por lo general cortas de pacientes. Dichos valores son: la magnitud absoluta y relativa del edema, el periodo de semidesintegración del edema y la traducción sobre la dosimetría. Los estudios de simulación que revisaremos a continuación se basan en los estudios de TC seriadas para fijar los rangos de las variables clínicamente relevantes y aplicar un modelo de comportamiento del edema y de los parámetros dosimétricos. De dichas simulaciones se obtienen campos de resultados que son representados en forma de gráficas y que son aplicables al análisis individual de cada paciente. Las simulaciones tienen la ventaja de que contemplan la variabilidad inter e intra-individual, ya que se calculan muchos pares de valores para cada situación. Su valor sobre el análisis de los casos ya implantados y de los que se dispone de dosimetría es muy grande. Sin embargo, su valor como herramienta de predicción es mucho más discutible, y se mostraran algunos ejemplos.

∴. Moerland y col. muestran el efecto del edema tras el implante permanente (236) y posteriormente usan esos mismos datos como punto de partida para un estudio de simulación del impacto edema en la dosimetría y cálculo del tiempo óptimo para la realización de la dosimetría post-implante (279). En ausencia de edema la dosis acumulada por un implante permanente tras un tiempo t viene dada por las siguientes ecuaciones:

$$d(t) = d_0 * e^{(-\lambda_{125} * t)}$$

donde $d(t)$ es la tasa de dosis (Gy/día) a tiempo t (días) post-implante, d_0 es la tasa de dosis inicial (Gy/día) y λ_{125} es la constante de desintegración radiactiva (días⁻¹) del ¹²⁵I.

$$D = d_0 * \int_0^t e^{-\lambda_{125} * t} dt$$

donde D es la dosis (Gy) en un determinado momento (t) post-implante.

El edema fue calculado a partir de las diferencias en las dimensiones de la próstata y se derivó una ecuación para el cálculo de la tasa de dosis en presencia de edema:

$$d(t) = \frac{d_0 * e^{-\lambda_{125} * t}}{R^{2.7}(t)}$$

donde R (t) es el aumento relativo de las dimensiones de la próstata respecto a las iniciales debido al edema.

Y otra para calcular la dosis relativa (D_{rel}) acumulada a un año del implante:

$$D_{rel} = \frac{\int_0^t \frac{e^{-\lambda_{125} * t}}{R^{2.7}(t)} dt}{\int_0^t e^{-\lambda_{125} * t} dt}$$

A partir de estas dos últimas se derivó una expresión para calcular el ratio ϵ entre las dosis acumuladas estimada y real como función del tiempo post-implante en que se realiza la medida:

$$\epsilon(t_m) = \frac{\int_0^t e^{-\lambda_{125} * t} dt}{R^{2.7}(t_m) \int_0^t \frac{e^{-\lambda_{125} * t}}{R^{2.7}(t)} dt}$$

ϵ es el ratio entre la dosis acumulada estimada y la dosis acumulada real como función del tiempo y t_m es el tiempo en el que realiza la obtención de imágenes para la dosimetría.

Sobre este modelo el autor aplica los parámetros obtenidos en su anterior estudio y calcula la dosis acumulativa en función de la magnitud del edema y de su vida media (figura 4.44).

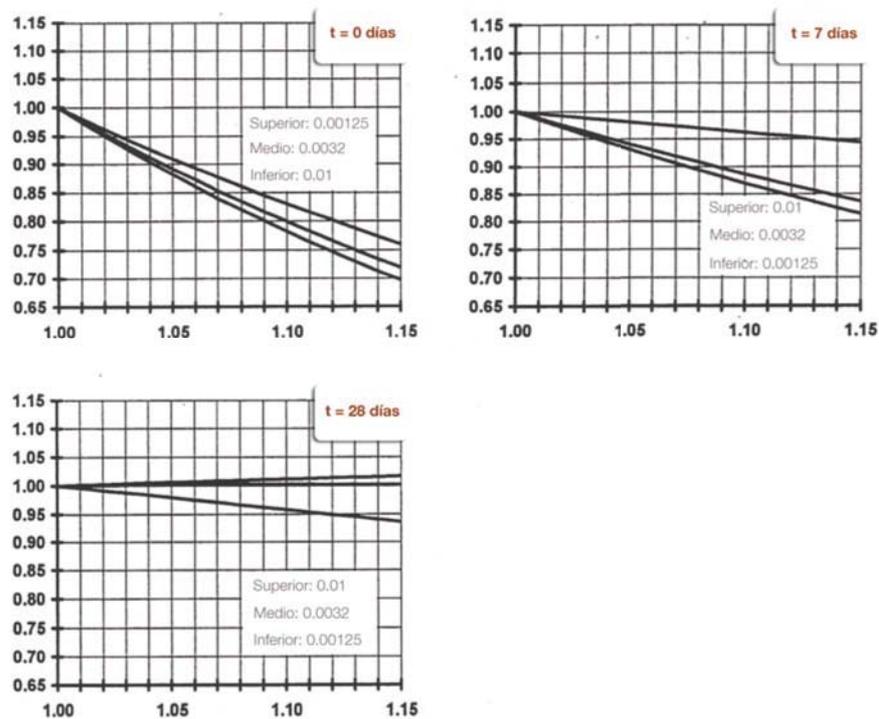


Figura 4.44 Ratio de la dosis acumulada (eje de ordenadas) como función del edema (R_0) en el eje de las abscisas y la vida media del edema, calculada para tres momentos temporales ($t = 0, 7$ y 28 días). Para cada intervalo post-implante se dan tres valores para la vida media del edema (se expresa en cada panel dentro de la caja blanca, en $[h^{-1}]$). Adaptado de Moerland M. The effect on postimplant dosimetry of permanent ^{125}I prostate implants: a simulation study. *Journal of Brachytherapy International* 1998; 14: 225.

En conclusión, a partir de los estudios de simulación el autor sugiere que la dosis acumulada disminuye para próstatas edematosas y para T_{edema} largos. Para un implante típico las dosis acumuladas serían un 3% menores que para un implante sin edema. Sin embargo los valores calculados, al depender del momento post-implante en que se toma la TC pueden dar lugar a variaciones de hasta el 30% en los parámetros dosimétricos calculados. Al no conocer el valor de T_{edema} es difícil establecer el momento óptimo de cálculo dosimétrico pero se establece una ventana temporal en torno a 4 semanas post-implante en la cual el error en la estimación de los parámetros dosimétricos puede ser inferior al 6%.

∴ El grupo de Frank Waterman en el Jefferson Medical College ha sido probablemente el más activo en el estudio de todo lo relacionado con el edema en braquiterapia prostática y ha sido el que ha dado una explicación global del fenómeno a partir de los estudios de TC seriadas y su posterior modelización. Yue y col. analizan el impacto del edema en la planificación de implantes permanentes con ^{125}I o ^{103}Pd (280). Tomando los valores clínicos de un trabajo previo y asumiendo un modelo exponencial para la resolución del edema con una vida media de 10 días (272) calculan la dosis acumulada mediante un modelo dinámico que tiene en cuenta el edema. El modelo asume que las semillas han sido implantadas exactamente donde fueron planificadas. Se realizaron planificaciones para ^{125}I o ^{103}Pd sobre imágenes ecográficas reales y posteriormente se realizaron expansiones sobre el ordenador tanto para el volumen prostático como para las semillas planificadas simulando así distintos grados de edema para el momento post-implante (día 0). El modelo calculó la dosis para incrementos de tiempo de 24h,

ajustando convenientemente el volumen prostático, las localizaciones de las semillas y su actividad y calculando posteriormente un HDV para el volumen prostático. Combinando parejas de valores para magnitud de edema y T_{edema} se generaron 30 HDV y se compararon entre sí y con los HDV que provenían de un modelo estático que no consideraba la resolución del edema con el tiempo (el plan generado por el planificador de forma rutinaria). Los resultados de dicha comparación revelaron que el plan sobreestimaba la dosis total en un valor directamente proporcional a la magnitud del edema y de T_{edema} . La máxima sobre-estimación fue del 15% para el ^{125}I y del 32% para el ^{103}Pd . Sin embargo, para valores del orden clínico (magnitud del edema de 50% y T_{edema} de 10 días) el plan estático sobre-estimaba los valores de dosis en un 5% para el ^{125}I y un 12% para el ^{103}Pd . En conclusión, mediante el modelo dinámico los autores son capaces de calcular las dosis efectivas compensando el efecto geométrico provocado por el edema para cualquier momento temporal. El inconveniente de dicho modelo es que presupone el conocimiento del valor del tiempo de T_{edema} , que como hemos visto es variable para cada paciente y para el que no existe un predictor fiable, lo que obliga a utilizar un rango de valores (lo que reduce la validez del modelo) o a repetir una serie de TC para calcular dicho valor (lo cual presenta complicaciones logísticas, de comodidad para el paciente y de radioprotección). Por otra parte dicho modelo no tiene en cuenta el efecto biológico de la integración de la tasa de dosis por lo que su utilidad también queda reducida. Estos últimos comentarios no deben desmerecer este modelo y sus secuelas, sino que por el contrario tratan de hacer ver la complejidad del problema al que nos estamos enfrentando y cuantos factores individuales están contribuyendo al efecto curativo de las radiaciones administradas a la próstata mediante un implante permanente de semillas de ^{125}I o ^{103}Pd .

∴. El mismo grupo presenta una continuación de dicho trabajo en la cual se trata de calcular el tiempo óptimo para la obtención de la dosimetría post-implante (281). El interés en calcular un tiempo óptimo para la evaluación de la dosimetría se puede ver a la luz de la filosofía ICRU de “reporting” de dosis y para establecer una base para la comparación de resultados entre instituciones. Los autores parten de un modelo biomatemático para simular el edema y su resolución en 29 pacientes, de modo que se pueda investigar el momento óptimo para obtener las imágenes TC para la evaluación de la dosis. El edema se modelizó según hemos visto anteriormente siguiendo una función exponencial. En este estudio se simuló edema incrementando el volumen pre-implante obtenido por ecografía transrectal para obtener una magnitud de edema. Del mismo modo, la localización teórica de las semillas fue modificada de sus coordenadas iniciales de forma proporcional a la magnitud del edema simulado. A partir de entonces se inició el proceso de resolución del edema de acuerdo con la función exponencialmente descrita anteriormente. La distribución de dosis corregida se calculó teniendo en cuenta las variaciones del volumen prostático, localizaciones de las semillas y actividad de las mismas respecto al tiempo transcurrido. Se calcularon los HDV (dinámicos) y se compararon con el HDV ideal, que considera que el volumen prostático y la posición de las semillas no cambia con el tiempo. De la comparación de los HDV dinámicos con el HDV ideal se obtuvo el tiempo ideal para la obtención de imágenes para cálculo de dosimetría post-implante, que fue el tiempo para el cual se obtuvo una menor diferencia entre ambos. Se realizó el estudio para 29 pacientes implantados con ^{125}I and ^{103}Pd para los que se simuló un edema del 30%, 40%, 50%, 75%, and 100% del volumen pre-implante y se ensayaron distintos valores para el T_{edema} (4, 7, 10, 15, 20, y 25 días). En este estudio el volumen prostático osciló entre 17 y 91 cc y el número de semillas implantado entre 57 y 119. El intervalo óptimo resultó ser dependiente del

isótopo empleado, del edema inicial y del T_{edema} y se muestra gráficamente en la figura 4.45. Promediando los 29 pacientes para distintos valores de edema se obtuvo que para ^{125}I , si la adquisición de imágenes se hacía entre 5 y 9 semanas el error promedio era menos del 5% con un error máximo del 10% para V80. Para el ^{103}Pd , si la adquisición de imágenes se hacía entre 2 y 4 semanas, el error promedio era menor al 5% con un error máximo para V80 del 15%. Como conclusión, basándose en los resultados del modelo dinámico, los autores recomiendan la adquisición de imágenes TC para cálculo de dosimetría post-implante 7 semanas post-implante para el ^{125}I y 3 semanas post-implante para el ^{103}Pd .

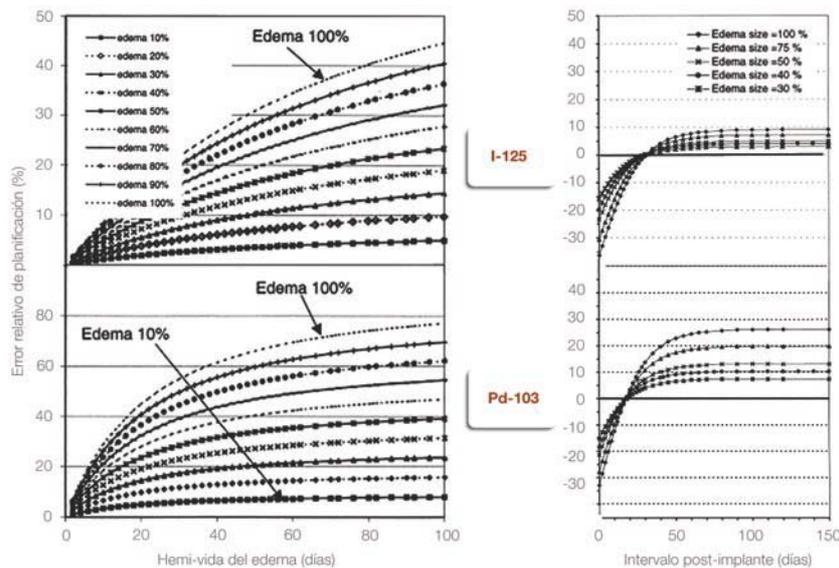


Figura 4.45 Se muestra la estabilidad de la distribución de dosis en función de la magnitud del edema, de la hemi-vida del edema y del intervalo post-implante. En la parte superior se muestran los resultados de la simulación para el I-125 y en la parte inferior para el Pd-103. Modificado de Chen et al. Dosimetric effects of edema in permanent prostate seed implants: a rigorous solution, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1405. Se observa como las distribuciones de dosis de los implantes de I-125 son más estables pese a las diferencias de edema, hemi-vida del edema e intervalo post-implante.

•. Buttler et al. (282) estudian el efecto del edema y de su evolución temporal sobre los implantes permanentes. Utilizando ecografías transrectales de tres pacientes se crearon dosimetrías pre-implante usando ^{125}I o ^{103}Pd con un V100 del 99.7% ($\pm 0.3\%$). Se simuló un edema (0%, 10%, 20% y 30%) de forma anisótropa, de acuerdo con sus observaciones clínicas por las que la expansión craneo-caudal es el doble que la expansión latero-lateral y se calcularon los HDV para cada próstata y para cada grado de edema y tiempo de resolución (5, 10 y 20 días). El método para el cálculo de la dosis es similar al descrito anteriormente. Asimismo, se calcularon los HDV correspondientes. Los implantes de ^{103}Pd se afectaron más por valores fijos de edema que los implantes de ^{125}I implants, y las curvas de los HDV mostraron menos homogeneidad para los implantes de ^{103}Pd implants. Posteriormente se promediaron diversos HDV aplicando distintos tiempos de resolución del edema y se obtuvo un único HDV para cada paciente que integrara el efecto dinámico del edema. La comparación del HDV promedio para el ^{125}I mostró un porcentaje mayor de próstata recibiendo una dosis terapéuticamente significativa (75 – 125% de la dosis prescrita) comparando con el implante de ^{103}Pd . Estas diferencias provienen de las características físicas de los dos isótopos: la

atenuación más rápida para el ^{103}Pd puede crear zonas frías fácilmente en una próstata edematosa, y la vida media más corta del ^{103}Pd provoca que una mayor proporción de la dosis se administre en una próstata en estado edematoso. Estas diferencias, por otra parte, se compensarían aumentando la actividad implantada un 10% por encima de la necesaria para conseguir una distribución de dosis similar a la del ^{125}I .

∴ Finalmente, Chen et al. (283) derivan una solución analítica para los efectos dosimétricos del edema sobre la dosimetría post-implante. Su modelo utiliza los parámetros derivados anteriormente y se basa en la eliminación exponencial del edema propuesta por los autores señalados anteriormente. A partir de ahí, la dosis absorbida en cada punto de la próstata se calcula analíticamente parametrizando el formalismo TG43 incluyendo el efecto del edema sobre la distancia entre cada par de semillas. El efecto del edema se obtuvo comparando la dosis calculada con una completa consideración del edema con la dosis absorbida calculada de forma convencional (considerando volumen y localización de las semillas invariables). Dicho modelo ha demostrado explícitamente que el efecto del edema es independiente de la forma y volumen de la próstata y del número de semillas implantadas y que es un efecto universal de las características del edema para cada isótopo. Asimismo, los autores desarrollan una serie de tablas con el efecto dosimétrico de las distintas combinaciones de edema y tiempo de resolución del mismo que constituyen una herramienta muy útil para examinar los efectos relativos del edema sobre los implantes prostáticos.

4.3.4 Correlación clínica de la dosimetría post-implante

Los datos recogidos del análisis dosimétrico tienen importancia porque se ha demostrado que están correlacionados con los resultados del tratamiento. Históricamente, las medidas de la calidad del implante de la braquiterapia prostática retropúbica han estado relacionadas con el control de la enfermedad.

∴ Nath et al. (232) estudian un grupo de 110 pacientes tratados mediante braquiterapia prostática con ^{125}I entre 1976 y 1986 usando el método a cielo abierto descrito anteriormente. La estadificación clínica de los pacientes se hizo según la clasificación de Whitmore-Jewett de la Asociación Americana de Urología. No se reporta la determinación de PSA, inexistente por entonces ni la clasificación histológica según el sistema de Gleason. En su lugar los tumores se clasificaron en grados de diferenciación (bien, moderadamente y pobremente diferenciados). La actividad total implantada se determinó por el método de la “dimensión promedio” descrito anteriormente. La dosimetría post-implante se calculó a partir de radiografías ortogonales y se calcularon una serie de parámetros que representaban indirectamente la cobertura tridimensional de la próstata por la dosis de prescripción. La definición de fracaso terapéutico se hizo clínicamente por tacto rectal (incremento del tamaño, la nodularidad o la consistencia de la próstata).

El seguimiento osciló entre 1.3 y 14.5 años. Más del 80% de los pacientes tenían un seguimiento superior a los 5 años. Se produjo fallo local en el 26% de los pacientes. Desglosado por estadios clínicos, la tasa de recidiva fue como sigue: estadio A, 2/8 (25%), estadio B, 16/70 (22.9%), estadio C, 3/15 (20%), estadio D, 8/17 (47.1%). Se realizó un estudio de correlación entre los parámetros de la dosimetría y la supervivencia libre de fallo local. De este estudio se deduce un valor de corte para la actividad implantada, con un punto de corte estadísticamente significativo para 12mCi ($p < 0.01$). Se encontraron valores de corte significativos para V50 (55c.c, $p < 0.05$), V100 (16c.c, $p < 0.05$), V150 (8c.c, $p < 0.05$).

Analizando el estadio B de pacientes se identifica un subgrupo de 68 pacientes, de los cuales el 22.1% presentaron fallo local. En ellos se identificaron valores de corte estadísticamente significativos para los siguientes parámetros dosimétricos: actividad implantada por unidad de dimensión, V50, V100, V150, índice de cobertura, índice de homogeneidad e índice de volumen externo.

En conclusión, los autores, aun reconociendo las limitaciones del estudio (problemas de estadificación, ausencia de PSA e índice de Gleason, metodología para la dosimetría y criterio de evaluación de respuesta) identifican una relación entre ciertos parámetros dosimétricos y el control local de la enfermedad.

∴ Fuks et al. (284) analizan el efecto del control local sobre el desarrollo de metástasis a distancia, en un grupo de 679 pacientes tratados mediante braquiterapia con ^{125}I entre 1970 y 1985 mediante el procedimiento a cielo abierto descrito con anterioridad. La evaluación dosimétrica se hizo a partir de radiografías ortogonales y se calculó la “matched peripheral dose” (MPD) tal como se ha descrito anteriormente, una isodosis cuyo volumen es igual al de un elipsoide de las mismas dimensiones de la próstata medida intra-operatoriamente. El fracaso terapéutico se definió como obstrucción uretral que requiera resección transuretral, evidencia de progresión al tacto rectal o biopsia positiva un año post-implante (presente en el 67% de los pacientes).

Los autores encuentran una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de fallo local dependiendo del nivel de dosis para MPD. Por otra parte los autores demuestran que los pacientes que presentan control local de la enfermedad tienen menos probabilidad de desarrollar diseminación metastásica, y que esta diferencia es estadísticamente significativa. Otros autores también han encontrado una relación similar, lo que da una importancia fundamental al control local de la enfermedad, y hace que las terapias locales encaminadas al control local de la enfermedad tengan en última instancia una responsabilidad sobre la supervivencia causa-específica (285).

∴ Stock et al. (286) analizaron los resultados de la dosimetría basada en TC post-implante (usando las directivas TG43) realizada 1 mes después de la implantación en 134 pacientes tratados con implantes de ^{125}I por cáncer de próstata T1 a T2, a lo largo de un período de 6 años. Este estudio correlacionó los resultados dosimétricos con el control del PSA y resultados de biopsia negativos. El incremento de los valores D90, desde < 100 Gy, 100–119,9 Gy, 120–139,9 Gy, 140–159,9 Gy, y > 160 Gy estuvo asociado con tasas de fracaso del PSA de 53%, 82%, 80%, 95%, y 89%, respectivamente ($p = 0.02$) a los 4 años. Se encontró un punto de corte de la dosis a 140 Gy, con tasas de control del PSA del 68% para los pacientes que recibieron una D90 < 140 Gy, en comparación con el 92% para los que recibieron una D90 \geq 140 Gy ($p = 0.02$).

∴ Potters et al. (287) presentan una serie de 719 pacientes implantados y analizados según protocolos modernos. La definición de fallo terapéutico se realizó a partir del criterio ASTRO con dos modificaciones: la primera es que el requerimiento de que los tres incrementos sean consecutivos no se aplica si existen valores intermedios mantenidos pero no menores, considerándose la recidiva bioquímica en el punto medio entre el primer PSA elevado y el inmediatamente anterior. La segunda modificación intenta eliminar el fenómeno de “backdating” que se produce cuando no se introduce un paciente con PSA que se eleva pero no cumple criterio de recidiva. Con esta modificación se censuran estos pacientes antes del primer PSA que inicia el ascenso.

El seguimiento mediano fue de 30 meses (7 – 71) con una supervivencia libre de recidiva bioquímica a 4 años del 89.5%. No se encontraron valores de corte significativos para D100 y V100. Sin embargo D90 mostró un valor de corte significativo para la predicción de supervivencia libre de enfermedad bioquímica para el grupo general (90% de la dosis de prescripción). Al realizar el análisis por subgrupos, D90 mostró capacidad predictiva al analizar por isótopo, en pacientes que han recibido tratamiento hormonal y en pacientes tratados con braquiterapia exclusiva.

∴ La morbilidad relacionada con el tratamiento también ha sido correlacionada con los resultados de la dosimetría post-implante. Wallner et al. (184) analizaron 45 pacientes tratados con implantación de ¹²⁵I que habían realizado la dosimetría basada en TC de 2–4 h después de la implantación y relacionaron estos resultados con la morbilidad urinaria y rectal. Encontró que en los pacientes que desarrollaron morbilidad urinaria grado 0–1 RTOG, un promedio de 10 mm de uretra fue irradiada con dosis > 400 Gy (pre-TG43) en comparación con 20 mm para los pacientes que experimentaron morbilidad Grado 2–3 (p = 0.07). Concluyó que tanto la dosis como la longitud de uretra irradiada estaban relacionadas con la morbilidad urinaria. De forma similar, al examinar la morbilidad rectal, encontró que en los pacientes que desarrollaron morbilidad rectal Grado 1–2 RTOG fue irradiado un promedio de 17 mm² de pared rectal a dosis > 100 Gy, en comparación con 11 mm² en los pacientes que no experimentaron morbilidad rectal.

∴ Desai et al. (185) analizaron la morbilidad urinaria aguda en 117 pacientes tratados con implantes de ¹²⁵I correlacionando los síntomas urinarios medidos por la puntuación internacional de síntomas prostáticos con los resultados de la dosimetría basada en TC realizada 1 mes después de la implantación. Encontró que la puntuación más alta de síntomas en cada paciente se correlacionaba con las siguientes descripciones de dosis de la próstata: D100, D95, D90, D80, V90, V100, y V150. En particular, la frecuencia urinaria se correlacionó con las D95, D90, D80, V100, y V90, así como con las dosis suministradas a 5 cm² de uretra, medidas por DSH. La conclusión de este análisis fue que los intentos de reducción de las dosis uretrales se pueden traducir en la reducción de los síntomas urinarios y que las pruebas de escalado de dosis prostática pueden verse limitadas por síntomas urinarios agudos.

4.4 CONCLUSIONES DE LA INTRODUCCION: GUIA DE LECTURA RAPIDA

Para aquellos que no dispongan del tiempo necesario para una lectura completa de la introducción hemos preparado una suerte de conclusiones que pueden constituir un resumen de ésta.

∴ El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en el varón. La incidencia en España es de 21 nuevos casos por año y 100000 varones y es la tercera causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.

∴ La estadificación del cáncer de próstata ha sufrido una serie de modificaciones durante la década de 1990. Esto ha hecho que el sistema de clasificación aplicado en nuestro trabajo, referido a la clasificación UICC 1997 (UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 5th edition), sea anterior al sistema comúnmente aplicado en la actualidad, publicado en 2002 (UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edition), que por otra parte es similar a la del sistema de 1987 (UICC TNM Classification

of Malignant Tumors, 4th edition). Esto es importante a la hora de interpretar los resultados que aportaremos en nuestro trabajo.

∴ El tratamiento con radioterapia externa ofrece buenos resultados en cuanto a control local y bioquímico de la enfermedad, que puede traducirse asimismo en una menor tasa de desarrollo de metástasis y una supervivencia causa-específica mayor. El escalado de la dosis de radioterapia se ha mostrado repetidamente en los distintos estudios publicados como un factor independiente para aumentar dicha supervivencia libre de fallo bioquímico.

∴ Pierre Curie introdujo el concepto de Braquiterapia en 1901 que un tubo relleno de material radiactivo podría ser introducido en el seno de los tumores como parte de su tratamiento. En 1903, Alexander Graham Bell fue el primero en describir la idea de insertar fuentes radiactivas en la próstata. Las experiencias primitivas demostraron que efectivamente la radiación provocaba la reducción tumoral y en algunos casos su curación, naciendo así la Braquiterapia. Los primeros implantes prostáticos fueron reportados por Pasteau y Degrais en 1913 en París. Desde entonces se han desarrollado múltiples alternativas para la inserción de material radiactivo en la próstata, con resultados variables, a menudo no muy buenos. A partir de la década de 1980 surge en Europa la técnica de implante prostático transperineal guiado por ecografía transrectal, con buenos resultados clínicos. Esta técnica se convierte en una alternativa real para el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado.

∴ En la actualidad la braquiterapia conoce un auge espectacular debido a varias razones: la epidemiología del cáncer de próstata, el aumento de los casos de cáncer de próstata localizado, las experiencias previas, muy positivas y los desarrollos tecnológicos, que permiten un control de la técnica y su reproductibilidad en un contexto clínico.

∴ Las indicaciones para la braquiterapia prostática han sido publicadas por la ABS en los Estados Unidos y conjuntamente por la ESTRO-EUA en Europa. Se han desarrollado protocolos para el tratamiento exclusivo con braquiterapia y para el tratamiento combinado con radioterapia externa y braquiterapia.

∴ Existen distintos procedimientos para administrar la braquiterapia. Se diferencian por una parte en la inclusión o no de una valoración volumétrica previa, llamada a menudo pre-planificación o “preplanning” y por otra en la capacidad de actualizar intraoperatoriamente de la dosimetría a medida que el implante se ejecuta. Los tres modelos básicos de implante serían: implante en dos tiempos, implante con dosimetría intraoperatoria e implante con cálculo dinámico de dosis. Ninguna de las variantes ha demostrado ser superior a las demás en ensayos clínicos controlados, aunque las características de la enfermedad, la baja tasa de eventos esperados y la necesidad de tiempos de seguimiento largos dejan abierta la cuestión.

∴ Los resultados de la braquiterapia prostática con semillas permanentes dependen de los criterios de selección, de los sistemas de estratificación en grupos de riesgo y de la definición de fracaso terapéutico. Existen varios sistemas para la estratificación de los pacientes, pero todos combinan tres factores (estadio clínico, valor de PSA inicial o pre-terapéutico e índice de Gleason). Los más populares son los del MSKCC, el de Mount Sinai y el de D’Amico. Puede encontrarse una referencia online de los mismos

(<http://www.nccn.org>). Por otra parte, la ASTRO propuso una definición de fracaso terapéutico, que sin embargo no ha sido utilizada universalmente. La comparación de los resultados publicados ha de hacerse cuidadosamente y tendría que incluir como mínimo el análisis de estos dos factores que hemos mencionado. Así, en pacientes con poca carga tumoral (pacientes de bajo riesgo) tratados con braquiterapia exclusiva la supervivencia libre de recidiva bioquímica según criterio ASTRO se sitúa en torno al 85-90% a 5 años.

∴ La dosimetría de las semillas radiactivas ha sido unificada tras la formulación de las recomendaciones de la TG43, de forma que disponemos de un lenguaje común para el cálculo de la dosis absorbida. La dosis de prescripción de 145 Gy proviene del recálculo de la dosis clásica de 160 Gy una vez aplicado el formulismo TG43 y la revisión del patrón de calibración del NIST para semillas de ^{125}I encapsuladas.

∴ La dosimetría post-implante es un elemento fundamental para establecer un programa de control de calidad en braquiterapia con semillas permanentes. Su utilidad se pone de manifiesto por los estudios que relacionan los parámetros dosimétricos derivados con el control bioquímico y la toxicidad. Sin embargo, la dosimetría post-implante presenta una importante dependencia de la modalidad de imagen elegida y del momento en que se toman las imágenes para el cálculo dosimétrico.