

Curso 2010/11  
**CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/44**  
I.S.B.N.: 978-84-15287-78-0

**LAURA BLANCO SÁNCHEZ**

**Delimitación del volumen de tratamiento  
clínico (CTV) en la braquiterapia  
de próstata con semillas**

**Directores**

**CLAUDIO A. OTÓN SÁNCHEZ  
LUIS FERNANDO OTÓN SÁNCHEZ**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS**  
**Serie Tesis Doctorales**

*Dedicada a mi familia, y en especial a  
**mi madre**, quien con mucho esfuerzo  
me puso en este camino.*

# AGRADECIMIENTOS

## AGRADECIMIENTOS

Habéis sido muchos los que me habéis apoyado en este tiempo, de formas muy distintas, en momentos no poco difíciles. Sin vosotros este trabajo nunca habría visto la luz. GRACIAS a todos.

Así, el presente trabajo de tesis doctoral debe lo mejor que pueda ofrecer a la orientación, sugerencias y estímulos de sus dos directores:

A **Dr. Claudio Otón**, director de esta tesis y jefe, por trasmitirme su espíritu inquieto e inagotable de trabajo y sus ansias de saber. Por haber tirado de mí, cuando las fuerzas flaqueaban con sus sabios consejos y su gratuita disponibilidad.

A **Dr. Fernando Otón**, también director de esta tesis, por sus múltiples enseñanzas, su apoyo personal y su colaboración desinteresada en este proyecto.

A **Sara Moral**, compañera, en su día, del Servicio de Física Médica del Hospital Universitario de Canarias, por todas esas horas de planificaciones y por todos los momentos vividos juntas.

A **mis compañeros** del Servicio de Oncología Radioterápica, gracias por vuestro apoyo en los momentos complicados que ha tenido este camino.

A **mis amigos**, tanto los que están cerca, como los que están lejos, pero están. Todos ellos han dado un especial sentido al esfuerzo realizado, al animarme a disfrutar siempre de los buenos momentos y a superar los malos. Gracias a todos.

Y, en el plano personal, el primer agradecimiento va por supuesto para mi familia:

A **mi madre**, a quien agradezco de todo corazón el haberme enseñado el bien y la perseverancia del trabajo. Ella ha sido, es y seguirá siendo un punto de referencia. Le doy las gracias por sus esfuerzos, que no han sido pocos, y su eterna confianza en mí.

A mi hermano **José María**, quiero darle las gracias por haber estado a mi lado en todo momento a lo largo de la realización de esta tesis y por sus sabios consejos sobre cuestiones informáticas. Sé que cuento siempre contigo.

A **mi padre y mis abuelos, Custo y Paco**, aunque no estén ya con nosotros, se que estarían orgullosos de este trabajo.

Y finalmente, y no por ello menos importante, a **Josué**, él es mi mejor amigo, mi compañero y quién mejor me conoce y sabe lo gratificante que ha sido para mí llevar a cabo este proyecto. Muchas horas de las aquí invertidas se las he robado a él, y a pesar de ello me ha mostrado siempre el apoyo y el cariño necesarios que solo una gran persona puede dar.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Generalidades del cáncer de próstata.....	3
1.1.1 Epidemiología.....	4
1.1.2 Anatomía de la próstata.....	6
1.1.3 Diagnóstico.....	10
1.1.3.1 Tacto rectal.....	10
1.1.3.2 PSA (antígeno prostático específico).....	11
1.1.3.3 Ecografía transrectal.....	14
1.1.3.4 Biopsia por ecografía transrectal.....	21
1.1.3.5 Anatomía patológica.....	22
1.1.3.6 Resonancia magnética nuclear.....	33
1.1.3.7 Estudio de extensión.....	36
1.2 Historia natural del cáncer de próstata.....	39
1.3 Clasificación del cáncer de próstata.....	44
1.4 Tratamiento del cáncer de próstata.....	50
1.4.1 Cirugía.....	50
1.4.2 Radioterapia externa (3D e IMRT).....	57
1.4.3 Braquiterapia con semillas.....	59
1.4.4 Hormonoterapia.....	68
1.5 Volúmenes de tratamiento del cáncer de próstata.....	71
1.5.1 Definición de volúmenes de tratamiento en la radioterapia externa.....	72
1.5.2 Definición de volúmenes de tratamiento en braquiterapia de próstata.....	79
1.5.3 Infiltración de los tumores de próstata y relación con los diferentes volúmenes de tratamiento.....	80
2. HIPÓTESIS.....	91

3. OBJETIVOS.....	95
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	99
4.1 Pacientes.....	101
4.1.1 Datos demográficos.....	101
4.1.2 Datos oncológicos.....	103
4.2 Datos del implante.....	106
4.2.1 Número de semillas.....	106
4.2.2 Datos dosimétricos del CTV.....	107
4.2.3 Datos dosimétricos de órganos de riesgo.....	110
4.3 Método.....	115
4.3.1 Riesgo de enfermedad extraprostática (Tablas de Partin).....	115
4.3.2 Contorneo del nuevo CTV.....	115
4.3.3 Planificación al efecto.....	116
4.4 Recogida de datos y análisis estadístico.....	116
5. RESULTADOS.....	121
5.1 Probabilidad de extensión extraprostática.....	123
5.2 Resultados volumétricos del implante original con el CTV ampliado.....	133
5.3 Resultados dosimétricos del implante original con el CTV ampliado.....	135
5.4 Resultados de la nueva planificación.....	138
5.4.1 Número de semillas.....	139
5.4.2 Datos dosimétricos del CTV.....	140
5.4.3 Datos dosimétricos de órganos de riesgo.....	142
5.5 Comparaciones dosimétricas del implante nuevo con el implante original.....	146
5.5.1 Número de semillas.....	146
5.5.2 Datos dosimétricos del CTV.....	148



5.5.3 Datos dosimétricos de órganos de riesgo.....	150
5.6 Comparaciones dosimétricas de las dos planificaciones sobre el nuevo CTV.....	153
6. DISCUSIÓN.....	157
6.1 Características del estudio.....	159
6.2 Diferentes CTVs propuestos en la literatura.....	161
6.3 Características de la planificación creada para el nuevo CTV.....	167
7. CONCLUSIONES.....	171
8. BIBLIOGRAFÍA.....	176

# **Capítulo 1:**

## **Introducción**

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1 GENERALIDADES DEL CANCER DE PRÓSTATA.

La perspectiva actual que se puede observar ante un cáncer de próstata ha variado de forma trascendental en los últimos años. La introducción del PSA, la generalización de las biopsias prostáticas con control ecográfico y en general la mayor concienciación de la sociedad, en particular hombres mayores de 50 años, respecto a la necesidad de un diagnóstico precoz ha cambiado la presentación de los tumores prostáticos, encontrándose en la actualidad la mayoría de tumores detectados en estadios precoces. De esta forma se han venido incrementando exponencialmente las posibilidades de erradicación completa de la enfermedad en proporción cada vez mayor.

La subclasificación de los tumores prostáticos no metastásicos en grupos de riesgo, gracias a la comprensión de la importancia del grado de Gleason y del valor del PSA nos ayuda a elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente y además predecir las probabilidades de control de la enfermedad.

Además el aumento de esperanza de vida en sociedades avanzadas con vida de calidad tiene gran importancia en una enfermedad propia de hombres mayores pues no sólo aumenta las posibilidades de llegar a manifestarse clínicamente, sino que un tratamiento adecuado ofrece al paciente un futuro más largo con buena calidad de vida.

Todo esto unido a la extraordinaria frecuencia de esta enfermedad nos obliga a ir afinando y mejorando cada vez más nuestras armas diagnósticas y terapéuticas en un intento de mejorar nuestros resultados.

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

En España, en la actualidad, el cáncer de próstata está situado en tercer lugar como causa de muerte en hombres, por detrás de los tumores de pulmón y los colorrectales.

Es una neoplasia rara en hombres menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro cáncer.

En el año 2003, la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por cáncer de próstata en España fue de 19,63 casos por 100.000 habitantes. En el año 2006 se produjeron en España 5409 defunciones por este tumor, lo que supone una tasa estandarizada por edad de 18 defunciones por 100.000 habitantes, con lo que se evidencia un descenso progresivo en el número de defunciones (1).

También en la Unión Europea el cáncer de próstata es el tercero como causa de muerte, siendo la tasa para el conjunto de países de la Unión en 2001 de 13,9 por 100.000 habitantes. En el 2006, el cáncer de próstata representaba un porcentaje estimado del 10,4% del total de las muertes por cáncer (2).

Con respecto a la incidencia, el cáncer de próstata está situado en segundo lugar de las neoplasias malignas en varones, superado tan solo por el cáncer de pulmón. La tasa ajustada de incidencia española estimada para 1998 es de 45 casos por 100.000 habitantes. En el año 2006, la tasa de incidencia bruta estimada en España es de 77,8 casos por 100.000 habitantes (2). En la Unión Europea, en 2006 el cáncer de próstata fue el primer tumor maligno en incidencia, siendo la tasa ajustada de 106,2 casos por 100.000 habitantes y existiendo importantes diferencias entre países que oscilan entre la tasa de Irlanda (182 casos por 100.00 habitantes) y la de Rumania (32,2 casos por 100.000 habitantes). Con respecto a la media de la Unión Europea, las tasas de incidencias y mortalidad de España se encuentran entre las más bajas frente a Italia y Grecia. En muchos países occidentales, entre los que se encuentran Francia, Suecia y Alemania, el cáncer de próstata se ha convertido desde hace unos años en el tumor más frecuente en hombre. (Tabla 1.)

Los últimos datos obtenidos en la *European Network of Cancer Registres (ENCR)* estiman que en el año 2006 se diagnosticaron 3.191.600 casos de cáncer en los 25 países pertenecientes a la Unión Europea. De ellos 301.500 fueron casos de cánceres de próstata, lo que suponía una incidencia del 24,1%.

En nuestro país, la evolución de las tasas de mortalidad por este tumor han sido ascendentes desde los años 50, si bien la tendencia se ha suavizado a partir del 1970. Globalmente se observa un incremento medio del 1% anual, con un cambio en la tendencia que se produce en el año 1998, a partir del cual la mortalidad empieza a disminuir a un ritmo de 3,6% anual. Esta disminución se hace patente en todas las comunidades autónomas, aunque el momento del cambio de la tendencia varía entre ellas. Este aumento de la mortalidad se atribuye a mejoras en el diagnóstico y en la certificación de la causa de muerte. La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España es de un 75%, similar a la europea (74%) (1).

Dentro de España, las diferencias por provincias no son muy pronunciadas, y no se aprecia un patrón geográfico claro.

La etiología y los agentes que promueven la progresión hacia un tumor clínicamente manifiesto se desconocen, habiéndose propuesto diferentes factores de riesgo entre los que se encuentran determinados patrones hormonales, antecedentes familiares y la dieta.

En Canarias, este tipo de neoplasia se sitúa a la cabeza en cuanto a la incidencia en varones con un total de 714 casos diagnosticados en 2003. La tasa de incidencia ajustada a la población europea era de 95,72 casos por cada 100.000 habitantes, con una edad media al diagnóstico de 68,38 años (3).

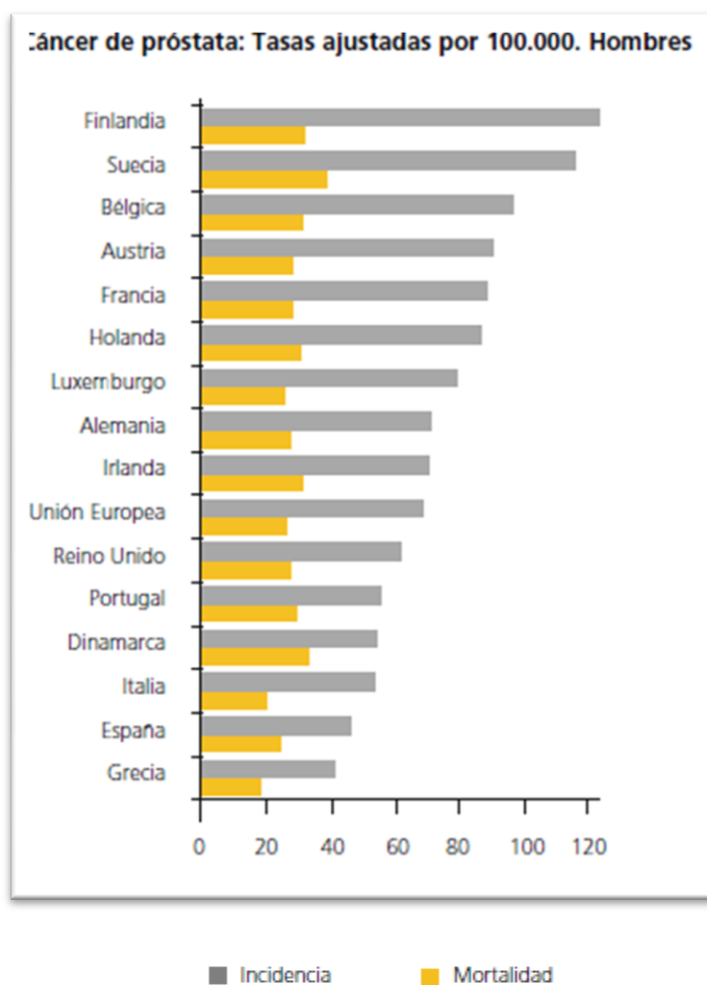


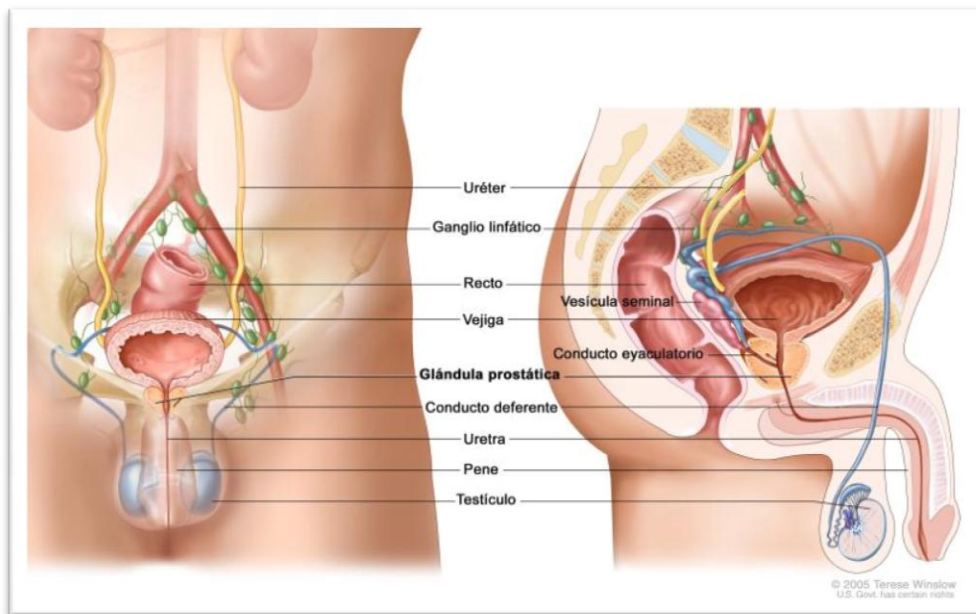
Tabla 1. Fuente EUCAN, 1998

### 1.1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.

La próstata es un órgano glandular impar y medio del aparato genitourinario masculino. Se encarga de secretar el líquido prostático que contiene principalmente: fosfatasa ácida, ácido cítrico, potasio, calcio, fosfato y zinc. Además se encarga de aumentar la velocidad de salida del eyaculado.

Las secreciones de esta glándula son expulsadas a la uretra prostática por varios conductos pequeños.

Se sitúa inferiormente a la vejiga, superiormente al suelo del periné, anteriormente al recto, posteriormente a la sínfisis púbica, alrededor de la encrucijada formada por la uretra y las vías espermáticas.



Su forma es comparable a la de una castaña o un cono ligeramente aplanado anteroposteriormente y orientado de tal manera que la base mira hacia la vejiga y el vértice hacia el bulbo del pene.

Hasta la pubertad, la próstata está poco desarrollada, pero es en dicha época cuando crece bruscamente. En el adulto, su altura varía entre 25 y 30 mm. Sus diámetros anteroposterior y transversal, tomados en la base, alcanzan entre 25 y 40 mm.

Con respecto a su configuración externa podemos distinguir una cara anterior, una cara posterior, dos caras inferolaterales, una base y un vértice (4).

- Cara anterior: es casi plana o ligeramente convexa, se orienta anterior y un tanto superiormente. Esta directamente cubierta por las fibras más altas del músculo esfínter de la uretra, a excepción de su parte alta, en la proximidad

inmediata con la vejiga. El músculo esfínter de la uretra sólo cubre completamente la cara anterior de la próstata, porque debido al gran desarrollo de esta glándula, este músculo, originalmente anular, se desgarró de inmediato posteriormente y queda, tan solo, aplicado a la cara anterior. El vértice de la próstata también permanece rodeado por dicho músculo.

- Cara posterior: es convexa y está fuertemente inclinada en sentido inferoanterior. Su parte media está deprimida por un canal vertical cuyo extremo superior escota marcadamente en el borde superior de esta cara. La presencia de dicho canal y de dicha escotadura permite distinguir en la próstata dos lóbulos laterales. La cara posterior de la próstata se relaciona con la pared rectal, de la cual está separada por el tabique recto-vesical.

- Caras inferolaterales: son acusadamente convexas, tanto anteroposterior como superoinferiormente y se inclinan marcadamente en sentido inferoanterior. Cada cara inferolateral está cubierta por una lámina cubierta por tejido fibroso y muscular liso, que comprende en su espesor las venas de la parte lateral del plexo prostático. Esta lámina conjuntivovascular, llamada fascia prostática o aponeurosis lateral de la próstata, desciende hasta el diafragma urogenital y separa la próstata del músculo elevador del ano y de la fascia pélvica.

Las fascias prostáticas se unen anteriormente al pubis y medialmente a las inserciones del elevador del ano. Se prolongan superiormente por medio de los flancos de la base de la vejiga y posteriormente a los lados del recto hasta el sacro, pues forman parte de los tabiques parasagitales pubosacros.

- Base: la base o cara superior de la próstata está dividida por un rodete saliente transversal en dos partes o vertientes, una anterior o vesical y otra posterior o seminal. La vertiente anterior se orienta superior y un tanto anteriormente y corresponde a la vejiga. Este segmento de la base de la próstata está ocupado en su porción anterior por el orificio de la uretra prostática que rodea al músculo esfínter liso, alrededor del esfínter, la próstata está unida a la vejiga por un tejido celulofibroso muy denso.

La vertiente posterior se orienta superoposteriormente. Está dividida en dos partes por una muesca profunda transversal en la cual se hunden los confluente de las vesículas seminales y los conductos deferentes a los cuales



siguen los conductos eyaculadores. Dicha depresión está comprendida entre dos salientes transversales, uno anterior y otro posterior. El saliente anterior separa las vertientes anterior y posterior de la base de la próstata y corresponde al pliegue interuretérico de la vejiga y se denomina lóbulo medio de la próstata o comisura preespermática o preseminal. El saliente posterior, escotado en su parte media, es el istmo de la próstata o comisura retroespermática o retroseminal.

- Vértice: es alargado transversalmente y redondeado anteroposteriormente. Está situado por encima del plano medio del periné y anterior al tabique recto-vesical y al recto, a 3 – 4 cm del margen anal.

El estudio de las relaciones de la próstata muestra que este órgano está ubicado en un espacio, denominado celda prostática, cuyas paredes celulofibrosas están constituidas:

- Anteriormente: por la lámina preprostática que nace de la fascia superior del diafragma urogenital.
- Posteriormente: por el tabique recto-vesical, fascia de Denonvilliers.
- Lateralmente: por las fascias prostáticas.
- Inferiormente: por el plano medio del periné y, más concretamente, por la fascia superior del diafragma urogenital.
- Superiormente: por la vejiga y el tejido conjuntivo que une este órgano con la base de la próstata.

Estas paredes celulofibrosas son especialmente gruesas a los lados, donde contienen numerosas venas que pertenecen a los plexos periprostáticos y anteriormente, donde dos venas prevesicales descienden en la lámina preprostática hacia las venas pudendas internas.

En cuanto a la fascia de Denonvilliers existe una controversia histórica acerca de su origen y disposición. Su extensión abarca desde el punto más profundo del fondo de saco peritoneal intraprostatorectal hasta el suelo pélvico

En una revisión de la literatura sobre la citada controversia, Van Ophoven y Roth (5) concluyeron que la misma consiste en una lámina única que se origina de la fusión

embriológica de las dos paredes del fondo de saco peritoneal. Histológicamente está compuesta por una doble hoja que no es distinguible intraoperatoriamente.

En relación con el plexo pélvico, los nervios cavernosos son eferencias de dicho plexo. Este plexo es una lámina cuadrilátera situada sagitalmente y lateral al recto, envuelta en una fascia vascular que depende de los vasos hipogástricos (6). Recibe aferencias del sistema nervioso autónomo simpático a través del nervio hipogástrico, de la cadena simpática sacra y de las fibras nerviosas que provienen del plexo mesentérico inferior y del sistema nervioso simpático a través de los nervios eringentes o nervios espláncnicos pélvicos. Estos últimos constituyen las ramas anteriores de las raíces sacras S2 y fundamentalmente S3 y S4 (7).

Las eferencias del plexo pélvico proveen inervación para el recto, vejiga, próstata, vesículas seminales, uretra y cuerpos cavernosos (6). La arteria vesical inferior perfora el plexo aproximadamente en su tercio inferior en dirección a la unión vesicoprostática, para luego irrigar en el cuello vesical y la próstata. Casi la totalidad de las fibras nerviosas quedan por debajo del punto de perforación del plexo por la mencionada arteria y contribuyen a formar el fascículo neurovascular lateroprostático.

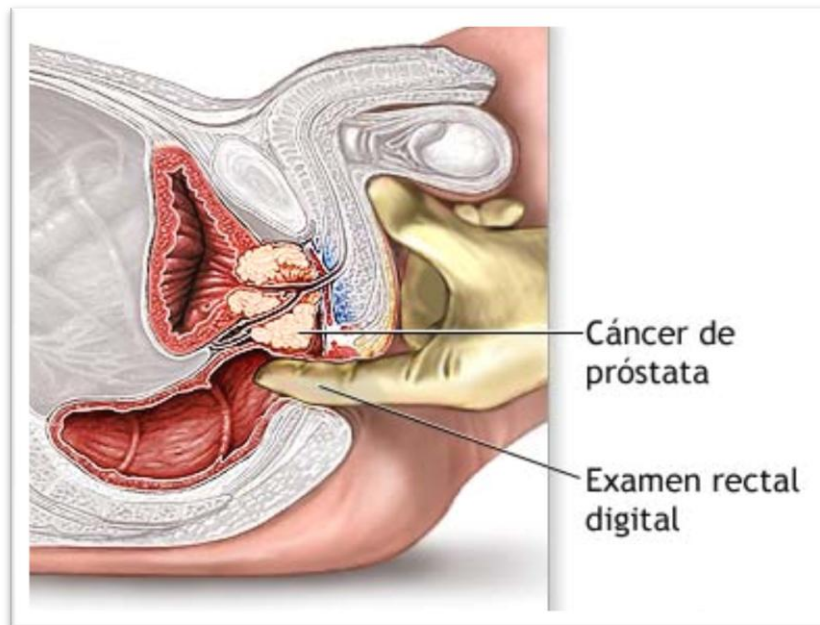
### 1.1.3 DIAGNÓSTICO.

#### 1.1.3.1 *Tacto rectal.*

Hasta la aparición de la determinación del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata, el tacto rectal era el recurso más utilizado para su diagnóstico. Aproximadamente el 40-50% de los cánceres de próstata presentaban lesión palpable. Actualmente con la determinación del PSA, el número de lesiones palpables por tacto rectal al diagnóstico de la enfermedad ha disminuido (8).

La capacidad del PSA para detectar el cáncer de próstata en una fase temprana de la enfermedad y la subjetividad del tacto rectal, han llevado a algunos autores a poner en tela de juicio el uso continuado de esta técnica diagnóstica.

Gosselaar (2008), señala que los tumores de próstata potencialmente agresivos (Gleason  $\geq 7$ ) son más frecuentes entre los hombres que tienen un tacto rectal anormal (9). Corresponde a los urólogos proporcionar a sus pacientes información con todos los datos disponibles que determinan los beneficios y los inconvenientes del cribado del cáncer de próstata con tacto rectal y PSA o con el PSA solo.



### 1.1.3.2 PSA (Antígeno Prostático Específico) .

El *College of American Pathologists* en el consenso de 1999 (10) clasificó los factores pronósticos de la próstata en distintas categorías:

- Categoría I: factores de importancia pronóstica probada y útiles en el manejo clínico del paciente. (PSA, estadio TNM, márgenes quirúrgicos...).
- Categoría II: factores que han sido muy estudiados biológicamente y clínicamente, pero cuya importancia aún no ha sido validada en estudios estadísticamente robustos (volumen tumoral en la biopsia con aguja, volumen tumoral en la pieza de prostatectomía, subtipo histológico..).

- Categoría III: otros valores que no ha sido estudiados lo suficientes para demostrar valor pronóstico y son por tanto de significado incierto. (invasión perineural, invasión perivascular, factores estromales...).

Dentro de los factores pronósticos de categoría I, haremos especial mención al PSA.

El PSA es una proteasa sérica de la familia de las calicreínas. Es producida primariamente por las células epiteliales prostáticas benignas y malignas. Por lo tanto, el PSA es un marcador órgano-específico, no cáncer-específico. En la actualidad se utiliza para predecir la presencia de cáncer de próstata, la extensión del mismo y en el seguimiento de los pacientes después del tratamiento como indicador precoz del éxito o fracaso terapéutico.

Incluso en rangos considerados como normales, el PSA puede estar asociado con la presencia del cáncer de próstata. Esto lo demuestra un estudio publicado en el año 2004, en el que se ponía de manifiesto que el 27% de los hombres con un valor de PSA menor o igual a 4 ng/ml, presentaban cáncer de próstata y el 25% de estos tenían un grado de Gleason mayor o igual a 7. (11)

Actualmente, el cáncer de próstata es diagnosticado en estadios más precoces y con un menor PSA pretratamiento, por lo que ha surgido la necesidad de especificar nuevos conceptos del PSA, que presenten una mejor asociación con la agresividad biológica del tumor. A continuación pasamos a analizar cada uno de ellos.

- El PSA libre (PSA<sub>L</sub>): actualmente se reconocen tres formas fundamentales del PSA en suero:
  - Libre (30%)
  - Unido a la  $\alpha_1$ -antiquimiotripsina (65-95%)
  - Unido a la  $\alpha_2$ -macroglobulina (en una mínima proporción)

Las concentraciones séricas relativas de las distintas formas moleculares del PSA varían según cuál sea el proceso patológico.

El PSA<sub>L</sub> es mayor en hombres con hiperplasia prostática que en aquellos que padecen un cáncer de próstata. EL cociente PSA<sub>L</sub>/PSA<sub>T</sub> mejora la especificidad mientras mantiene la sensibilidad en la detección precoz del cáncer de

próstata. Algunos estudios han evaluado también la asociación que presenta esta forma molecular con el fracaso bioquímico tras la prostatectomía radical. Shariat y col. evalúan en un total de 402 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado en los que el PSA pretratamiento era  $<10\text{ng/ml}$ , la asociación entre  $\text{PSA}_T$  y  $\text{PSA}_L$ . El  $\text{PSA}_L$  se asoció de forma inversa con el porcentaje de cilindros positivos en la biopsia y el estadio patológico (presencia de enfermedad órgano-confinada e invasión de vesículas seminales) (12).

- La densidad del PSA (DPSA) se define como el PSA sérico dividido por el volumen de la glándula prostática medido por ecografía transrectal y se expresa en  $\text{ng/ml/cc}$ .

En la bibliografía queda reflejado que el PSA liberado al suero es 10 veces superior por gramo de cáncer de próstata que de tejido prostático sano. Por lo tanto, a medida que se eleva la DPSA aumenta el riesgo de albergar un carcinoma prostático y también nos revela el volumen tumoral, lo cual parece relacionarse directamente con el pronóstico.

Se presentó en 2007, una cohorte de 1.662 pacientes con cáncer de próstata localizado, en la que se estudiaba la asociación entre la DPSA y la agresividad tumoral. Este estudio puso de manifiesto una asociación significativa entre el aumento de la DPSA y el descenso de casos de enfermedad órgano-confinada, un grado de Gleason  $\geq 7$  y un volumen tumoral  $> 0,5\text{ cc}$  ( $p < 0,001$ ) (13).

- La cinética del PSA: La tasa de crecimiento del cáncer de próstata se correlaciona con la tasa de incremento del PSA sérico, la cual puede ser expresada en valor absoluto o en tiempo de duplicación. Los métodos de análisis empleados actualmente para la cinética del PSA son:
  - Velocidad del PSA: mide el incremento absoluto del valor del PSA a lo largo de un periodo de tiempo. Es calculada como la pendiente de una regresión lineal de los valores de PSA en el periodo de tiempo que fueron obtenidos, el cual es generalmente un año. Se expresa como  $\text{ng/ml/año}$ .

Este concepto fue introducido por Carter en 1992 para mejorar la especificidad del PSA en la detección del cáncer de próstata. Reflejó que

una velocidad de PSA  $> 0,75$  ng/ml/año, se asociaba significativamente con la presencia de cáncer.

- Tiempo de duplicación del PSA: mide el tiempo requerido para duplicar el valor de PSA y se calcula mediante un análisis logarítmico de la regresión lineal.

En resumen, la cinética del PSA nos proporciona información sobre la agresividad biológica del tumor en todos los estadios evolutivos, en una enfermedad heterogénea y de larga historia natural. Los cambios en la Tasa de incremento del PSA anuncian eventos significativos en su evolución. Así, la cinética del PSA, antes del diagnóstico o después del fracaso al tratamiento nos ayuda a identificar los pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis y morir como consecuencia del cáncer de próstata.

- El nadir del PSA es definido como el valor inferior del PSA alcanzado después de una intervención terapéutica. Nos sirve para evaluar la eficacia de un tratamiento.

Después del tratamiento radiológico, el tejido prostático residual benigno y/o maligno continúa produciendo PSA detectable en la mayoría de los casos. EL nadir de PSA en enfermos tratados con radioterapia está establecido como factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad. No se ha identificado ningún valor absoluto capaz de diferenciar entre éxito o fracaso de tratamiento. Varios estudios han demostrado que valores  $\leq 1$  ng/ml en el nadir del PSA es una variable independiente predictora de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica o clínica (14) (15).

### ***1.1.3.3 Ecografía transrectal.***

Para la realización del estudio ecográfico de la glándula prostática disponemos de varias vías de abordaje tales como la abdominal, la transperineal o la transrectal. Esta última es la más empleada en el estudio del cáncer prostático, ya que nos proporciona

una imagen global glandular y seminal, así como un estudio de la estructura zonal de gran resolución.

Para la realización de esta técnica, es aconsejable una preparación previa del paciente con la administración de enemas de limpieza con el fin de evitar las posibles interfases generadas por la interposición de heces entre el transductor y la pared rectal. Tras esta preparación se coloca al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo con genuflexión bilateral forzada o bien en posición de litotomía (decúbito supino con las caderas y las rodillas flexionadas y los muslos en abducción y con rotación externa). Antes de iniciar la exploración es conveniente realizar un tacto rectal exhaustivo con el fin de identificar posibles patologías anorrectales que contraindiquen la prueba y detectar nódulos o zonas de induraciones sugestivas de procesos neoformativos que nos orientarán a la exploración.

El explorador deberá mantener una rutina a la hora de realizar el estudio. Básicamente, debe revisar en toda su extensión la próstata en el eje transversal y sagital, poniendo especial atención en la zona periférica prostática por ser el lugar más frecuente de ubicación de las neoplasias prostáticas. De igual forma deben ser revisadas la base vesical, el área trapezoidal y las vesículas seminales. Finalmente se procede a la medición de los diámetros prostáticos (transversal, coronal y sagital) para realizar el cálculo del volumen prostático. Para realizar dicho cálculo disponemos de dos opciones:

- La fórmula de Monseur (14):
  - En glándulas prostáticas > 60 cc:
$$\text{Volumen} = (D1 \times D2 \times D3)/2$$
  - En glándulas prostáticas < 60 cc:
$$\text{Volumen} = (D1 \times D2 \times D3)/3$$

siendo D1: diámetro transversal, D2: diámetro coronal y D3: diámetro sagital

- Las consideraciones de Terris (15): que asimila la fórmula del esferoide para el cálculo del volumen prostático:

$$\text{Volumen} = (\text{diámetro antero-posterior} \times \text{diámetro transversal})^2 \times 0,52$$

Ecográficamente la morfología de la próstata es más o menos triangular en su sección transversal, mientras que en su corte longitudinal tiene forma ovalada y alargada, más estrecha en el ápex que en la base.

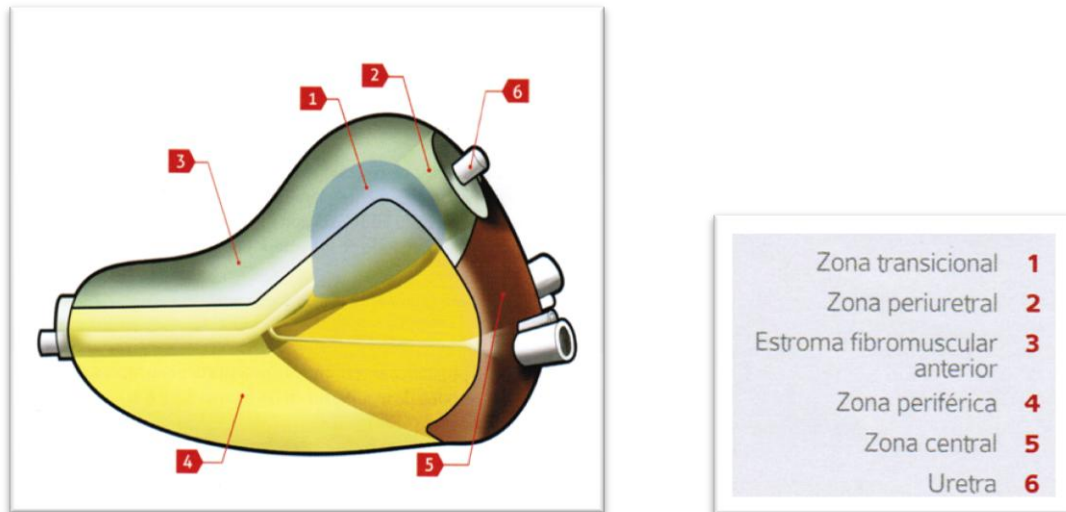
Se han usado múltiples divisiones zonales prostáticas, atendiendo a criterios embriológicos, quirúrgicos y anatómicos, siendo actualmente la más empleada el sistema de zonas de McNeal, que diferencia tres zonas prostáticas basándose en extensiones histológicas y observaciones anatómicas del adulto. El patrón ecográfico de cada una de las zonas depende de la cantidad de interfases estroma-glándula que exista en dicho tejido.

- Zona periférica (ZP): está localizada en la porción posterior, lateral y apical prostática. Presenta gran cantidad de glándulas de pequeño tamaño, que junto a la laxitud de su estroma hace que presente una reflectividad media, definida como isoecoica y que se considera patrón de referencia.
- Zona central (ZC): ocupa la base glandular y rodea los conductos eyaculadores. Presenta glándulas de mayor tamaño y estroma más denso, pero además, muestra una mayor tendencia a la atrofia glandular y por lo tanto aparece como una zona hipoecoica por tener una relación estroma glándula aumentado.

La ZC se caracteriza por la presencia frecuente de cuerpos amiláceos, que posteriormente se calcifican por depósitos de hidroxapatita, los cuales se traducen en imágenes intensamente hiperecoicas que producen sombra posterior.

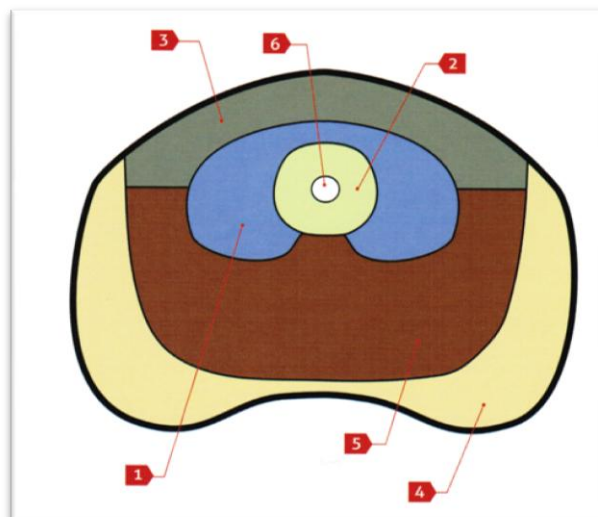
- Zona transicional (ZT) que rodea a la uretra proximal y se caracteriza por una baja relación estroma-glándula por lo que se muestra con un patrón hipoecoico en relación con la ZP y la ZC, siendo a veces difícil de diferenciar de la ZC.





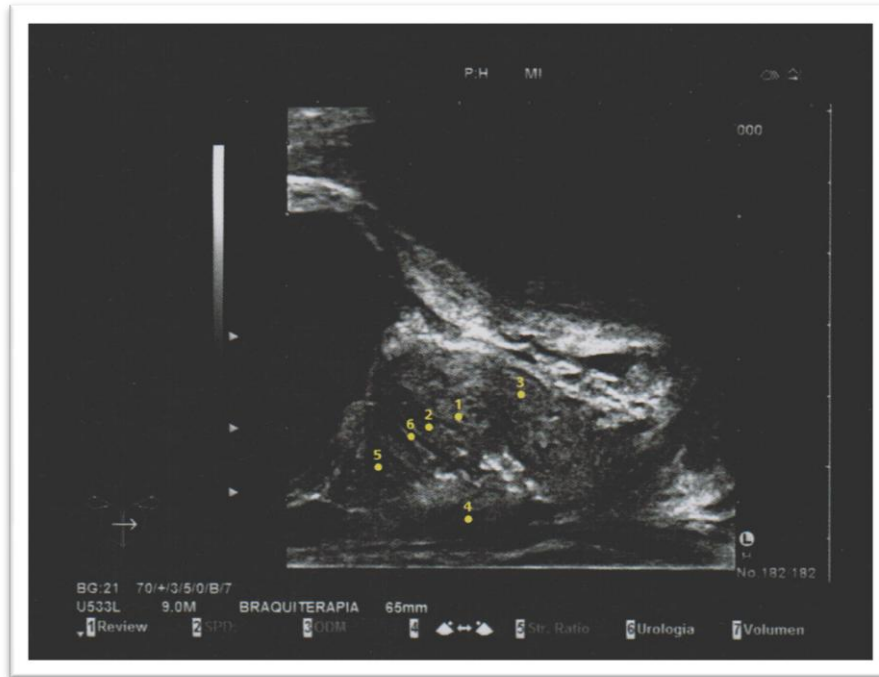
*Anatomía topográfica de la próstata.*

*Distribución zonal sección longitudinal.*



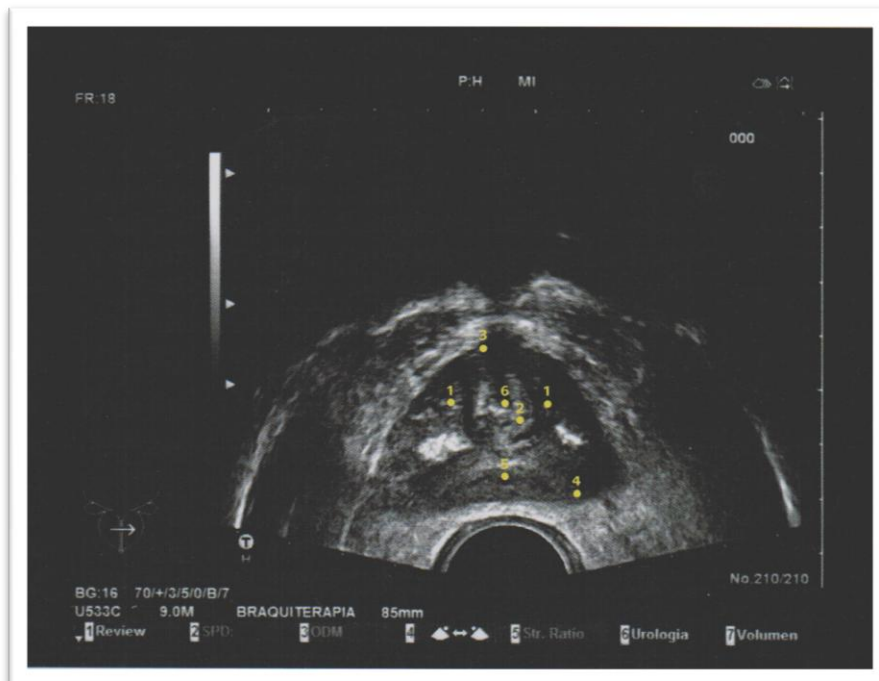
*Anatomía topográfica de la próstata.*

*Distribución zonal sección axial.*



*Visión ecográfica de la anatomía topográfica de la próstata. Distribución zonal.*

*Visión longitudinal.*



*Visión ecográfica de la anatomía topográfica de la próstata. Distribución zonal.*

*Visión axial.*

En los cortes transversales podemos observar las vesículas seminales, que aparecen como estructuras hipoeoicas elongadas, en ocasiones, multitabicadas y de morfología sacular, ubicadas lateralmente y relacionadas con el recto, vejiga y base prostática. La entrada de las vesículas seminales en la próstata o conductos eyaculadores, acontece generalmente a nivel de la ZC, este punto de entrada se traduce ecográficamente como una línea hipoeoica que no debe confundirse con un nódulo tumoral.

Cuanto más alto es el grado tumoral, más afectada está la estructura tisular prostática, por lo que disminuye la interfase glándula-acini, y por este motivo, con mayor frecuencia, el cáncer de próstata se observa como un nódulo hipoeoico con respecto al resto de la glándula, hasta en el 59-76% de los casos. Estos nódulos hipoeoicos son generalmente heterogéneos y con contornos irregulares.

En la actualidad, los nódulos isoecoicos representan el 25-30% de los cánceres de próstata, no diferenciándose ecográficamente del resto de la glándula. Se suelen localizar por signos indirectos como la asimetría ZP, deformidades del contorno prostático, o distorsión/desaparición de la anatomía interna de la glándula.

Mucho menos frecuente es la presentación del cáncer de próstata como un nódulo hiperecoico, algo que acontece en el 1-2% de los tumores prostáticos. Suele tratarse de tumores de alto grado de malignidad y crecen rápidamente produciendo necrosis central o comedonecrosis.

El conocimiento lo más exacto posible de la extensión del cáncer de próstata es esencial para indicar el tratamiento más apropiado, de forma que el estudio de la posible afectación de las vesículas seminales o de la cápsula prostática es fundamental, permitiendo discriminar entre casos confinados a la glándula y localmente diseminados.

La afectación de la cápsula prostática se debe sospechar por la presencia de determinados signos, tales como la presencia de una deformidad, irregularidad o interrupción de la banda hiperecoica que rodea la próstata, o la aparición de

prolongaciones digitiformes hipoeoicas sin solución de continuidad con un nódulo hipoeoico que penetra en la banda hiperecoica de la glándula, o la visualización de una deformidad del contorno glandular en su porción postero-lateral comprimiendo la pared rectal.

En la actualidad la ecografía transrectal prostática alcanza una sensibilidad para la detección de la extensión extracapsular que oscila entre el 50 y el 63%, con una especificidad comprendida entre el 76 y el 90%, así como un valor predictivo positivo del 55 al 94%.

De entre los signos ecográficos descritos para sospechar la invasión seminal se encuentra la simetría entre las vesículas seminales, generalmente por la dilatación manifiesta de una de ellas, el desplazamiento anterior de más de 1 cm de una de las vesículas con respecto a la pared rectal, el hallazgo de una imagen hiperecoica en el interior de una vesícula seminal y la existencia de una lesión hipoeoica, sugestiva de tumor en la base de la próstata, adyacente a la vesícula seminal. La combinación de dos o más de estos signos, aumenta la probabilidad de que exista invasión de las vesículas seminales. La sensibilidad de la ecografía transrectal en el diagnóstico de invasión seminal, varía entre el 20 y el 90 % y muestra una especificidad entre el 76 y el 100%, con un valor predictivo positivo entre el 24 y el 100%. Esta gran diferencia puede deberse a la gran disparidad de criterios ecográficos que existen para definir la extensión seminal pero también a la gran variabilidad anatómica de las vesículas seminales y a los cambios seminales secundarios al crecimiento prostático por hiperplasia prostática benigna (16).

En la actualidad están surgiendo nuevas técnicas en el campo ecográfico que podrían jugar un papel importante en el futuro, aunque muchas quedan lejos de su uso rutinario por la mayoría de centros hospitalarios. Este es el caso de la ecografía Doppler color la cual es capaz de detectar los focos de angiogénesis necesarios para el crecimiento tumoral, es decir, capaz de estudiar la densidad de los microvasos. Los trabajos de estadificación con la ecografía Doppler parecen demostrar una mejora del valor predictivo positivo con respecto a la ecografía transrectal convencional, sin embargo su sensibilidad es muy baja, estando limitada por la escasa vascularización

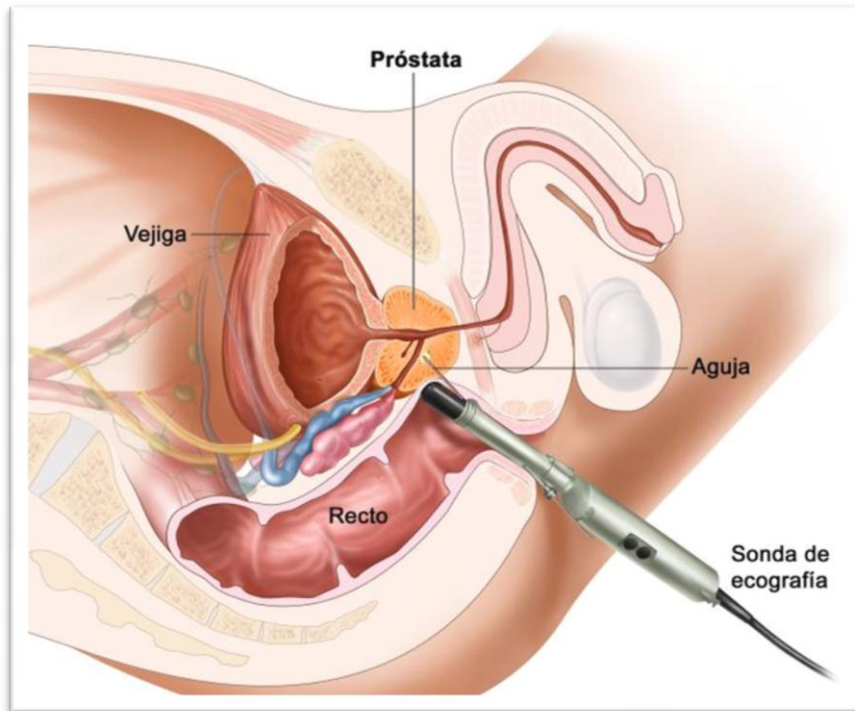
del cáncer de próstata, siendo especialmente útil en las zonas con un grado de Gleason elevado (17).

Recientemente se ha introducido el empleo de medios con contraste ecográfico de microburbujas, demostrando una mejoría de la sensibilidad de la ecografía en la detección de tumores periféricos, detectando zonas con mayor microvascularización que suelen correlacionarse con grados de Gleason elevados. Sin embargo, no consigue incrementar el diagnóstico del tumor prostático en la zona central debido a la presencia habitual de la hiperplasia benigna de gran heterogeneidad tisular (18).

#### ***1.1.3.4 Biopsia por ecografía transrectal.***

La biopsia de la próstata es necesaria para el diagnóstico definitivo del cáncer de próstata. Permite además de un diagnóstico correcto establecer el grado de Gleason que como hemos visto es una parte imprescindible para determinar el grupo pronóstico.

Actualmente se utiliza la biopsia transrectal que es una técnica relativamente sencilla que se realiza generalmente sin necesidad de anestesia. Consiste en tomar de 6 a 12 muestras de diferentes zonas de la próstata utilizando una sonda de ultrasonidos transrectal con un orificio por donde pasa la aguja de biopsia. La ecografía nos permite definir el lugar de la toma y las muestras se van tomando y guardando de manera protocolizada siguiendo los cuadrantes de la glándula y remitiendo los cilindros al servicio de Anatomía Patológica convenientemente marcados.



#### 1.1.3.5 Anatomía patológica.

La gran mayoría de los tumores de próstata tienen una morfología acinar, se desarrollan sobre las células de una glándula y corresponden por tanto al diagnóstico de *Adenocarcinoma* ( $\geq 95\%$ ).

Otros tipos histológicos incluyen:

- *Adenocarcinoma ductal de próstata*: representa el 1% de los tumores de próstata y constituye un tumor agresivo, por lo que en panel de Consenso del 2005 se acordó asignarle el grado de Gleason 8 (4 +4), mientras retiene el término adenocarcinoma ductal para indicar sus características clínicas (19).
- *Adenocarcinoma mucosecretor*: también existe consenso para clasificarlo como grado de Gleason 8 (4 + 4).
- *Adenocarcinoma con células en anillo de sello*: es muy poco frecuente y su significado pronóstico es incierto, por lo que se recomienda que se especifique en el informe anatomopatológico

- *Carcinoma de célula pequeña de próstata*: constituye menos del 2% de los tumores prostáticos. Tiene características únicas desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y clínico.
- *Carcinoma de tipo transicional*: tiene el mismo aspecto morfológico que los tumores uroteliales de origen vesical, por lo que antes de establecer este diagnóstico hay que descartar que se trate de una infiltración prostática secundaria a un tumor vesical o de uretra.
- *Carcinoma de células escamosas*: es extremadamente raro.
- *Sarcomas*: suponen el 0,3% de los tumores prostáticos y de ellos los más comunes son el rhabdomyosarcoma, que se observa en pacientes jóvenes y el leiomyosarcoma, en hombres con mayor edad.

Otro tema importante a tratar en este apartado de la Anatomía Patológica es el grado de diferenciación de las células tumorales. Posiblemente el carcinoma de próstata es una de las neoplasias con mayor número de protocolos o sistemas de gradación. Este hecho obedece a la confluencia de una serie de razones, tales como la heterogeneidad morfológica del tumor, la dificultad para reconocer los signos microscópicos de mayor significado biológico y las excesivas demandas que se hacen de ellos.

De los múltiples sistemas que pueden encontrarse en la literatura, los más utilizados son los de la OMS, el de VACURG (Veteran Administration Cooperative Urological Research Group) de Gleason, el del NPCP (National Prostatic Cancer Project) de Gaeta y el del MD Anderson de Brawn y cols.

- El de la OMS: subdivide el carcinoma prostático en tres grados basándose en la atipia nuclear y así el grado I tiene ligera desviación, el grado II moderada y el grado III marcada; a su vez, los tumores bien diferenciados constan de glándulas simples, pequeñas o grandes, o tienen papilas. Los moderadamente diferenciados son los que presentan glándulas cribiformes o fusionadas y los poco diferenciados tienen una formación glandular escasa.

- El de la NCPC (Gaeta): es en cierta forma una mezcla entre el Gleason y el de la OMS. Se define en cuatro grados:
  - Grado I: glándulas monoestratificadas adosadas entre sí, con núcleos basales de cromatina uniformemente distribuida.
  - Grado II: patrón glandular conservado infiltrando a la estroma, con núcleos moderadamente pleomórficos y prominencia de nucléolos basófilos.
  - Grado III: patrón glandular abortivo, con zonas de carcinoma escirro y cribiforme, núcleos vesiculosos con nucleolos muy prominentes y acidófilos.
  - Grado IV: pérdida total de la diferenciación glandular, con crecimiento difuso e infiltrante, anaplasia nuclear con un promedio de tres mitosis por cada campo de gran aumento.
  
- El método de la MD Anderson (Brawn y cols): es el más fácilmente reproducible ya que se basa en el porcentaje de tumor que desarrolla glándulas y así:
  - Grado I: con el 75-100% de glándulas.
  - Grado II: con el 50-75% de glándulas.
  - Grado III: con el 25-50% de glándulas.
  - Grado IV: con el 0-25% de glándulas.
  
- EL método VACURG (Gleason): desde el punto de vista de esta tesis doctoral es en el que nos centraremos.

El sistema de gradación del carcinoma prostático descrito por Donald F. Gleason en 1966 tiene más de 40 años. Lo realizó con datos obtenidos del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)* y creó un sistema de clasificación basándose sólo en el patrón infiltrativo del tumor y en las características arquitecturales de las glándulas.



A estos patrones morfológicos los separó en 5 grupos (de 1 al 5), a los que denominó “grados”, y la suma de los 2 grados más frecuentes conformaban un “score” (de 2 a 10). Es decir que son 2 grados, los que sumados conforman una puntuación.

El Dr. Gleason realizó algunas modificaciones a su clasificación, siendo la más importante la realizada en el año 1974 (20). Para ese entonces había aumentado el estudio de sus casos personales a 1032 pacientes. Es entonces cuando describió en el grado 4 un patrón *“un tumor fuso-glandular con células pálidas, que se asemeja al hipernefroma de riñón”*.

El sistema de Gleason fue posteriormente refinado por Mellinger en 1977, donde, por ejemplo, modificó algunos aspectos del patrón papilar y el cribiforme incluidos en grado 3 de Gleason (21).

En la publicación 1974, la mayoría (86%) de los hombres tenía enfermedad avanzada, solo el 6% de los pacientes eran portadores de un tumor no palpable, el que se observaba en el espécimen obtenido por resección transuretral (RTU) y a tan solo al 8% de los pacientes se les diagnosticaba un carcinoma prostático por un nódulo sospechoso, palpable al tacto rectal (20).

Cuando Gleason describió sus grados solo existía el tacto rectal y los signos y síntomas clínicos para que el urólogo sospechara una neoplasia de la glándula prostática. Además, la mayoría de los carcinomas se diagnosticaban en estadios avanzados.

Posteriormente aparecieron el Antígeno Prostático específico (PSA), la ecografía transrectal, las biopsias múltiples ecodirigidas (sextantes) y la inmunohistoquímica (IHQ), específicamente la Citoqueratina de alto peso molecular (34BetaE12) y la p63, las que identifican a las células basales de las glándulas prostáticas.

Ninguno de los avances estaban disponibles en el año 1966, ni en el año 1974.

En el desarrollo del conocimiento debemos jerarquizar los estudios sobre las células basales, anteriormente denominadas mioepiteliales en una correlación con células similares de los ductos mamarios, pero se demostró que no poseen actividad contráctil como aquellas. Las células basales se encuentran ausentes en el carcinoma y presentes en los procesos benignos y en la neoplasia intraepitelial (PIN), aunque en una distribución y densidad variable.

Cuando se comenzó a utilizar la IHQ se encontró que en la mayoría de los carcinomas grados 1 y en muchos de los grados 2 de Gleason había persistencia estas células basales, por lo que deberían ser diagnosticados como Hiperplasia Adenomatosa Atípica o Adenosis.

Con la IHQ se comprobó también que grupos glandulares con un patrón arquitectural de tipo cribiforme, diagnosticados como Gleason grado 3, poseían células basales; los que debieron ser reevaluados e incluidos como PIN de alto grado, con un patrón de crecimiento cribiforme.

Además, en el año 1966 no se realizaban prostatectomías radicales y esto permitió comprender algunos aspectos nuevos relacionados con el comportamiento de estos tumores.

Posteriormente a las publicaciones de Gleason se describieron nuevas variantes del adenocarcinoma de próstata como pueden ser el carcinoma mucinoso, carcinoma con células en “anillo de sello”, aquellos con células pequeñas o neuroendocrinos, el adenocarcinoma ductal, el carcinoma atrófico, el carcinoma pseudohiperplásico y la variante sarcomatoide de alguno de los anteriores, entre otros (22).

También tras las publicaciones de Gleason se identificaron algunos patrones morfológicos diferentes a los del carcinoma acinar clásico como son los que evidencian estructuras glomeruloides, micronódulos colágenos (denominada fibroplasia mucinosa) o con vacuolas intracitoplasmáticas (23).

Por ello la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) consideró conveniente revisar el Sistema de Puntuación de Gleason y para ello citaron a una conferencia de consenso (19).

Los resultados del Consenso describen los cambios y menciona los elementos mínimos que debe tener un informe de biopsia en la actualidad.

Esta revisión del Sistema de Gradación de Gleason fue discutido por más de 60 uropatólogos reunidos en San Antonio en el año 2005, provenientes de diferentes centros de los Estados Unidos, de Canadá y de otros países, todos representativos del mundo científico en esta especialidad. La finalidad fue la de elaborar un consenso sobre áreas controvertidas relacionadas con el Sistema de Gleason para el cáncer de la próstata.

Sabemos que un adecuado informe de las biopsias prostáticas es fundamental para que el urólogo haga una aproximación correcta del pronóstico de su paciente y que tome una decisión acertada sobre el mejor tratamiento que debe realizar.

La masificación del PSA y el uso cada vez más frecuente de las biopsias con aguja guiadas por tacto o ecodirigidas de la próstata hacen que día a día el patólogo se vea enfrentado al compromiso de hacer un diagnóstico preciso y un informe correcto con especímenes muy pequeños. Esto adquiere gran trascendencia debido a que a partir de su informe se desencadenan una serie de eventos terapéuticos que pueden beneficiar o perjudicar al paciente.

Como he mencionado anteriormente, para conformar la puntuación de Gleason se deben sumar los dos grados más frecuentes, poniendo en primer lugar el más extenso. Esto sigue igual al anterior sistema de gradación.

En el informe se debe describir la lesión en cada cilindro, estableciendo el porcentaje o la medición de compromiso del cáncer, la afectación neuronal o vascular y el PIN de alto grado cuando se encuentre asociado.

En relación a los grados de Gleason el Consenso del 2005 nos informa de (Figura 1) (19):

- El **Gleason 1 + 1 = 2** no debe ser diagnosticado en ningún caso en los especímenes biópsicos y con extrema precaución en las piezas quirúrgicas. Muchos de los que fueron así diagnosticados corresponden a hiperplasia adenomatosa atípica (adenosis), con el uso de la inmunohistoquímica y con CK de alto peso molecular y P63 se observa capa basal en estas lesiones descartando cáncer.
- Para el **Gleason 2 + 1 = 3 ó 1 + 2 = 3 ó 2 + 2 = 4** los miembros del consenso consideran que este diagnóstico, equivalente a un carcinoma bajo grado, sólo se debe hacer ocasionalmente en especímenes de RTU y en ciertos especímenes de prostatectomía.

Se determinó que el diagnóstico con una Puntuación de 3 ó 4 no puede hacerse en una biopsia por aguja.

En centros de referencia esta Puntuación de Gleason sólo corresponde al 1 al 2% de todos los diagnósticos efectuados por biopsia.

Las razones establecidas que impiden realizar éste diagnóstico son:

- a) La pobre reproducibilidad entre los expertos, los que al reevaluar una biopsia con Grado 2, inmediatamente las aumentan de grado, con frecuencia a un Grado 3.

- b) La poca correlación existente al correlacionar con la prostatectomía, donde generalmente también se aumenta el Grado y frecuentemente este suele ser un Gleason Grado 4.
- c) Como dato de jerarquía el Consenso menciona que un diagnóstico de carcinoma con Puntuación de Gleason 3 o 4 puede llevar al urólogo a interpretar que se trata de una neoplasia de bajo grado, es decir una neoplasia indolente, con el riesgo que esto conlleva.
- d) Una gran limitación para el diagnóstico de una Puntuación de Gleason 3 ó 4, en una biopsia por aguja, es que no se puede ver la periferia de la lesión y conocer si esta se halla completamente circunscrita (fundamental para el diagnóstico), siendo esto imposible en un espécimen con un espesor tan delgado.

Como consecuencia, la mayoría de las lesiones que aparecen como tumores de bajo grado, en las biopsias por aguja (Grado de Gleason 1 ó 2) solo serían aceptables en RTU o en prostatectomías.

Por todo lo anterior el consenso determinó, categóricamente, que el diagnóstico de “Puntuación de Gleason 3 ó 4”, en una biopsia por aguja, no debe hacerse “nunca”.

- **Grado de Gleason 3.** Este grado es el que con mayor frecuencia se diagnosticaba en la clasificación del año 1966.

El Consenso acepta el anterior patrón de glándulas individuales de pequeños tamaños, pequeñas e irregulares, con una luz central. El problema se establece en la forma de presentación con patrón cribiforme. Para él, el Consenso solo considera dentro del Grado 3 al que la glándula es del mismo tamaño que el de una glándula normal, de apariencia redondeada y que, además, posee contornos netos. No debe existir presencia de células basales, porque si éstas se encuentran presentes se trata de un PIN de alto grado.

El resto del patrón cribiforme, antes incluido en el Grado 3, es ahora considerado como un grado mayor e incluido dentro del Grado 4. Esto determina que se incrementen los casos incluidos dentro del Grado 4.

Además se insistió en observaciones relativas a que si el patrón cribiforme tiene algunos focos de necrosis o de cariorrexis (fragmentación destructiva del núcleo, con ausencia citoplasmática, configurando una célula muerta), pasa a ser un Gleason Grado 5.

- **Grado 4 para Gleason** se asemejaba mucho al carcinoma de células renales (patrón hipernefroide – células claras). Pero se presentan sólo en un pequeño porcentaje de casos.

Un patrón arquitectural controvertido, en el que el Consenso se extendió, fue en definir las glándulas con escasa (estrecha) luz glandular, las que garantizan el diagnóstico de Gleason Grado 4 o con luz que pertenecen al Gleason Grado 3.

También jerarquizaron que estas glándulas con pobre luz glandular están acompañadas o constituyen grupos de glándulas, fusionadas, muy pequeñas.

- **Grado 5 de Gleason** posee un patrón infiltrativo de elementos celulares neoplásicos individuales, en regueros o en grupos o nidos, sin conformar estructuras glandulares.

Pero además incluye el patrón cribiforme (semejante a los grados 3 ó 4) con necrosis de tipo comedonecrosis o con presencia de cariorrexis.

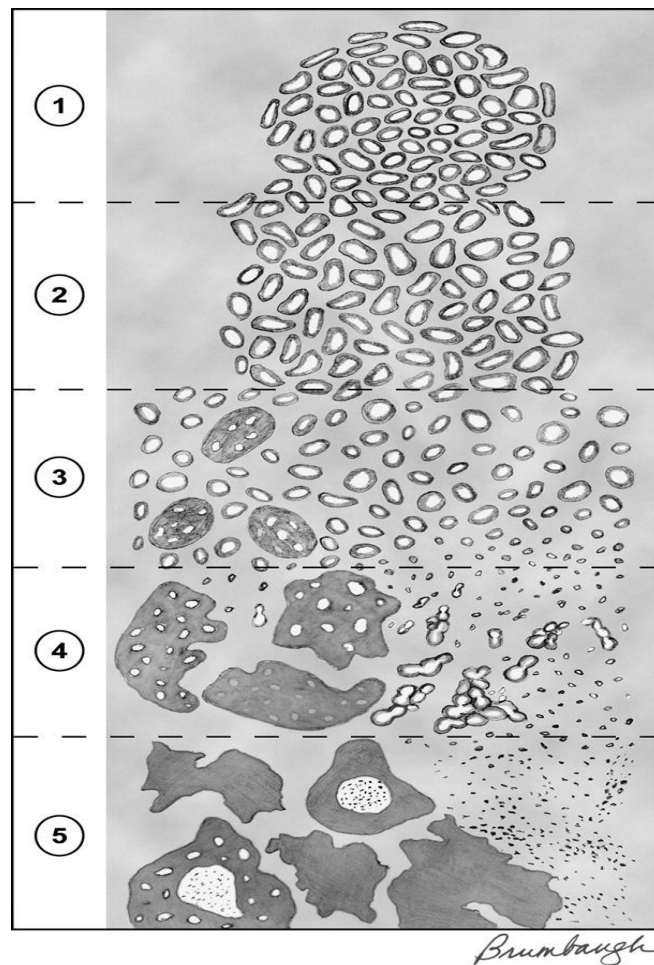


Figura 1: Grados de Gleason

En el Consenso del 2005 también se discutió sobre la forma de elaborar los informes anatomopatológicos.

El informe debe especificar el Grado y la Puntuación en cada cilindro biopsico, determinando el porcentaje o la medida del compromiso del cáncer en él.

Se debe notificar si existe infiltración del espacio perineural, invasión vascular, la existencia de PIN asociado o todas aquellas afecciones relacionadas o no a la neoplasia.

Se determinó que en biopsias por aguja, cuando se presente un tercer patrón de mayor grado, por ejemplo 3 + 4 + 5, este se debe informar en segundo

término. No como anteriormente, que en segundo lugar se diagnosticaba el segundo en frecuencia. Es decir que a manera de ejemplo si existe un carcinoma Gleason  $3 + 4 + 5 = 7$ , para el Consenso sería  $3 + 5 = 8$ .

Por otra parte y analizando el otro extremo, en un supuesto caso también con tres patrones, pero en los que estos sean  $2 + 3 + 4$ , el consenso ignora el Grado 2 y se debe consignar como Gleason  $3 + 4 = 7$  o como un Gleason  $4 + 3 = 7$ , dependiendo de cuál de estos dos grados es el que prevalece.

El Consenso determinó que en una biopsia donde hay cáncer de alto grado se deben ignorar los patrones de bajo grado, siempre que estos ocupen menos del 5% del área tumoral. Por ejemplo, en una muestra de biopsia por aguja comprometida en su totalidad por el carcinoma, con una proporción de 98% de Gleason grado 4 y un 2% Gleason 3 el diagnóstico debe ser Gleason  $4 + 4 = 8$ . Todos estos casos que poseen un patrón de Grado 4 y que es extenso, deben ser considerados como un alto grado.

Si el patrón 3 es mayor al 5% la puntuación se reportará como  $4 + 3 = 7$ .

Es importante destacar que ante un diagnóstico de carcinoma de alto grado en la biopsia, cualquiera sea la cantidad o proporción en que se encuentre, indica que está presente de manera significativa dentro de la próstata.

A pesar de lo mencionado, el Consenso insiste que una biopsia por aguja que muestre un adenocarcinoma con un 98% de Gleason 3 y un 2% de Gleason 4, debe reportarse como Gleason de  $3 + 4 = 7$

El Consenso nos dice, además, que en las piezas de prostatectomía radical en las que existen varios focos de carcinoma, cada uno de ellos se debe informar de manera independiente, no se debe hacer la sumatoria de los focos; es decir, si tenemos 2 focos uno Gleason  $2 + 2 = 4$  y otro  $4 + 4 = 8$  no se deben unir y diagnosticar  $4 + 2 = 6$ . Tendríamos una idea falaz del posible pronóstico para ese paciente.



Tras más de 40 años del Sistema de Puntuación de Gleason este continúa siendo el indicador más poderoso del comportamiento y de la terapéutica del cáncer de próstata.

Este Sistema se ha mantenido con pocas modificaciones y se ha adaptado a los cambios que con el tiempo se han producido en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de la próstata.

### **1.1.3.6 Resonancia Magnética Nuclear (RMN.)**

Actualmente la RMN aporta de forma incruenta información sobre las características anatómicas y biológicas del cáncer de próstata , de forma que en la práctica clínica puede jugar un papel importante en la detección, localización y estudio de extensión del cáncer de próstata, así como ser de gran ayuda para la selección y planificación del tratamiento. Pueden utilizarse bobinas de cuerpo o pelvis y más recientemente bobinas transrectales que por su mayor proximidad a la glándula permite diagnósticos más precisos.

La RMN puede evaluar el cáncer de próstata mediante tres formas diferentes de análisis:

1. RMN morfológica del cáncer de próstata: el protocolo habitual que se realiza en un estudio morfológico del cáncer de próstata es el siguiente:
  - a. Secuencias de revisión de la totalidad de la pelvis: T1 y T2, con la finalidad de detectar sangrado intraprostático (T1), adenopatías u otra patología pélvica intercurrente.
  - b. Secuencias de revisión de la próstata: T2 de alta resolución con cortes finos (planos transversales, coronales y sagitales)
  - c. Secuencias tardías tras la administración de contraste paramagnético: T1 con supresión grasa.

La patología prostática tiene una distribución zonal, de manera que el adenocarcinoma de próstata asienta en la zona periférica en el 70% de los casos, en la zona transicional en el 20% y en la zona central en el 10% y la hiperplasia benigna asienta en la zona transicional.

La zona periférica de la próstata se caracteriza por mostrarse hiperintensa en T2, a diferencia de las zonas tumorales que se muestra hipointensas, atribuyéndose dicha hipointensidad a su componente desmoplásico. Debe tenerse en cuenta que son causa de falsos positivos porque también se muestran como hipointensos en T2 la hemorragia, la prostatitis, la hipertrofia benigna y los cambios postratamiento (hormonoterapia y radioterapia).

La RMN morfológica tiene muchos menos datos para el diagnóstico de cáncer en la zona central o transicional, puesto que la hipertrofia benigna muestra también áreas de hipointensidad. Recientemente se han propuesto los siguientes criterios para intentar establecer el diagnóstico del cáncer en la zona central o transicional (24):

- Lesión homogéneamente hipointensa en T2.
- Lesión de contornos mal definidos.
- Lesión con ausencia de cápsula.
- Lesión de morfología lenticular.
- Lesión con invasión de banda fibromuscular anterior.

Es de suma importancia en el tratamiento del cáncer de próstata determinar la existencia de signos de extensión tumoral por contigüidad extraprostática o de las vesículas seminales.

Son criterios de invasión extraprostática:

- Asimetría del plexo neurovascular.
- Angulación de los contornos.
- Irregularidad o especulación de márgenes.
- Englobamiento del plexo neurovascular.
- Obliteración del ángulo recto-prostático.

Son criterios de invasión de las vesículas seminales:

- Hipointensidad focal en T2 en las vesículas seminales.
- Contigüidad entre la base y superficie inferior de las vesículas seminales.
- Aumento de tamaño de la vesícula seminal y tumoración hipointensa en T2.
- Dilatación del conducto eyaculador y vesícula seminal hipointensa en T2.

La RMN aporta resultados discretos en la detección de adenopatías, un ganglio se considera significativo si mide más de 1 cm, pudiendo considerarse significativos cuando existen múltiples ganglios, aunque su diámetro mayor sea menos de 1 cm.

## 2. RMN espectroscópica en el cáncer de próstata.

Con la introducción de secuencias 3D espectroscópica, se han conseguido obtener vóxeles con capacidad de discriminación de 0,24 ml, por ello la RMN espectroscópica es considerada como una herramienta significativa para el diagnóstico de pequeñas lesiones neoplásicas en la próstata.

En la práctica clínica, los metabolitos que se evalúan son el citrato (Ci), la colina (Cho) y la creatina (Cr).

Pueden diferenciarse las áreas prostáticas sanas o con hipertrofia benigna de las áreas cancerosas ya que las primeras presentan un metabolismo productor de citrato, de forma que al realizar el estudio espectroscópico presentará valores elevados de citrato, a diferencia de las áreas cancerosas que presentan un metabolismo oxidativo del citrato y por tanto, presentan valores bajos o nulos de citrato. Estas áreas, al presentar un elevado número de mitosis presentan un marcado aumento del metabolito colina.

## 3. RMN perfusión en el cáncer de próstata: estudio de la angiogénesis tumoral.

Es característico de los procesos neoplásicos el mostrar en un estudio dinámico una marcada avidéz en la captación de contraste en las fases iniciales que disminuye en las adquisiciones intermedias, pudiendo permanecer estable o volver a incrementarse en las fases tardías, a diferencia de los procesos con

baja agresividad biológica, en donde se produce una progresiva y continuada elevación en la captación de contraste, la cual no es ávida en las fases iniciales (25).

Este comportamiento de los procesos neoplásicos se atribuye tanto a un aumento del volumen sanguíneo como a una recirculación anómala del contraste por el tejido tumoral, considerándose que el factor subyacente es el aumento de la permeabilidad de los capilares tumorales a las proteínas plasmáticas.

Son aplicaciones de la RMN de perfusión en el estudio del cáncer de próstata:

- Mejorar la detección del tumor en la zona periférica (caracterización de lesiones hipointensas en T2 y de lesiones sin alteración de señal en T2).
- Detección del tumor persistente tras tratamiento (hormonoterapia o radioterapia).
- Potencial uso para evaluación precoz de la respuesta a la hormonoterapia con parámetros cuantitativos.

#### **1.1.3.7 Estudio de extensión.**

##### ○ TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC):

Esta técnica posee un escaso papel práctico en la detección y el estudio de extensión local en el cáncer de próstata. Es pobre la identificación y separación de la próstata respecto del músculo elevador del ano y, salvo que se utilicen los equipos de adquisición multicorte más avanzados, no se representa con claridad la anatomía zonal de la próstata.

La aplicación principal de esta técnica es en el estudio de extensión, tanto ganglionar como a distancia.

La sensibilidad del TAC para detectar metástasis ganglionares es del 36% (26), aunque hay estudios que demuestran una sensibilidad del 78% (27) y una especificidad del 97%. Por lo tanto la realización del TAC, como estudio de

extensión ganglionar, estaría recomendado en el grupo de pacientes de alto riesgo, que son los que presentan mayor probabilidad de invasión ganglionar. Fuera de este grupo, el rendimiento es escaso.

Naturalmente, la aparición de factores clínicos determinados puede hacer que en casos particulares se sigan criterios diferentes a los mencionados con anterioridad.

Esta técnica de imagen no solo se utiliza para diagnosticar adenopatías regionales, sino también para poner de manifiesto adenopatías metastásicas fuera de los límites de la pelvis verdadera (estadio M1), así como para la evaluación de las metástasis óseas líticas y blásticas.

- GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON  $^{99m}\text{Tc}$

Continúa siendo la técnica de elección para el estudio de las metástasis óseas, dada su alta sensibilidad, su disponibilidad y bajo coste.

La captación de este radiofármaco guarda relación con el flujo sanguíneo y con su adsorción por parte de la fase mineral del hueso, fundamentalmente por el fosfato cálcico amorfo, lo que explica su afección por las zonas con actividad osteogénica aumentada.

Aunque la RMN tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la gammagrafía para la detección de metástasis óseas, con esta última podemos obtener información de todo el esqueleto (axial y extraxial), lo que permite la detección de lesiones periféricas y es más costo-eficaz. La RMN debe reservarse para la valoración de los casos dudosos.

En la estadificación preoperatoria del cáncer de próstata, la gammagrafía ósea no está indicada en los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo ya que la probabilidad de presentar lesiones óseas secundarias es mínima.

En el control postratamiento esta prueba de imagen está indicada en aquellos pacientes que presenten dolores óseos y en los que se produzca un incremento brusco de los niveles séricos de PSA.

- TOMOGRAFÍA CON EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

En los últimos años, la tomografía con emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -fludesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) se ha convertido en una técnica de referencia para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de una gran mayoría de tumores. La  $^{18}\text{F}$ -FDG es un análogo de la glucosa que se transporta a través de la membrana celular y posteriormente es fosforilada, quedando atrapada en el interior de la célula sin ser posteriormente metabolizada. Por tanto, la imagen del PET nos proporciona información sobre la actividad glicólica de los tejidos, la cual está aumentada en los tumores.

En relación con el carcinoma prostático, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG, no es una técnica adecuada para el estudio inicial ya que estos tumores presentan un bajo nivel glicolítico, siendo únicamente visualizados en los estadios más agresivos que son los que muestran un metabolismo glicolítico más elevado.

El rendimiento diagnóstico de la  $^{18}\text{F}$ -FDG para la detección de recidivas y/o metástasis está por determinar. Aunque la sensibilidad del PET para detección de metástasis óseas es menor que la gammagrafía, el interés de esta exploración radica en que las lesiones visualizadas por el PET corresponden a enfermedades activas, mientras que en la gammagrafía también se observan las lesiones estables (28).

La utilización de otros radiofármacos distintos de la  $^{18}\text{F}$ -FDG puede mejorar esta situación. Así el PET con acetato, con colina o con metionina, parecen ser más útiles que la  $^{18}\text{F}$ -FDG fundamentalmente para la detección de recidivas y afectación ganglionar, aunque el valor relativo de los mismos está aún por evaluar, al igual que la utilización de la dehidrotestosterona  $^{18}\text{F}$ -DHT que nos permite valorar la resistencia androgénica y por tanto obtener un dato pronóstico y también monitorizar la respuesta terapéutica (28).

## 1.2 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

El carcinoma de próstata se presenta predominantemente en hombres de edad avanzada y, frecuentemente, responde al tratamiento aunque esté generalizado y puede llegar a alcanzar la curación cuando está localizado.

La tasa de crecimiento tumoral varía de muy lenta a moderadamente rápida y algunos pacientes pueden tener una supervivencia prolongada, incluso después de que el cáncer se metastatiza hasta sitios distantes como el hueso.

Puesto que la mediana de edad para el diagnóstico es de 72 años, muchos pacientes, especialmente aquellos cuyos tumores están localizados, pueden fallecer por complicaciones de otras enfermedades que padezcan sin haber padecido nunca una incapacidad significativa secundaria a su cáncer.

El enfoque de tratamiento depende de la edad y los problemas médicos coexistentes. Se deberán tomar en cuenta los efectos secundarios de las diversas formas de tratamiento al seleccionar el manejo apropiado. A pesar de la alta incidencia del cáncer de próstata, hay polémica en cuanto al valor de los exámenes de detección, la evaluación más apropiada para su estadificación y el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad. (29)

Una característica que dificulta cualquier análisis de supervivencia después del tratamiento de cáncer de próstata y la comparación de las diversas estrategias de tratamiento es que existe un aumento de diagnósticos de tumores no letales debido a los avances producidos en los últimos años en los métodos de diagnóstico sobre todo la introducción del PSA como hemos visto en otro apartado. En consecuencia, las comparaciones no aleatorizadas de tratamientos pueden ser confusas, no solo por los factores en la selección de pacientes sino, también, por tendencias temporales. Por ejemplo, en un estudio con base en la población llevado a cabo en Suecia, se observó que desde la década de 1960 hasta finales de los años ochenta, antes del uso del PSA con fines de detección, las tasas relativas de supervivencia a largo plazo después del diagnóstico de cáncer de próstata mejoraron sustancialmente a medida que se

introdujeron métodos de diagnóstico más sensibles. Esto sucedió a pesar del uso de la conducta expectante o el tratamiento hormonal paliativo como las estrategias de tratamiento más comunes para el cáncer de próstata localizado durante toda esa época. Los investigadores calcularon que, si todos los cánceres diagnosticados entre 1960 y 1964 fueron de la variedad letal, por lo menos un 33% de los cánceres diagnosticados entre 1980 y 1984 correspondieron a la variedad no letal. (30) Con la llegada del PSA como análisis practicado a personas sin síntomas, la capacidad de diagnosticar cánceres no letales de la próstata está aumentando todavía más deprisa. Otro asunto que complica la comparación de resultados entre series no concurrentes de pacientes es la posibilidad de cambios en los criterios para el diagnóstico histológico del cáncer de próstata (31). Este fenómeno produce un artefacto estadístico que implica que la enfermedad de algunos pacientes esté mal estadiada, lo cual puede conducir a una terapia inadecuada. Por ejemplo, las biopsias de próstata que se tomaron a una cohorte de 1.858 hombres diagnosticados con cáncer de próstata de 1990 a 1992, se volvieron a leer entre 2002 y 2004 (32) (33). Los puntuaciones contemporáneas de Gleason tuvieron un promedio de 0,85 puntos más altos (intervalo de confianza [IC] 95%, 0,79–0,91;  $p < 0,001$ ) que las mismas placas leídas entre 1990 y 1992. Como resultado, la puntuación de Gleason estandarizado para la mortalidad por cáncer de próstata en estos hombres mejoró por medio de un artefacto estadístico de 2,08 a 1,50 defunciones por cada 100 personas-año, una disminución de 28%, aun cuando los resultados generales no cambiaron.

El hecho de evaluar el cáncer de próstata a hombres asintomáticos mediante un examen digital, PSA o ecografía es polémico (34) (35). El PSA sérico y la ecografía transrectal son más sensibles y aumentarán el resultado del diagnóstico de cáncer de próstata cuando se usen en combinación con un examen del recto; sin embargo, estos métodos de detección también se relacionan con tasas altas de falsos resultados positivos y sobre todo pueden identificar algunos tumores que no amenazarán la salud del paciente. (36) (37)

Incluso, sin entrar en los aspectos económicos inherentes, el asunto se complica aún más debido a la morbilidad relacionada con los exámenes y el tratamiento de tales tumores. Además el médico que usa el PSA para la detección del cáncer de próstata



debe ser consciente que no hay un estándar uniforme; si un laboratorio cambia un equipo de prueba a otro diferente, o si se cambia de laboratorio los ensayos en serie pueden dar valores no equivalentes del PSA. (38) Además, el límite superior del rango normal del PSA y, por lo tanto, el umbral apropiado para realizar una biopsia, no están bien definidos. (11)

La evolución de la enfermedad está íntimamente relacionada con el estadio. Braso y col. publican un estudio en el que ponen de manifiesto una supervivencia media de 3,7 años para pacientes sin tratamiento con cáncer de próstata clínicamente localizado al diagnóstico, 1,8 años para los pacientes con enfermedad regional y de sólo 1,1 año para aquellos con enfermedad a distancia. El riesgo de progresión local y metastásica y finalmente de muerte por cáncer de próstata también está estrechamente ligado al estadio T en pacientes sin tratamiento o con hormonoterapia. El riesgo de desarrollar metástasis a 10-15 años varía desde el 25-34% para los T3 al 13-20% para los T1-T2. Incluso en este grupo de pacientes, se pueden observar procesos clínicos indoloros que duran muchos años.

Otros factores que afectan el pronóstico de los pacientes de cáncer de próstata que pueden ser útiles al tomar decisiones terapéuticas, incluyen el grado histológico del tumor, la edad del paciente, otras enfermedades y la concentración del PSA. (39) (40) (41) (42) (43)

Por ello, se han desarrollado diferentes métodos de integrar esos factores pronósticos con el fin de establecer diferentes resultados. Los nomogramas de Partin elaborados en 1993 con su última actualización en 2007 combinan el estadio, los niveles séricos del PSA y el grado Gleason. Preciden con una precisión del 95% la probabilidad de enfermedad órgano-confinada y la extensión extracapsular.

Por otro lado Roach (44) desarrolló fórmulas sencillas y de fácil uso para estimar el riesgo de extensión extracapsular, de afectación de vesículas seminales e invasión ganglionar.

- Riesgo de afectación ganglionar =  $(2/3) \text{ PSA} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$

- Riesgo de afectación vesículas seminales =  $(3/3) \text{ PSA} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$
- Riesgo de afectación extracapsular:  $(3/2) \text{ PSA} + [(\text{Gleason}-6) \times 10]$

Dichas fórmulas han sido validadas en estudios de la RTOG pero su valor predictivo está limitado al no incluir otros factores pronósticos como el estadiaje T.

Para los pacientes tratados con radioterapia, se puede utilizar la combinación del estadio clínico del tumor, la suma de Gleason y los niveles séricos del PSA anterior al tratamiento para calcular con mayor precisión el riesgo de recaída. (45)

En la mayoría de los estudios, la citometría de flujo ha mostrado que la ploidía nuclear de ADN es un factor pronóstico independiente del avance y la supervivencia por causa específica de pacientes de cáncer de próstata en estadios patológicos III y IV sin metástasis. Los tumores diploides tienen un desenlace más favorable que los tumores tetraploides o aneuploides. Es necesario estandarizar el uso de las técnicas de citometría de flujo y de análisis de histogramas para determinar el pronóstico. (46) (47) (48) (49)

El tratamiento definitivo generalmente se considera para hombres más jóvenes con cáncer de próstata y sin enfermedades concomitantes graves, porque los hombres más jóvenes tienen mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata que los hombres de edad avanzada o los hombres con enfermedades graves concomitantes. Los aumentos de fosfatasa alcalina sérica se relacionan con un pronóstico precario tanto para la enfermedad localizada como la diseminada. Después de la prostatectomía radical, las concentraciones de PSA que se pueden detectar identifican a los pacientes con un riesgo elevado de fracaso del tratamiento local o enfermedad metastásica; (50) sin embargo, una proporción importante de pacientes con concentraciones elevadas o en aumento del PSA después de la cirugía pueden permanecer sin síntomas por extensos períodos de tiempo. (51) Por lo tanto, la prueba de fracaso bioquímico que se base solo en un PSA elevado o que aumenta lentamente puede no ser suficiente para alterar el tratamiento. Por ejemplo, en un análisis retrospectivo de cerca de 2.000

hombres sometidos a prostatectomía radical con intención curativa y a quienes se les dio seguimiento durante una mediana de 5,3 años, 315 hombres (15%) exhibieron un PSA anormal de 0,2 ng/ml o más, que prueba una recidiva bioquímica. De estos 315 hombres, 103 de ellos (34%) exhibieron prueba clínica de recidiva. La mediana de tiempo hasta la presentación de la metástasis clínica después de la recidiva bioquímica fue de 8 años. Después de que estos hombres presentaron enfermedad metastásica, la mediana de tiempo hasta su muerte fue de 5 años adicionales. (52)

Después de una radioterapia con intención curativa, un PSA persistentemente elevado o en aumento puede ser un factor pronóstico de recidiva clínica de enfermedad; sin embargo, en las series de casos notificadas se usaron una variedad de definiciones para el fracaso del PSA. El American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel formuló criterios. (53) (54) Es difícil basar las decisiones sobre la institución de terapia adicional en caso de fracaso bioquímico. No se conoce la consecuencia de las variadas definiciones de fracaso del PSA para la supervivencia general y, tal como en las series quirúrgicas, muchas recaídas bioquímicas (aumento del PSA solo), pueden no manifestarse clínicamente en los pacientes tratados con radioterapia. (55) (56)

El uso de criterios indirectos de valoración para la toma de una decisión clínica resulta polémico. Datos preliminares de una cohorte retrospectiva con 8.669 pacientes de cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical o radioterapia indicaron que un tiempo corto de duplicación del PSA después del tratamiento (3 meses en este estudio) satisface algunos criterios como un criterio indirecto de valoración de la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por cáncer de próstata después de cirugía o radioterapia. (57) De la misma forma, en un análisis retrospectivo se observó que el PSA declina en 20 a 40% (pero no 50%) al cabo de tres meses y 30% o más dos meses después del inicio de la quimioterapia para el cáncer de próstata hormono independiente y satisfizo varios criterios indirectos para evaluar la supervivencia global. (58) Dichas observaciones se deben confirmar en forma independiente mediante diseños de estudios prospectivos y pueden no aplicarse a los pacientes tratados con terapia hormonal. Además, no hay criterios estandarizados de

valores indirectos que sirvan para establecer los criterios indirectos de valoración, ni siquiera en ensayos prospectivos. (59)

Después de la terapia hormonal, la reducción del PSA a concentraciones no apreciables proporciona información referente a la duración del estado libre de progresión de la enfermedad. (41) Sin embargo, las disminuciones del PSA de menos 80% pueden no ser muy pronósticas. (41) Aún así, debido a que los niveles del PSA están bajo control hormonal, el tratamiento de privación de andrógenos puede disminuir la concentración sérica del PSA independientemente de la respuesta del tumor. Por lo tanto, los médicos no pueden confiar únicamente en la concentración sérica del PSA para vigilar la respuesta del paciente a la terapia hormonal. Como siempre en Medicina los criterios clínicos son fundamentales. (60)

### 1.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

- CLASIFICACIÓN TMN (2010) (61)

En 1997, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (IUCC) adoptaron conjuntamente un sistema revisado de tumor, ganglios y metástasis (TNM) que ya utilizaba previamente la UICC que emplea las mismas categorías amplias de estadificación T que el sistema Jewett, pero incluye subcategorías en estadio T; por ejemplo, un estadio para describir a pacientes diagnosticados por detección del PSA. Este sistema TNM revisado es clínicamente útil y estratifica de manera más precisa a los pacientes recién diagnosticados. El AJCC y la UICC revisó más a fondo el sistema de clasificación TNM en 2002 y, más reciente todavía, en 2010 (Séptima edición).

En la séptima edición del AJCC que coincide con la 7ª edición de la UICC para el cáncer de próstata publicada en 2010, se han realizado algunos cambios importantes:

- La fase de clasificación de la invasión del cuello de la vejiga en el cáncer de próstata ha sido un tema controvertido, debido a su baja incidencia y al poco conocimiento del curso clínico. En la sexta edición (2002) del AJCC la invasión del cuello vesical se asignaba al estadiaje pT4. Varios estudios recientes han demostrado que la invasión del cuello vesical no es un factor pronóstico independiente y que el resultado clínico es probablemente mejor que los casos que presentan invasión de vesículas seminales, subrayando así la necesidad de clasificar la invasión tumoral del cuello de la vejiga como un pT3a en lugar de pT4.
- Se han propuesto muchos esquemas de clasificación para el cáncer de próstata. Sin embargo, el sistema de puntuación para evaluar su patrón histológico con la más alta reproducibilidad y mejor validación en función de los resultados es la puntuación de Gleason. Este ahora se considera el esquema de clasificación de la elección y debe ser utilizados en la evaluación de todos los casos de cáncer de próstata.
- Otra novedad que ha presentado la AJCC en la última edición es la introducción de la agrupación por estadios y grupos pronósticos. (Tabla 1)

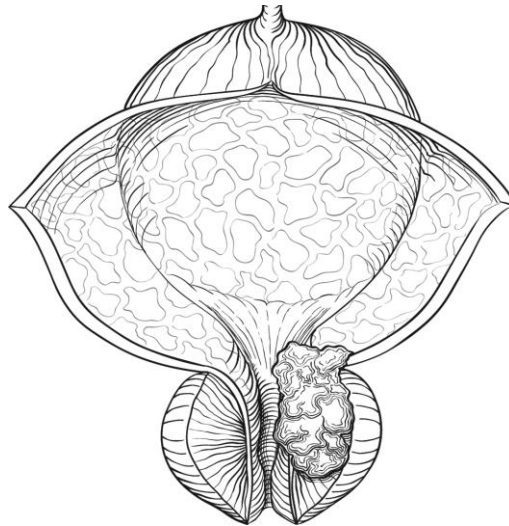
## Tumor primario (T)

### ○ Clínico

<b>T</b>	
<b>Tx</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T1</b>	No hay prueba de tumor primario.
<b>T1a</b>	Hallazgo histológico accidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido resecado.
<b>T1b</b>	Hallazgo histológico accidental del tumor en $> 5\%$ del tejido resecado.
<b>T1c</b>	Tumor identificado mediante biopsia con aguja (ejemplo, por PSA elevado).
<b>T2</b>	Tumor confinado a la próstata. <sup>a</sup>
<b>T2a</b>	El tumor compromete $\leq$ de la mitad de un lóbulo.
<b>T2b</b>	El tumor compromete $>$ de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
<b>T2c</b>	El tumor compromete ambos lóbulos.
<b>T3</b>	El tumor se extiende a través de la cápsula de la próstata. <sup>b</sup>
<b>T3a</b>	Diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
<b>T3b</b>	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
<b>T4</b>	El tumor está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como los esfínteres externos, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

<sup>a</sup> El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante técnicas de imagen, se clasifica como T1c.

<sup>b</sup> La invasión hacia el ápex prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.



T4 clínico

○ **Patológico (pT)<sup>a</sup>**

<b>pT</b>	
<b>pT2</b>	Confinado en el órgano.
<b>pT2a</b>	Unilateral, ≤ de la mitad de un lado.
<b>pT2b</b>	Unilateral, compromete > de la mitad de un lado, pero no ambos lados.
<b>pT2c</b>	Enfermedad bilateral.
<b>pT3</b>	Diseminación extraprostática.
<b>pT3a</b>	Diseminación extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga. <sup>b</sup>
<b>pT3b</b>	Invasión de la vesícula seminal.
<b>pT4</b>	Invasión del recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.

<sup>a</sup> No hay clasificación patológica T1.

<sup>b</sup> Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).

**Ganglios linfáticos regionales (N)**○ **Clínico**

<b>N</b>	
<b>Nx</b>	No se evaluaron los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	No hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).
<b>N1</b>	Hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).

○ **Patológico**

<b>pN</b>	
<b>pNx</b>	No se tomaron muestras de los nódulos regionales.
<b>pN0</b>	No hay ganglios regionales positivos.
<b>pN1</b>	Hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es)

**Metástasis a distancia (M)<sup>a</sup>**

<b>M</b>	
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Hay metástasis a distancia.
<b>M1a</b>	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
<b>M1b</b>	Hueso(s)
<b>M1c</b>	Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin esta

<sup>a</sup>Cuando hay presencia de metástasis en más de un sitio, se usa la categoría más avanzada. La más avanzada es la pM1c.



Además de la clasificación TMN, disponemos de otro sistema de clasificación que nos ayuda a encuadrar a los pacientes según los factores pronósticos:

○ AGRUPACIÓN POR ESTADIO/GRUPOS PRONÓSTICOS<sup>a</sup>

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Tabla 1

<sup>a</sup>Cuando el PSA o el Gleason no están disponibles, los grupos se deben determinar mediante el estadio T y el PSA o Gleason según su disponibilidad.

- GRADO HISTOPATOLÓGICO (G) (61).
- GX: El grado no puede evaluarse.
- G1: Bien diferenciado (anaplasia leve) (suma de Gleason 2–4).
- G2: Diferenciado moderadamente (anaplasia moderada) (suma de Gleason 5–6).
- G3–4: Diferenciado precariamente o no diferenciado (anaplasia marcada, suma de Gleason 7–10)

## 1.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

### 1.4.1 Cirugía.

En la actualidad disponemos de tres técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de próstata. Todas ellas tienen unos objetivos comunes:

- Extirpar el tumor prostático en totalidad.
- Evitar o reducir al mínimo el índice de márgenes quirúrgicos positivos, ya que en estos casos existe una disminución de la supervivencia de los pacientes a largo plazo (62) (63).
- Evitar al máximo los trastornos funcionales, especialmente incontinencia urinaria y disfunción eréctil; estos datos adquieren mayor importancia a medida que el diagnóstico afecta a varones jóvenes.

Sin duda, los resultados de esta cirugía requieren por parte del urólogo un perfecto conocimiento de la anatomía y una técnica quirúrgica exquisita y rigurosa.

## ○ PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA

La prostatectomía radical por cirugía abierta de acceso retropúbico es todavía el procedimiento terapéutico más habitual para el cáncer de próstata localizado. La perfección de la técnica así como los resultados han mejorado evolutivamente desde los años ochenta (Walsh) (64).

La técnica quirúrgica, como ya hemos comentado antes, ha de ser exhaustiva. Inicialmente se realizará una incisión de laparotomía media pubo-infraumbilical adaptada a la corpulencia del paciente. En pacientes delgados con pelvis amplia se puede sustituir por una incisión suprapúbica transversa.

No existe un plano anatómico de disección entre la glándula prostática y las fibras esfinterianas, pese a ello, debemos intentar obtener una máxima longitud esfinteriana y conservar el manguito circunferencial de la musculatura perineural. Por ello, la disección del ápex protático se debe efectuar con extremo cuidado ya que debe preservarse su integridad anatómica y funcional. A este nivel, todas las maniobras se vuelven muy delicadas a causa de la profundidad del campo quirúrgico, el espesor importante de las fibras musculares del elevador y la presencia de pedículos venosos a menudo voluminosos y frágiles que provienen del plexo venoso dorsal. Se debe avanzar con sumo cuidado e intentar mantener el campo quirúrgico lo más exangüe posible.

El esfínter estriado es una verdadera unidad anatómica formada por el plexo venoso dorsal, la fascia pélvica lateral y la fascia de Denonvilliers (Figura 1).

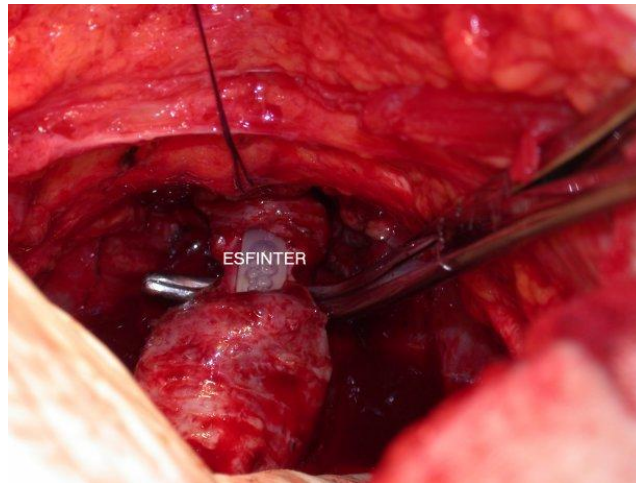
Una vez seccionada la uretra con extrema precaución, se observa una lámina de tejido fibromuscular blanquecino esfinteriano, esta lámina corresponde a la fascia o aponeurosis de Denonvilliers. La maniobra puede ser difícil cuando dicha fascia no se individualiza fácilmente o cuando la fascia prerrectal se encuentra engrosada, en caso de hematoma postbiopsia.

También es de especial importancia la preservación de las bandeletas vasculonerviosas. Estas son unas láminas vasculonerviosas que siguen paralelamente las paredes anterolaterales del recto. La disección de las mismas puede conllevar dos riesgos: la lesión de los nervios cavernosos y la creación de

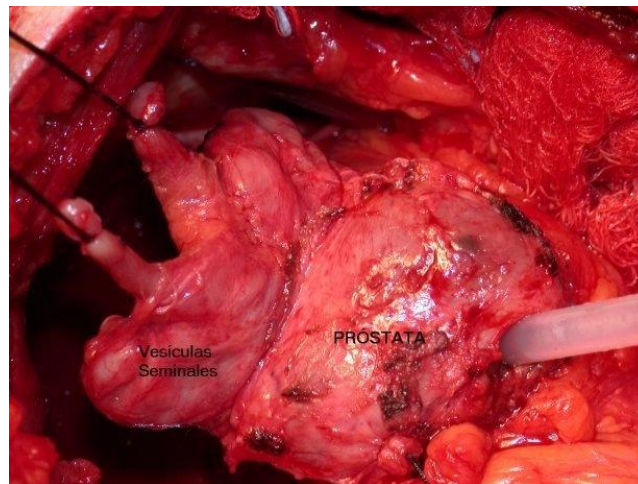
bordes de resección positivos. Esto último ocurre también cuando se intenta preservar el cuello vesical.

La preservación del cuello es técnicamente imposible en caso de antecedente de resección prostática, difícil en caso de la presencia de lóbulo medio grande y discutible cuando la lesión neoplásica afecta a la base de la próstata o sobre todo a la zona transicional. En estos casos es necesario resecar el cuello vesical y posteriormente obtener una buena estanqueidad de la anastomosis vesico-uretral.

En relación con la disección de las vesículas seminales, el riesgo anatómico teórico de lesión de los nervios erectores en ese tiempo quirúrgico parece inexistente en la práctica si, por un lado se tensa la pieza correctamente y con cuidado, alejando de esta forma el fondo de las vesículas seminales del riesgo neurológico, y por otro lado, se respeta una disección de la vesícula sin penetrar lateral ni profundamente (Figura 2).



*Figura 1: Conservación completa del esfínter externo para preservar control miccional*



*Figura 2: Extracción completa de la próstata y vesículas seminales*

- PROSTATECTOMÍA PERINEAL

La vía perineal fue la primera en ser aplicada, pero se abandonó debido a la necesidad de añadir la linfadenectomía obturatriz por una vía de acceso diferente. El uso del antígeno prostático específico como método de detección del cáncer de próstata permitió diagnosticar estos tumores en sus estadios más iniciales, en los que la probabilidad de diseminación ganglionar es baja, y por tanto no existe la necesidad de realizar la linfadenectomía. Todo ello, favoreció un retorno a la práctica de la prostatectomía radical por vía perineal.

Desde su descripción en el año 1904, esta técnica se efectuó ampliamente hasta finales de la década de los años 60, desde entonces fue perdiendo interés a favor de la radioterapia, ya que los resultados para controlar la enfermedad eran claramente inferiores y obedecían más a la incapacidad para realizar una buena estadificación del cáncer de próstata que a la diferencia entre las técnicas para el control de la enfermedad, ya que en el momento del tratamiento, muchos pacientes presentaban una lesión extraprostática.

En la década de los 80, el perfeccionamiento de los métodos de clasificación por estadio y de la técnica quirúrgica, basado en los estudios anatómo-quirúrgicos de Walsh (64), redujeron el índice de complicaciones y renovaron el interés por el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata órgano-confinado.

Esta vía de tratamiento ofrece algunas ventajas como:

- Menos hemorragias.
- Buena exposición para la anastomosis.
- Rápido restablecimiento postoperatoria.

Entre los inconvenientes se encuentra:

- Falta de práctica desde el punto de vista quirúrgico.
- Un mayor índice de impotencia.
- La linfadenectomía debe realizarse por otra vía de acceso diferente.

La incisión cutánea y la disección de los tejidos se realizan en función de la vía de acceso. Se han descrito tres vías anatómicas para la práctica de la prostatectomía perineal:

- Técnica de Young: Es la más antigua. La incisión cutánea se practica a medio camino entre la base del pene y el ano. El tendón del periné se secciona por completo. Tiene la ventaja de no afectar a los esfínteres anales y por tanto a la continencia fecal.
- Técnica de Belt: descrita en los años 40. La incisión cutánea se practica muy cerca de la unión musculo-cutánea del ano. Los inconvenientes radican en que se desvasculariza una sección de la circunferencia anal, el campo quirúrgico es reducido y las complicaciones son mayores en pacientes que presentan una afectación ano-rectal. La ventaja consiste en que el recto permanece siempre bajo control visual.
- Técnica de Hudson: la incisión cutánea se realiza de forma similar a la técnica de Young, pero no se secciona el tendón del periné, sino que la disección se hace bajo la musculatura del esfínter anal externo superficial y profundo.

Estas dos últimas técnicas tienen un mayor riesgo de incontinencia fecal.

En cuanto a la morbilidad de este tipo de técnica quirúrgica, no existen estudios aleatorizados con un número de enfermos y seguimiento suficientes para comparar de manera fiable las técnicas de prostatectomía y emitir conclusiones válidas. Los estudios existentes son retrospectivos en su mayoría.

En las series publicadas de prostatectomías perineales se comunican un 1-4,9% de incidencias de lesiones rectales/fístulas uretrorrectales, mientras que la incidencia de la impotencia sexual es de 23-91% según los autores y la de la incontinencia urinaria del 4-35%.

Los datos sugieren que la prostatectomía perineal permite un control tumoral similar a la retropúbica con menos hemorragias, menos duración de la intervención, una recuperación más rápida y un índice de complicaciones similar.

- **PROSTATECTOMÍA ASISTIDA POR LAPAROSCOPIA**

Esta técnica fue descrita por primera vez en el año 1992 por Schuessler y colaboradores (65) a raíz de una corta serie de nueve casos.

Esta técnica inicialmente no despertó gran entusiasmo debido al prolongado tiempo quirúrgico, extremada complejidad y ausencia de ventajas aparentes sobre la cirugía abierta. Sin embargo, gracias al esfuerzo de algunos equipos se han logrado elaborar pasos perfectamente reglados que han permitido desarrollar la prostatectomía asistida por laparoscopia como una técnica quirúrgica factible y reproducible. En los últimos años se ha producido una generalización de la técnica compitiendo como tratamiento estándar del cáncer de próstata localizado con la cirugía abierta.

Los datos más recientes sugieren unas cifras de supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años superponibles a las de la cirugía abierta (66) (67).

En cuanto a la incontinencia urinaria a los 12 meses (68), se relaciona igual que en las otras técnicas de prostatectomía.

Entre las ventajas que ha demostrado la prostatectomía asistida por laparoscopia frente a la cirugía abierta cabe citar una precoz retirada de la sonda uretral, menores requerimientos analgésicos, menor estancia

hospitalaria y una rápida reincorporación a la vida cotidiana. Dentro de los inconvenientes, el principal es la dificultad que conlleva una larga curva de aprendizaje.

Este tipo de cirugía puede verse ayudada con la incorporación del robot Da Vinci (Figura 3) que permite al cirujano controlar y dirigir todo el proceso quirúrgico desde el puesto de mando mientras el robot lleva a cabo la instrumentación.



*Figura 3: Robot Da Vinci*

En el momento actual, ninguno de los abordajes quirúrgicos parece ser claramente superior al resto en estudios aleatorizados. Aunque las potenciales ventajas funcionales de la prostatectomía asistida por laparoscopia robotizada o no, todavía no se han establecido de manera definitiva, demuestra unos resultados oncológicos a corto plazo equiparables, con una menor pérdida sanguínea y una más rápida recuperación. Continua siendo, a pesar de su generalización, una técnica compleja y con larga curva de aprendizaje.



### 1.4.2 Radioterapia externa (2D, 3D e IMRT).

La radioterapia externa con intención radical es un tratamiento eficaz en los tumores de próstata localmente avanzados y una alternativa a la cirugía en los tumores intracapsulares. Comenzó su aplicación en los años 70, utilizando técnicas subóptimas mediante campos anteroposteriores y posteroanteriores basándose principalmente en referencias óseas. Estas técnicas han ido evolucionando, tanto en la definición de volúmenes a tratar, empleando en la actualidad de forma rutinaria el TAC y en ocasiones la RMN, como en el cálculo dosimétrico, empleando aceleradores lineales controlados por ordenador que permiten la administración de tratamientos complejos y precisos.

Con toda esta evolución se ha podido disminuir de forma significativa la toxicidad de los tratamientos y aumentar las dosis consiguiendo mejorar los resultados.

La radioterapia externa ha tenido en los últimos 30 años una importante y rápida evolución. De la radioterapia 2D o convencional se pasó en la década de los 80-90 a la radioterapia conformada tridimensional y esta última evolucionó a lo largo de los 90 a la radioterapia con intensidad modulada (IMRT). En la actualidad, los sistemas de verificación de tratamiento diario están llevándonos a la implantación de la radioterapia guiada por imagen (IGRT).

- **RADIOTERAPIA EXTERNA CONVENCIONAL O EN 2 DIMENSIONES (RT-2D).**

Esta técnica empezó a utilizarse en la década de los 70. El diseño de los campos de tratamiento se basaba en referencias óseas y en la posición de la vejiga y el recto, visualizándose estos últimos mediante contrastes radiográficos. Habitualmente se planificaban los campos con un tamaño predefinido (por ejemplo, un campo de 6 x 6 para tratar la próstata, o un 8 x 8 para tratar la próstata y vesículas, o un 15 x 15 cuando se pretendían tratar los ganglios pélvicos), utilizándose dos incidencias (anteroposterior y posteroanterior), las

cuales posteriormente se ampliaron a cuatro, mediante la técnica en caja. Con este tipo de radioterapia puede alcanzarse una dosis de 70 Gy, ya que por encima de dicha dosis la probabilidad de toxicidad crónica es inaceptable.

Pero además de la limitación de la dosis por toxicidad, esta técnica tiene otra limitación clara y es carecer de precisión suficiente para asegurar que el volumen prostático esté completamente incluido dentro de la dosis prescrita.

Estas limitaciones se resolvieron en gran parte con la aparición de la radioterapia tridimensional conformada.

- **RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL CONFORMADA (RTC-3D).**

La planificación en esta técnica se basa en la información tridimensional de la anatomía del paciente obtenida mediante TAC y en ocasiones con asistencia de la RMN. Sobre el TAC de planificación, se delimitan las estructuras a tratar (GTV, CTV y PTV), así como los órganos de riesgo. Posteriormente se diseñan los diferentes campos de tratamiento, los cuales tendrán formas irregulares delimitadas por bloques de cerrobend o por colimadores multiláminas.

Esto permite proteger órganos de riesgo reduciendo la toxicidad y consecuentemente permitiendo incrementar la dosis al PTV.

- **RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT).**

Es una evolución de la RTC-3D, lograda por la aparición de nuevos algoritmos de cálculo, que permiten una mayor precisión del plan de tratamiento, consiguiendo generar distribuciones de isodosis que se ajustan mejor al PTV, excluyendo al máximo los órganos de riesgo. Esto se logra mediante la utilización de haces de radiación de fluencia no homogénea.

Para lograr este objetivo, se requiere una exhaustiva precisión en la colocación diaria del paciente, así como aceleradores lineales dotados de colimadores multiláminas computarizados, capaces de administrar de forma secuencial y precisa los diferentes segmentos de tratamiento, así como sistemas de

planificación inversa que permiten al ordenador establecer los más adecuados segmentos de campo que consigan acercarse a la prescripción terapéutica.

Mediante este avance se reduce aún más la dosis en los órganos de riesgo, lográndose una disminución en la toxicidad tardía.

### 1.4.3 Braquiterapia con semillas.

Actualmente está tomando especial relevancia la braquiterapia con implante de semillas permanentes para el cáncer de próstata ya que es una alternativa conservadora para tratar estos tumores cuando están limitados a la glándula.

- HISTORIA DE LA BRAQUITERAPIA DE PROSTATA.

Etimológicamente, “Brachys” proviene del griego y significa corto. Por tanto esta técnica se trata de una forma de radioterapia en la que las fuentes radiactivas se colocan muy cerca del blanco. Para la Braquiterapia prostática las semillas se introducen en la próstata y se dejan permanentemente.

Su objetivo es doble: por una parte, administrar una dosis irradiación a la próstata de 145 Gy, suficiente para anular el crecimiento tumoral y por otra, que la dosis que reciben la uretra y los órganos periprostáticos sea lo más baja posible, limitando o disminuyendo las complicaciones post-quirúrgicas.

La braquiterapia de próstata aunque muy reciente en su forma actual tiene una larga historia. Primero fueron Pasteau y Degrais quienes describieron en 1914 una técnica para insertar radium a través de un catéter. Aunque el control local de la enfermedad fuera bueno, el número e intensidad de las complicaciones derivadas de la intervención aconsejó abandonar esta técnica.

Hasta 1972 se publican varias técnicas de braquiterapia que trataban de mejorar sus resultados. En este año, Whitmore y col. describen la implantación

de semillas de  $^{125}\text{I}$  directamente en la próstata con cirugía abierta. Los resultados seguían siendo poco satisfactorios y con numerosas complicaciones.

Durante los años 80, los avances de la tomografía axial computarizada (TAC) y, sobre todo, de la ecografía transrectal, hicieron posible que la distribución de las semillas, colocadas no quirúrgicamente, sino por medio de punciones con agujas dirigidas, fuera más uniforme. En 1983, en Dinamarca, Holm y cols. publicaron la primera implantación de semillas por vía transperineal. Haakon Radge llevó esta técnica a Estados Unidos e hizo su primer tratamiento en el Hospital Northwest de Seattle en 1985. Además de este, son muchos los hospitales norteamericanos en los que se comenzó muy pronto a practicar la braquiterapia para el tratamiento del cáncer de próstata consiguiendo mejorar progresivamente el proceso hasta conseguir la sofisticada técnica de la que disfrutamos hoy. Entre otros, pueden mencionarse, por su importancia y experiencia: The Prostate Institute & Swedish Medical. Seattle. Washington, Mount Sinai Medical Center. New York, M.D. Anderson Cancer Center. Houston. Texas, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York, Johns Hopkins Medical Institutions. Baltimore. Maryland.

También en Europa, después de las primeras experiencias de Holm en Dinamarca, en el Herlev Hospital de Copenhagen, muchos hospitales han colaborado en el desarrollo de la braquiterapia de próstata con semillas, entre ellos: Cookridge Hospital. Leeds. Gran Bretaña, Université de Lovaine, Ecole de Médecine. Bruselas. Bélgica, Institute Curie. Paris. Francia, Nederlanskancker Instituut. Amsterdam. Holanda, Deutsches Krebsforschungszentrum. Heidelberg. Alemania, Universidad de Innsbruck. Austria.

España se incorporó en 1999 con tres centros, en los que se seguía básicamente el protocolo del Northwest Hospital de Seattle. En el Hospital Central de Asturias se hizo la primera implantación en el mes de Mayo, le siguió el Instituto Oncológico de San Sebastián en Junio y en el mes de Diciembre CETIR Grup Mèdic de Barcelona en su Unitat Sagrat Cor, ubicada en el Hospital de este nombre.

En 2004, ya eran 18 los centros u hospitales españoles en los que se realizaba la braquiterapia de próstata con semillas, lo que indica su aceptación, por parte de profesionales y pacientes, como una de las opciones para el tratamiento del carcinoma de próstata localizado.

En el Hospital Universitario de Canarias se llevó a cabo por primera vez en Canarias un implante de semillas en Octubre de 2004 y desde entonces hasta Diciembre de 2010 se han llevado a cabo 380 procedimientos.

Varias son las causas que han contribuido al reciente auge de esta técnica. En primer lugar gracias al uso rutinario de la ecografía transrectal y del PSA en la detección precoz del cáncer de próstata se ha producido un fenómeno de aumento de la incidencia y otro de migración del estadio. Entre 1986 y 1990 la incidencia del cáncer de próstata se incrementó un 8,2% anual. La edad del diagnóstico también se ha adelantado, en 1976 el 38% de los pacientes tenían menos de 70 años al diagnóstico, mientras que en 1996 el 47% de los pacientes diagnosticados presentaban menos 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% (69).

En segundo lugar, los desarrollos tecnológicos con las mejoras introducidas a nivel de los planificadores de dosis, con sistemas de navegación en tiempo real, así como en la ecografía transrectal han dado un impulso definitivo a la braquiterapia, que se ha situado a la altura del resto de las terapias locales para el cáncer de próstata.

- FUENTES RADIATIVAS

En Braquiterapia de próstata se pueden distinguir dos técnicas muy diferentes, la Braquiterapia de alta tasa de dosis con  $\text{Ir}^{192}$  en la que se insertan vía perineal unos catéteres atravesando la próstata en los que se introduce una fuente de

alta actividad de Iridio 192 retirando posteriormente la fuente y los catéteres y la braquiterapia con semillas permanentes que al ser la base de este trabajo le dedicaremos más atención.

Para la Braquiterapia con semillas se utilizan los isótopos radiactivos Yodo -125 ( $^{125}\text{I}$ ) o Paladio-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ) en forma de semillas recubiertas de Titanio. Las características principales de los isótopos se resumen en la tabla siguiente:

	<b>T ½</b>	<b>ENERGIA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>TAMAÑO</b>	<b>DOSIS MEDIA</b>
	<b>Días</b>	<b>KeV</b>	<b>Mci</b>	<b>Mm</b>	<b>Gy</b>
$^{125}\text{I}$	59,4	27,4	0,3-0,6	4,5	145
$^{103}\text{Pd}$	17	21	1-1,4	4,5	120

En la actualidad la gran mayoría de implantes en todo el mundo se hacen con semillas de  $^{125}\text{I}$  quedando el Paladio relegado a muy escasas indicaciones en algunos centros que todavía lo mantienen.

El isótopo va incorporado en un material cerámico rodeado de la cápsula de Titanio y con un núcleo de oro o plata que facilita su visualización radiológica.

Existen dos tipos de presentación de estas semillas radiactivas, por fuentes sueltas o fuentes enlazadas por un vicryl reabsorbible que previene la migración de las mismas (70).

- **INDICACIONES DE LA BRAQUITERAPIA PROSTÁTICA**

Las indicaciones de la braquiterapia prostática según la American Brachytherapy Society (71) son los cánceres de próstata con las siguientes características:

- Estadio T1 y T2a.
- Gleason 2-6.
- PSA <10 ng/ml.
- Volumen de la glándula inferior a 50 cc.

Son criterios clínicos de exclusión de braquiterapia:

- Esperanza de vida inferior a 5 años.
- Obstrucción uretral severa.
- Metástasis a distancia.
- Riesgo quirúrgico o anestésico (ASA IV).
- RTU amplia previa.

Son contraindicaciones relativas de la braquiterapia:

- Riesgo de complicaciones: múltiples cirugías previas, irradiación previa de la pelvis, enfermedades sistémicas graves ...
- Dificultades técnicas: angulación de las ramas isquio-pubianas o volumen de la próstata excesivo que pueden impedir una correcta cobertura de las semillas.

- **PROCEDIMIENTO DE LA BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA**

La moderna braquiterapia prostática nació en Seattle (EE.UU.) como un procedimiento en dos tiempos. En primer lugar se realizaba un estudio volumétrico con ecografía transrectal varias semanas antes de la fecha prevista para el implante. Con las imágenes obtenidas se realizaba el diseño de volúmenes de interés y planificación del tratamiento. 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 tratando de reproducirlo fielmente. Esta técnica ha dado resultados excelentes pero presenta una serie de desventajas: en primer lugar, debido a variaciones en la posición del paciente y a la relajación de la musculatura pélvica tras la anestesia, o como consecuencia de la terapia hormonal, se

pueden producir variaciones en la forma del volumen prostático entre el momento de la volumetría y el del implante, variaciones que pueden introducir imprecisiones en el implante. En segundo lugar, la posición del paciente y las imágenes adquiridas durante el implante, deberían coincidir con las obtenidas en la planificación previa.

Posteriormente esta técnica evolucionó hasta realizarse en tiempo real con una planificación intraoperatoria/interactiva que se lleva a cabo en el propio quirófano en el que el paciente ya está anestesiado. En este caso, al no existir dosimetría provisional previa en el que basar el pedido previo de las semillas, el número aproximado de semillas se determina a partir de un nomograma o tabla basada en el volumen prostático obtenido en el estudio de la ecografía. Así, con el paciente ya anestesiado, se realiza una adquisición anatómica ecográfica y se transfiere al sistema de planificación de diversas formas, desde vía captura de vídeo de cortes transversales hasta las adquisiciones 3D más actuales. Estas se obtienen mediante rotación automática de la sonda o por traslación manual continua. Todas ellas permiten la simulación de la rejilla de implantación, que debe coincidir con la seleccionada en la pantalla del ecógrafo, siendo el ajuste de la misma en el sistema de planificación uno de los puntos más importantes.

Una vez contorneada la próstata y su CTV, la uretra y el recto, se procede a establecer la posición de las fuentes en el plan, realizándose en los sistemas de planificación más actuales por planificación inversa, para la que deben fijarse los objetivos y condicionantes de dosis.

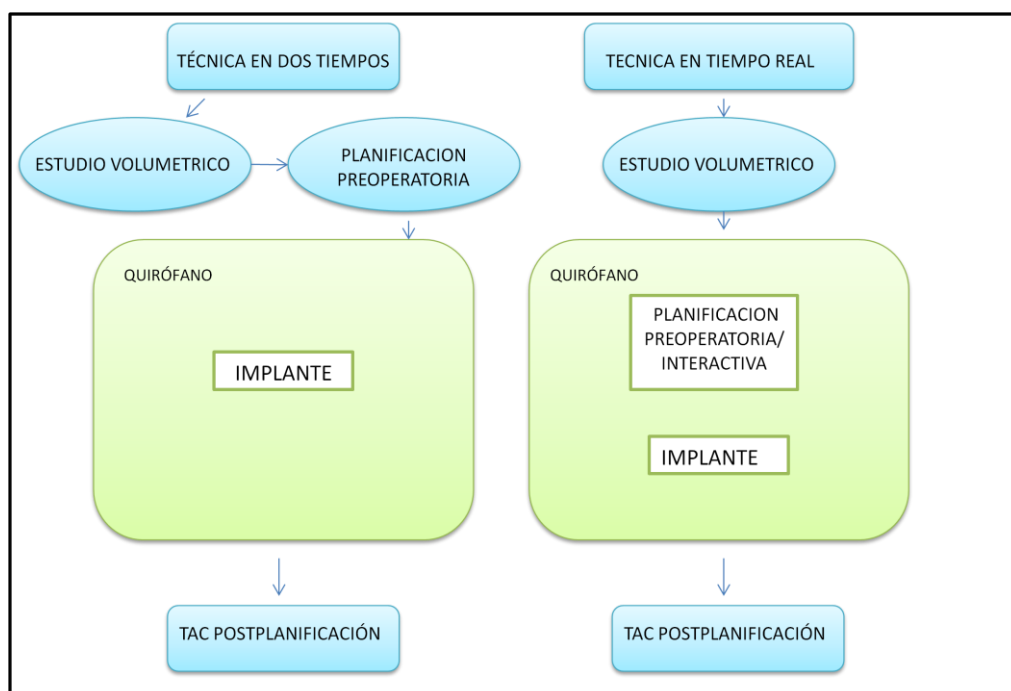
Una vez optimizados y seleccionado el plan, se procede al implante de las agujas vectoras. Los sistemas de planificación más actuales permiten el guiado de las mismas así como la actualización de su posición final en la distribución de dosis, lo que se ha denominado planificación interactiva.

Todos los sistemas de planificación contienen utilidades para la obtención de los parámetros dosis-volumen requeridos, así como la mayoría de los índices de homogeneidad y conformación.



La planificación en tiempo real presenta bastantes ventajas frente al método de preplanificación en dos etapas, ya que evita la necesidad de reproducir la ecografía inicial y posición del paciente. Su único inconveniente es que alarga el tiempo de anestesia del paciente.

Tanto en una técnica u otra, el oncólogo radioterapeuta debe proporcionar al físico los volúmenes de tratamiento a los que se les administrará una determinada dosis, así como los órganos de riesgo.



*En la planificación preoperatoria no es posible corregir posibles desviaciones de las agujas durante su implantación o cambios de la geometría de la próstata durante el acto quirúrgico. En la planificación interactiva es posible el reposicionamiento de las agujas y el sistema de planificación recalcula la dosis para la nueva planificación.*

- **OBJETIVOS DOSIMÉTRICOS DEL IMPLANTE**

A la hora de planificar la disposición de fuentes para el implante, es preciso cumplir criterios de homogeneidad y preservación de órganos que garanticen la máxima eficacia e inocuidad posible del procedimiento.

En nuestro servicio, a la hora de realizar el procedimiento nos basamos en una serie de restricciones para el CTV y para los órganos de riesgo, que son las que describo a continuación:

Para el CTV:

- La dosis que recibe el 90% del CTV debe ser mayor del 100% de la dosis prescrita. ( $D_{90} > 100\%$ )
- El porcentaje de volumen que recibe el 100% de la dosis debe ser mayor o igual al 95 % del CTV. ( $V_{100} \geq 95\%$ )
- El porcentaje de volumen que recibe el 150% de la dosis conviene que sea menor o igual al 50 % del CTV. ( $V_{150} \leq 50\%$ )

Para los órganos de riesgo, uretra y recto:

- Con respecto al recto, la dosis que recibe 2cc de recto debe ser menor o igual a la dosis prescrita, y la dosis que recibe 0,1cc de recto conviene que sea menor de 200Gy. ( $D_{2cc} \leq \text{Dosis prescrita}$  y  $D_{0,1cc} < 200 \text{ Gy}$ ).
- En lo referente a la uretra, la dosis recibida por el 10 y 30% del volumen será menor que el 150 y 130% de la dosis total, respectivamente. ( $D_{10} < 150\%$  y  $D_{30} < 130\%$  )

- MEDIDAS DE RADIOPROTECCIÓN

En los implantes permanentes, aunque las fuentes de  $^{125}\text{I}$  y  $^{103}\text{Pd}$  son de baja intensidad, deben contemplarse las medidas de protección radiológica adecuadas para el paciente, el personal de operación y público en general.

La manipulación de las semillas se realizará con pinzas, empleando mamparas y delantales adecuados en la preparación y realización del implante. Esta protección debe incluir también a la fluoroscopia que suele apoyar en muchos casos a la ecografía en la realización del implante.

Se deben evaluar los niveles de dosis alrededor del paciente cerca de la pelvis y en diferentes puntos a una distancia de 1 metro alrededor de la zona del implante, así como en todas las dependencias involucradas en la preparación y realización del implante desde la recepción del material, las medidas, preparación, hasta su ubicación en residuos, orina y habitación del paciente. Para ello es necesario un monitor de sensibilidad adecuada.

Los pacientes tratados con implantes permanentes no presentan riesgo de radicación por el público.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) preparó en el 2006 un documento (72) que fija todos estos aspectos y concluye que la dosis recibida por los familiares resulta muy por debajo del límite de 1 mSv, por lo que no son necesarias medidas sistemáticas. Sin embargo, por razones de prudencia se recomienda limitar el tiempo que el paciente pueda tener niños sentados sobre él, así como el contacto con mujeres embarazadas por largos periodos de tiempo.

Respecto a la migración de las semillas, aunque la probabilidad es muy baja, esta puede ser hacia los pulmones o hacia el exterior por la orina o el semen.

La migración hacia el pulmón suele producirse en los primeros días tras el implante, por lo que se recomienda la realización de una radiografía de tórax en la primera visita posterior.

En cuanto a la migración hacia el exterior, la ICRP recomienda filtrar la orina los tres primeros días y aconseja instruir al paciente que no debe tocar las semillas, que debe utilizar pinzas y guardarlas en un contenedor que le suministra el hospital, que puede ser en el que se reciben las semillas o en un contenedor de vidrio. Si la pérdida es posterior a los tres primeros días no es necesaria su recogida y se pueden dejar en el retrete haciendo correr el agua. Además recomienda usar preservativo durante dos semanas después del implante o en las cinco primeras eyaculaciones.

#### 1.4.4 Hormonoterapia.

El cáncer de próstata es una enfermedad hormono-dependiente, por lo que las estrategias terapéuticas comúnmente empleadas están dirigidas a reducir o eliminar la producción y/o acción de la testosterona.

La deprivación androgénica mediante análogo de la LHRH bien sólo o en combinación con antiandrógenos, denominada bloqueo androgénico completo, representa en la actualidad el Gold Standard del tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de próstata, tanto en primera línea en los pacientes con cáncer de próstata metastásico como en terapia adyuvante al tratamiento radical (radioterapia) en pacientes de alto riesgo.

En el primer caso, el tratamiento hormonal retrasa la morbilidad producida por el tumor y produce mejoría sintomática y bioquímica. En el segundo caso, asociado a radioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada o de alto riesgo, produce un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis, así como en la supervivencia global.

El objetivo de la hormonoterapia es eliminar el efecto de los andrógenos en las células tumorales de la próstata.

Los tratamientos hormonales más comúnmente utilizados son:

- ANÁLOGOS DE LA LHRH

Inicialmente el tratamiento del cáncer de próstata con los análogos se inició debido a su acción a nivel hipofisaria pero posteriormente se ha demostrado que estos fármacos tienen un efecto directo en las células cancerosas prostáticas debido a que expresan receptores de gonadotropinas, de forma similar a los expresados en la hipófisis.

El hecho de que las células prostáticas expresen un número relativamente elevado de receptores de gonadotropinas sugiere que estas gonadotropinas pueden ejercer no sólo un efecto indirecto mediado por andrógenos, sino un efecto directo antiproliferativo sobre las células tumorales. Además se ha

detectado un efecto inhibitorio de proliferación tumoral celular mediado por análogos de la LHRH en líneas celulares andrógeno-independientes del cáncer de próstata. Esta acción antiproliferativa de los análogos ha sido vinculada con la supresión del receptor de las tirosin-kinasas, por lo que parecería que estos fármacos podrían mantener una “conversación cruzada” con los factores de crecimiento, atenuando su acción mitogénica.

Este fármaco se administra por vía parenteral (intramuscular o subcutánea, según el principio activo), generalmente cada tres meses. Inicialmente se produce un aumento de los síntomas al estimular la hipófisis, pero pasadas dos o tres semanas los niveles de testosterona decaen hasta niveles de castración. Por ello se pueden utilizar al principio de forma conjunta con antiandrógenos, para evitar la agudización de estos síntomas.

La goserelina, la buserelina, triptorelina y leuprorelina son los agonistas más usados. Su eficacia y los efectos adversos son similares.

- ANTIANDRÓGENOS

Son sustancias que contrarrestan las acciones de las hormonas en las células efectoras. Se conocen dos tipos de fármacos antiandrógenos: a) los antiandrógenos esteroideos los cuales por sus acciones progestacionales también actúan suprimiendo las gonadotrofinas y por lo tanto disminuyen la testosterona plasmática (ciproterona, megestrol) y, b) los antiandrógenos no esteroideos (antiandrógenos puros) los cuales presentan una estructura química no esteroidea y, a diferencia de los primeros, no poseen efecto antigonadotrófico (flutamida). Todos los antiandrógenos conocidos interfieren con los efectos de los andrógenos ligándose a sus receptores de manera competitiva. Sin embargo, debido a sus diferentes mecanismos de acción los efectos biológicos de estos fármacos y su impacto sobre las hormonas plasmáticas, particularmente la testosterona, son muy diferentes.

- *Citrato de ciproterona:*

Es un potente antiandrógeno que posee actividad progestacional y disminuye la secreción de gonadotrofinas. Las acciones del fármaco dependen tanto de la

supresión de la producción de testosterona como de la interferencia con el efecto androgénico. La dosis usual en el cáncer de próstata avanzado es de 200 a 300 mg por día en dos o tres tomas.

- *Flutamida:*

Es un antiandrógeno no esteroideo desprovisto de otra actividad hormonal (puro). Se comporta como un profármaco siendo su metabolito activo la 2-hidroxi-flutamida que es un potente antagonista competitivo de la dihidrotestosterona en el receptor de andrógenos. Al bloquear la retroalimentación negativa de la testosterona sobre la producción de LH induce un gran aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y testosterona.

El efecto hipofisario de la flutamida se traduce en el aumento de la secreción de LH. Por lo tanto, si bien el fármaco es un antiandrógeno eficaz *in vitro*, el aumento de la testosterona plasmática limita sus efectos *in vivo*. Por esta razón se recomienda usar la flutamida para inhibir los andrógenos suprarrenales en pacientes castrados o en aquellos que reciben análogos LHRH en forma crónica.

- *Nilutamida:*

Es un antiandrógeno no esteroideo puro con estructura química, propiedades y usos comparables a la flutamida. La nilutamida al igual que la flutamida bloquea específicamente la acción de los andrógenos, ya sean de origen testicular o adrenal, interactuando con los receptores androgénicos citosólicos en todos los órganos efectores incluyendo la próstata, el hipotálamo y la hipófisis. La interacción de este compuesto con otros receptores esteroideos es insignificante, por lo cual está exento de cualquier otra actividad hormonal o antihormonal, a diferencia de lo que ocurre con los antiandrógenos esteroideos como la ciproterona.

- *Bicalutamida:*

Es un antiandrógeno no esteroideo puro que parecería ser menos tóxico que la flutamida. El lugar de este agente en la terapéutica del cáncer de próstata se determinará cuando se instrumenten estudios bien diseñados para compararla directamente con la flutamida y la nilutamida utilizadas en combinación con los “superagonistas” LHRH.

## 1.5 VOLÚMENES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU), desde sus inicios en 1925, ha tenido como principal objetivo el desarrollo de recomendaciones que puedan ser aceptadas internacionalmente relativas a:

1. Magnitudes y unidades de radiación y radiactividad.
2. Procedimientos apropiados para la medida y aplicación de estas magnitudes en radiología y radiobiología clínica.
3. Datos físicos necesarios para la aplicación de estos procedimientos, cuyo uso tiende a asegurar la uniformidad en la información.

La ICRU se esfuerza en recopilar y evaluar los datos e informaciones más recientes, referentes a los problemas de la medida de radiación y la dosimetría, recomendando los valores y técnicas más aceptables para su uso.

Las recomendaciones de la Comisión se mantienen en permanente revisión para estar al día de la rápida expansión del uso de la radiación.

La ICRU considera que es responsabilidad de las organizaciones nacionales introducir sus propios y detallados procedimientos para el desarrollo y mantenimiento de las normas. Sin embargo, insta a que todos los países se adhieran, en la medida de lo posible, a los conceptos básicos sobre magnitudes y unidades de radiación recomendados internacionalmente.

Cuando se administra la radiación, deben ser especificados parámetros tales como el volumen y la dosis con diferentes propósitos: prescripción, registro y elaboración de informes. Es importante que se usen conceptos y parámetros claros, bien definidos e inequívocos, con el fin de elaborar informes asegurando un lenguaje común entre los diferentes centros. Además resulta conveniente emplear la misma terminología para prescribir y registrar el tratamiento.

### 1.5.1 DEFINICIÓN DEL VOLÚMENES DE TRATAMIENTO EN LA RADIOTERAPIA EXTERNA.

El proceso para determinar los volúmenes en el tratamiento de enfermedades malignas se desarrolla en varias etapas. Pueden definirse distintos volúmenes, a menudo con concentraciones variables de células malignas sospechadas o manifiestas. Además, han de tenerse en cuenta los posibles cambios de las posiciones relativas de los volúmenes y de los haces durante el tratamiento, como por ejemplo, movimiento de los tejidos/paciente y las posibles imprecisiones en la ejecución del tratamiento.

En el año 1993, se publicó el informe de la ICRU 50 (73) en el que describían de manera muy concreta los diferentes volúmenes de tratamiento.

Antes de la planificación del tratamiento deberían definirse dos volúmenes:

- Volumen tumoral macroscópico.
- Volumen blanco clínico.

Durante el proceso de planificación del tratamiento deben definirse otros volúmenes:

- Volumen blanco de planificación.
- Órganos de riesgo.

Como resultado de la planificación se pueden definir otros volúmenes. Estos son:

- Volumen tratado.
- Volumen irradiado.

Una representación esquemática de los diferentes volúmenes de tratamiento se muestra en la figura 1.



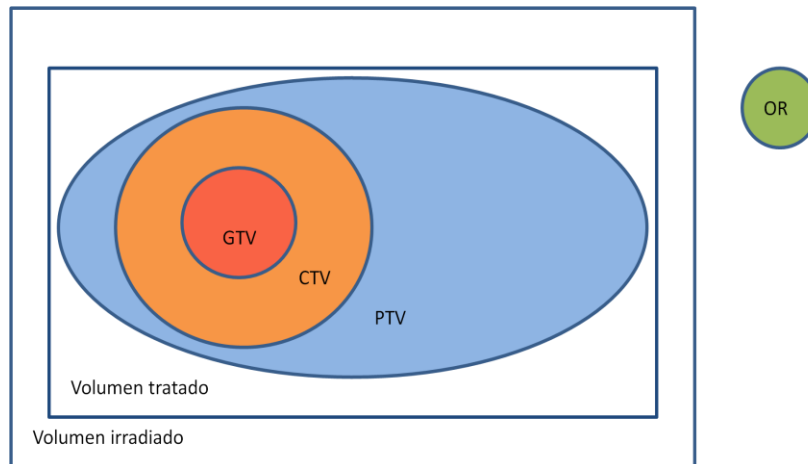


Figura 1: ICRU 50

A continuación desglosaremos cada uno de estos términos:

- **Volumen tumoral macroscópico (GTV):**

Es la extensión y localización expresa, palpable o visible/demostrable del crecimiento maligno.

El GTV puede estar constituido por el tumor primario, adenopatías metastásicas u otras metástasis. Corresponde usualmente a las partes del crecimiento maligno donde la densidad de células tumorales es mayor. El GTV no se puede definir si el tumor ha sido eliminado por cirugía previa.

La forma, el tamaño y la localización del GTV pueden determinarse por medio de diferentes métodos diagnósticos, como el examen clínico y algunas técnicas de imagen (tomografía axial, resonancia magnética nuclear). Los métodos utilizados para determinar el GTV deberían cumplimentar los requisitos para establecer el estadio del tumor de acuerdo con la clasificación TNM. De esta forma la definición del GTV, estaría en total acuerdo con los criterios de dicha clasificación.

Hay al menos dos razones para identificar el GTV. La primera es que debe administrarse una dosis adecuada a todo el GTV para conseguir el control tumoral local en los tratamientos radicales. La segunda es que es necesaria la identificación para que quede registrada la respuesta del tumor, en relación con la dosis y su variación junto a otros factores relevantes.

- **Volumen blanco clínico (CTV):**

La experiencia clínica indica que en torno al GTV existe habitualmente extensión subclínica de la enfermedad, por ejemplo células malignas aisladas, pequeñas agrupaciones de células o microextensiones que no pueden ser detectadas por los procedimientos diagnósticos comúnmente utilizados. El volumen que rodea al tumor macroscópico tiene por lo general una gran densidad de células tumorales en las proximidades del borde del GTV que decrecen al alejarnos de este. El GTV, junto con el volumen circundante de enfermedad subclínica se define ahora como el volumen blanco clínico. Este CTV se suele indicar como CTV1

La delimitación del CTV se basa en consideraciones puramente anatómico-topográficas y biológicas, sin considerar los movimientos de los tejidos, del paciente o factores técnicos.

Pueden ser considerados otros volúmenes en los que exista riesgo de diseminación subclínica, por ejemplo, ganglios linfáticos regionales, que serán designados como CTV2, CTV3, etc...

Por tanto, el Volumen blanco clínico es un volumen de tejido que contiene un GTV manifiesto y/o enfermedad maligna microscópica subclínica, que debe ser delimitada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar la finalidad de la terapia, curación o paliación.

En la práctica, la delimitación del CTV requerirá consideraciones tales como la capacidad de invasión local del tumor y su potencial para diseminarse, por ejemplo hacia las cadenas ganglionares regionales. También debe considerarse la presencia de algún tejido normal, especialmente radiosensible (órgano de riesgo) y otros factores, tales como el estado general del paciente.

Si durante el tratamiento tiene lugar un cambio en el tamaño, forma y localización del CTV (por ejemplo reducción del tumor o adición de nuevos datos diagnósticos), puede ser necesaria una nueva planificación.

Las definiciones de GTV y CTV están enteramente basadas en principios oncológicos generales que no son exclusivos de la radioterapia con haces externos. Así en la cirugía se toma un margen de seguridad alrededor del tumor

principal, de acuerdo con el juicio clínico y esto implica, el uso del mismo concepto de volumen blanco clínico que en radioterapia. También en braquiterapia se definen volúmenes a radiar y es válido este concepto como veremos más adelante.

- **Volumen blanco de planificación (PTV):**

Para garantizar que todos los volúmenes incluidos en el CTV reciben la dosis prescrita, en principio debe planificarse la irradiación de un volumen geoméricamente mayor que dicho CTV. Idealmente la posición, forma y tamaño del CTV y de los haces de tratamiento deberían referirse a un sistema común y fijo de coordenadas de un modo reproducible.

Sin embargo, en la práctica esto no será posible y han de preverse variaciones durante cada sesión de tratamiento, entre diferentes sesiones, debidas a factores como:

- Movimientos de los tejidos que contienen el CTV, así como movimientos del paciente.
- Variaciones con el tamaño y la forma de los tejidos que contienen el CTV.
- Variaciones en las características geométricas del haz.

Esto conduce al concepto de volumen blanco de planificación que es un concepto geométrico y que se define para seleccionar los tamaños y configuraciones apropiadas de los haces, teniendo en cuenta los efectos netos de todas las posibles variaciones geométricas, de modo que se asegure que la dosis prescrita es realmente la absorbida en el CTV.

Dependiendo de la situación clínica (estado del paciente, localización del CTV) y de la técnica elegida, el PTV puede ser muy similar al CTV, por ejemplo en tumores de piel o pituitaria o por el contrario mucho mayor, como en los tumores de pulmón, o extenderse al aire, como en la irradiación tangencial de la mama.

De este modo, el PTV es un concepto geométrico y estático, usado para la planificación del tratamiento. De hecho, no representa exactamente los tejidos

definidos o límites de tejido. En realidad, los tejidos contenidos geoméricamente dentro del PTV pueden no recibir exactamente la distribución de dosis planificada, al menos no en algunas partes próximas a su límite.

- **Órganos de riesgo:**

Los órganos de riesgo son aquellos tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento y/o la dosis prescrita.

Como ocurre cuando se define el PTV, debe considerarse cualquier posible movimiento de órganos de riesgo durante el tratamiento, así como las incertidumbres en la colocación durante el curso del tratamiento completo.

Los órganos de riesgo pueden ser divididos en tres clases diferentes:

- Órganos de clase I: las lesiones producidas por la radiación son fatales y dan lugar a morbilidad severa.
- Órganos de clase II: las lesiones producidas por la radiación dan lugar a una morbilidad moderada-leve.
- Órganos de clase III: las lesiones producidas por la radiación son suaves, transitorias y reversibles o no dan lugar a morbilidades significativas.

- **Volumen tratado:**

Idealmente, la dosis debería administrarse únicamente al PTV. No obstante, debido a limitaciones en la técnica de tratamiento, este objetivo no puede conseguirse, lo que conduce a la definición de volumen tratado.

Dicho volumen es aquel volumen encerrado por una superficie de isodosis seleccionada y especificada por el oncólogo radioterapeuta como la apropiada para conseguir el propósito del tratamiento (erradicación o paliación).

Si el volumen tratado no incluye totalmente el volumen blanco de planificación entonces se reduce la posibilidad de control tumoral y el plan de tratamiento debe ser reevaluado y, si es necesario, reconsiderarse la finalidad de la terapia.

- **Volumen irradiado:**

Es aquel volumen de tejido que recibe una dosis considerada significativa en relación con la tolerancia del tejido normal.

Este volumen depende de la técnica de tratamiento usada.

En el año 1999, se presenta otro nuevo Informe, ICRU 62 (74), que es un suplemento de la ICRU 50. Debido a una serie de mejoras en las nuevas técnicas radiológicas que dan imágenes mucho más claras y precisas en tres dimensiones, en la nueva ingeniería de los aceleradores lineales así como avances en los nuevos sistemas de planificación, se publica este suplemento en el que formulan con mayor precisión algunas definiciones y conceptos con respecto a los márgenes que se deben escoger a la hora de delimitar volúmenes y además se añaden algunos otros representados en la figura 2:

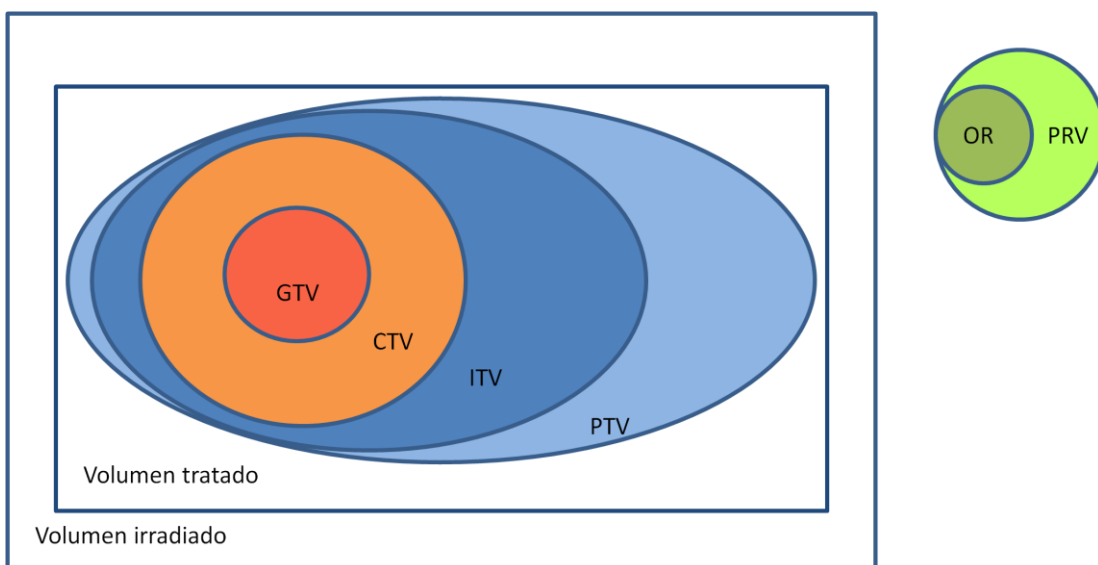


Figura 2: ICRU 62

- **Margen interno (IM):**

Corresponde al margen de se debe agregar a la CTV para compensar los movimientos fisiológicos y la variación en tamaño, forma y posición de dicho

CTV durante el tratamiento, en relación con un punto de referencia interno y su correspondiente sistema de coordenadas.

El margen interno, generalmente asimétrico alrededor del CTV, está destinado a compensar todos los movimientos y todas las variaciones en el sitio, tamaño y forma de los órganos y los tejidos contenidos o adyacentes a ese CTV.

- **Internal target volumen (ITV):**

Es definido como el volumen que abarca la totalidad del CTV y el margen interno (IM). También está relacionado con el sistema de coordenadas del paciente.

- **Set-up margin (SM):**

Para tener en cuenta específicamente las incertidumbres (inexactitudes y falta de reproducibilidad) en la posición del paciente y la alineación de los haces terapéuticos durante el tratamiento y durante cada una de las sesiones del tratamiento, es necesario ampliar un margen de colocación para cada campo de tratamiento. El SM está relacionado con el sistema externo de coordenadas.

Las incertidumbres dependen de diferentes tipos de factores, tales como:

- variaciones en la posición de los pacientes,
- las incertidumbres mecánicas del equipo,
- las incertidumbres dosimétricas,
- errores de colocación desde el TC o el simulador a la unidad de tratamiento,
- el factor humano.

El uso de sistemas de inmovilización de pacientes, la aplicación de programas de control de calidad, y los factores humanos como la habilidad y la experiencia de los técnicos y radioterapeutas son importantes y deben tenerse en cuenta.

## 1.5.2 DEFINICIÓN DE VOLÚMENES DE TRATAMIENTO EN LA BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA.

Al igual que en el tratamiento radiológico externo, en la braquiterapia de próstata también estaban bien definidos los volúmenes de tratamiento.

Como habíamos comentado en el punto anterior el GTV se define como el volumen tumoral macroscópico y el CTV como el volumen clínico de tratamiento. Habida cuenta de que el cáncer de próstata es un tumor que se caracteriza por su multifocalidad, es difícil determinar con exactitud el GTV, por lo tanto en la mayor parte de los pacientes no se define para braquiterapia un GTV concreto y habitualmente se establecía como CTV la totalidad de la glándula prostática.

El volumen blanco de planificación (PTV), debido a que las variaciones por los movimientos intrínsecos o extrínsecos y por el posicionamiento son mínimas, ya que la próstata queda fija por el propio implante y además se lleva a cabo en un intervalo de tiempo relativamente corto, se ha venido considerando igual que el CTV: la glándula prostática.

En cuanto a los órganos de riesgo podemos citar:

- La uretra prostática: se coloca una sonda vesical antes del implante para localizarla sin dificultad en las imágenes ecográficas. Se contornea desde la base hasta el ápex.
- El recto: la sonda ecográfica transrectal permite visualizar sin problemas las paredes rectales. Como mínimo se contorneará la pared externa aunque es aconsejable contornear también la capa mucosa interna que es donde realmente se producen los efectos secundarios tardíos.
- Salvo en estudios especializados no es necesario contornear como órganos de riesgo el bulbo peneano ni las bandeletas neuromusculares.

### 1.5.3 INFILTRACIÓN DE LOS TUMORES DE PRÓSTATA Y SU RELACIÓN CON LOS DIFERENTES VOLÚMENES DE TRATAMIENTO.

Alain W. Partin y col. elaboraron en 1993 unas conocidas tablas que fueron revisadas posteriormente en 1997, 2001 y 2007 que combinaban el estadio T, los niveles séricos de PSA y la puntuación del Gleason (75) (76) (77). Estas tablas predicen el estadio patológico con una precisión del 95%, en términos de enfermedad órgano-confinada, extensión extracapsular, afectación de las vesículas seminales y afectación ganglionar. Se parte de niveles séricos de PSA agrupados de 0 a 4 ng/ml, de 4,1 a 10 ng/ml, de 10 a 20 ng/ml y > de 20 ng/ml; el estadio clínico según la clasificación TNM (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T2c y T3a) y la puntuación del Gleason estratificada de 2 a 4, de 4 a 6, de 6 a 8 y de 8 a 10.

Estas tablas predicen la probabilidad de que la enfermedad esté confinada al órgano, no predicen el pronóstico ni la probabilidad de resultados de un tratamiento, pero según la probabilidad de enfermedad extraprostática obtenida se pueden establecer modificaciones en la técnica quirúrgica o en la dosis o volumen de irradiación con inclusión o no de diferentes estructuras anatómicas.

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Key: PSA = prostate-specific antigen.



**TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable < 1/2 of one lobe)**

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Rev. PSA = prostate-specific antigen.

**TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable > 1/2 of one lobe, not on both lobes)**

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-95)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

Rev. PSA = prostate-specific antigen.

**TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)**

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (65-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Rev. PSA = prostate-specific antigen.

Así podemos observar que un paciente incluido en el grupo de los de bajo riesgo, con un PSA de 6 ng/ml, un T1c y un Gleason de 6, tiene una probabilidad de presentar enfermedad órgano-confinada de 80% según estas tablas, por lo que tendría una probabilidad del 20% de presentar extensión extracapsular.

Durante la corta historia de la braquiterapia de próstata con semillas han ido modificándose las recomendaciones referidas a planificación y dosimetría:

- En el año 1999, la Asociación Americana de Braquiterapia reunió un comité de expertos para identificar las controversias, cuestiones clínicas y dosimétricas para la braquiterapia intersticial de próstata. Como resultado de estas deliberaciones comunican una serie de recomendaciones que pretenden unificar criterios con respecto al tema.

Informan sobre criterios de inclusión y exclusión, procedimiento intraoperatorio, elección de semillas, pero haremos mención especial a la dosis a prescribir y los volúmenes de prescripción.

Los pacientes que se incluían para este tratamiento único con braquiterapia eran aquellos de bajo riesgo, que presentaban un PSA menor o igual a 10 ng/ml, Gleason 2-6 y un estadiaje T1- T2a. A los pacientes de riesgo intermedio se les incluía en el grupo de radioterapia con haz externo y sobreimpresión con braquiterapia (71).

Este comité de expertos basándose en las recomendaciones del TG-43 (78), propone delinear como CTV el contorno prostático y administrar una dosis de 145 Gy.

Bien es cierto, que el primer grupo de pacientes, los de bajo riesgo, presentan una posibilidad de tener enfermedad extraprostática (EPE) del 40-50%, y argumentan que debido a que la dosis de radiación puede extenderse algunos milímetros más

allá de la cápsula prostática, la mayoría de estos pacientes serán tratados adecuadamente con la braquiterapia.

Hacen referencia a un estudio realizado por Fuks et al. (79) en el que concluyen que pacientes que recibieron dosis de 140 Gy, presentan una tasa de control local a los 10 años del 60%, mientras que al grupo de pacientes al que se les administró menos de 140 Gy la tasa de control local a los 10 años es del 20% (71) (80).

- En Mount Sinai School of Medicine, la prescripción de dosis en la braquiterapia de próstata siempre había sido la D90 de 160 Gy (antes y después de TG43). Esto representa un incremento aproximado del 9% en la dosis de tratamiento común que era 145 Gy. Los implantes de alta calidad daban una dosimetría post-implante de D90 de 112-125% de la prescripción de la dosis. Por este motivo realizan una serie de estudios en los que plantean una escalada de dosis con respecto al volumen de la próstata, analizando los resultados dosimétricos y las complicaciones en cada uno de los pacientes.

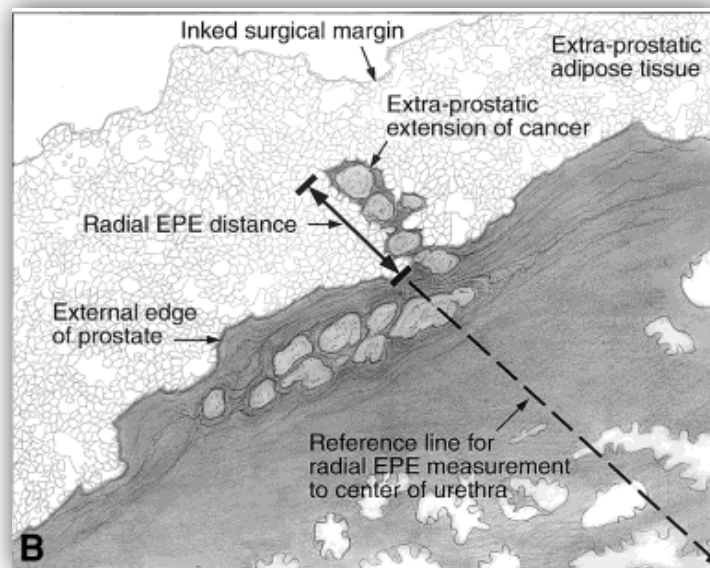
Uno de esos estudios es publicado en el International Journal of Radiation Oncology, en el que estudian la calidad de vida y la evolución del PSA en pacientes con implantes de semillas con una D90 de 180 Gy o más. En los resultados nos muestran una supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años del 96,9%, un 4,1% de biopsias positivas y con respecto a la calidad de vida, muestran excelentes datos en relación a los síntomas urinarios y a la potencia sexual. Con todo esto, concluyen que los pacientes tratados con una D90 de 180 Gy tiene un buen control local, basado en la evolución del PSA y los datos de la biopsia y una escasa toxicidad (urinario y sexual) a largo plazo, por lo que la técnica era viable y tolerable (81).

- En el mes de Abril de 2007, la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) publica una guía en la que pretende unificar criterios con respecto a la braquiterapia prostática. En dicho artículo hacen referencia a una

encuesta, PROBATE, realizada a nivel europeo, en la que se objetiva que la forma de contornear tanto el GTV, CTV y PTV de los diferentes profesionales es un tanto anárquica (82) (83)

Como ya hemos visto las Tablas de Partin nos dan la probabilidad de EPE (76) (77) (75).

Determinados estudios con muestras obtenidas de prostatectomías radicales, muestran una tendencia al infraestadiaje clínico de penetración capsular, con tasas entre el 40% y 60%. En el año 1999, se publica un estudio, en el que se analizan con todo cuidado un total de 376 prostatectomías radicales y cuyo objetivo era determinar la distancia radial de extensión extraprostática (EPE). De un total de 376 pacientes, 105, que supone el 28% de los casos examinados tiene EPE. La distancia radial de dicha EPE tenía una media de 0,8 mm (rango de 0.04-4.4mm) y una mediana de 0,5mm. El 96% de todos los especímenes con enfermedad no órgano confinada tuvo una distancia radial < 2,5 mm. (84).



*Representación esquemática de la distancia radial de la enfermedad extraprostática.*

*Esta distancia se mide perpendicularmente a la cápsula y se centra en la uretra.*

A la vista de todos estos datos, los autores de la guía recomiendan tomar como CTV no sólo el contorno prostático, sino el contorno prostático y aumentar tres milímetros alrededor en todas las direcciones, para englobar esa posibilidad de EPE. Puesto que la parte posterior de la próstata es la que está más cercana al recto y este es un órgano de riesgo, dan la posibilidad de realizar una protección del recto, no ampliando esos tres milímetros de margen en la parte posterior. Estas dos opciones, la de proteger o no proteger el recto, las aceptan como válidas, sin recomendar la más adecuada.

En ese momento, en el 2007, con la información del artículo, en nuestro Servicio nos planteamos la posibilidad de que alguno de nuestros pacientes hubiesen recibido un tratamiento subóptimo por haber elegido un CTV inadecuado, ya que el CTV que estábamos delimitando era el contorno prostático sin dar ningún margen. También nos parecía necesario establecer cuál de las dos opciones estimadas como correctas por la ESTRO, recorte posterior de los tres milímetros o no, era más adecuada.

Realizamos un estudio en el que pretendíamos analizar las ventajas y los inconvenientes de ampliar ese CTV excepto en la parte posterior de la próstata, protegiendo o no la pared del recto. Para ello, escogimos los últimos 10 pacientes tratados en nuestro servicio con CTV igual a contorno prostático. Calculamos la probabilidad de enfermedad extracapsular de esos pacientes mediante las Tablas de Partin y el porcentaje de pacientes que presentan enfermedad extracapsular (29,3%). Posteriormente, sobre la planificación original de cada uno de ellos calculamos la dosimetría de los CTVs propuestos por la ESTRO sin modificar el implante original. A continuación realizamos dos nuevas planificaciones teóricas escogiendo en una de ellas el CTV como contorno prostático más tres milímetros alrededor con recorte posterior y en otra CTV más tres milímetros en todas las direcciones. Para cada una de las planificaciones calculamos el V100, V150, D90 y las dosis en recto y uretra.

Primero comparamos los datos dosimétricos del implante original, el que llevan nuestros pacientes, con la dosimetría de los CTVs que proponía la ESTRO sin modificar el implante de las semillas (Tabla 1).

	<b>CTV= Próstata</b>	<b>CTV = próstata + 3mm con recorte posterior</b>	<b>CTV = próstata + 3mm sin recorte posterior</b>
D90 (Gy)	164,43	146,99	138,58
V100 (%)	95,93	90,39	89,16
V150 (%)	59,71	52,65	48,96
Pacientes con D90<145Gy	0	5 (33,3%)	13 (86,7%)
Pacientes con riesgo recidiva	0	1,4 (9,3%)	3,8 (25,3%)

Tabla 1.

Comprobamos que la restricción  $V100 \geq 95\%$  no se cumple para contornos ampliados por lo que concluimos que si consideráramos correctos los nuevos CTVs no habíamos tratado estos pacientes con distribución de dosis adecuada.

Con respecto a la  $D90 > 100\%$  observamos que cuando el CTV se extendía los tres milímetros sin recorte posterior dicha restricción no se cumple en cinco de nuestros pacientes, por lo que asumimos que 1.4 pacientes presentan riesgo de recidiva, que es el 29.3%, mientras que en el grupo sin recorte posterior no cumple la restricción del  $D90 > 100\%$  un número más elevado de pacientes, 13, presentando riesgo de recidiva 3.8 pacientes.

Después, mediante la t-Student con datos apareados, comparamos nuestra planificación inicial con las dos planificaciones teóricas (Tabla2).

	CTV = Próstata	CTV = próstata + 3mm con recorte posterior	CTV = próstata + 3mm sin recorte posterior
Núm semillas	49,07	54,47	57,73
D90 (Gy)	164,43	163,79	163,13
V100 (%)	95,93	97,43	96,97
V150 (%)	50,71	47	48,82
D2cc (Gy)	80,61	87,21	96,93
D0,1cc (Gy)	139,76	167,98	187,30
D30 (Gy)	190,68	186,40	186,45
D10 (Gy)	200,74	195,43	195,17

Tabla 2.

Como era de esperar, el número de semillas va en aumento a medida que se amplía el CTV.

Si nos detenemos en los volúmenes y dosis del CTV observamos que obviamente las restricciones se cumplen en todos los casos, puesto que dichas planificaciones están calculadas en función de cada uno de ellos. La única que no se cumple es la V150 en la planificación original, ya que no estaba incluida en las restricciones iniciales.

En lo referente a la uretra, concluimos que el aumento del CTV en tres milímetros con o sin recorte posterior no es estadísticamente significativo, puesto que las dosis de las planificaciones teóricas son similares a la de la planificación original.

Fijándonos en la dosimetría del recto, observamos que los resultados son estadísticamente significativos, en cada una de las comparaciones. Así, podemos afirmar que a medida que se amplía el margen del CTV, el recto recibe mayor cantidad de dosis, incluso cuando aplicamos el recorte posterior pero en ningún momento supera las restricciones  $D_{2cc}$  menor o igual a 145Gy y  $D_{0,1cc}$  menor de 200Gy.

Con todo esto, concluíamos que si relacionábamos el porcentaje de nuestros pacientes con riesgo de EPE con el porcentaje de pacientes que no cumplen el  $V90 > 100$ , un 25.3% habían recibido dosis insuficiente a la periferia.

Las planificaciones teóricas calculadas con los CTVs ampliados no alteraban las dosis en uretra, pero aumentaban significativamente la dosis en recto.

A la vista de todos estos resultados, nos parecía razonable utilizar el CTV más tres milímetros con recorte posterior, aunque en pacientes con peor pronóstico, Gleason 7 o PSA>6 o T2 recomendábamos ser más agresivos escogiendo el CTV más tres milímetros sin recorte posterior.

Tras presentar este trabajo en el Congreso Nacional de la SEOR en Málaga en Octubre de 2007, seguimos indagando sobre la delimitación del CTV y de nuevo llevamos a cabo una revisión bibliográfica. Revisamos el estudio citado anteriormente en el que se trata de determinar la distancia radial de la EPE (84), encontrando datos que hacen cambiar nuestra manera de pensar.

Centrándonos en los resultados de este estudio observamos cómo habían señalado los autores de la guía de la ESTRO que el 28 % de los especímenes estudiados presenta EPE. La media era de 0,8 mm (rango de 0.04-4.4mm) y la mediana de 0,5mm. El 96% de todos los especímenes con enfermedad no órgano confinada tuvo una distancia radial <2,5 mm (83). Sin embargo en el mismo artículo, nos informan sobre las localizaciones de dicha EPE, algo que no tenía en cuenta el grupo europeo a la hora de definir el CTV (84).

De un modo general, la presencia de la EPE se presentaba en un 52% en la parte izquierda de la próstata y en un 48% en la parte derecha. (Figura 1).

La mayoría de los sitios de presentación era en la parte central (57%) comparado con la parte inferior (5%) y la localización superior (38%).

Pero lo más importante a nuestro juicio es que según esos mismos datos en la parte anterior existía afectación en un 15%, en las paredes laterales un 28% mientras que en la parte posterior, la que está más cercana al recto aparecía la EPE en un llamativo 56% de los casos. (Figura 2)



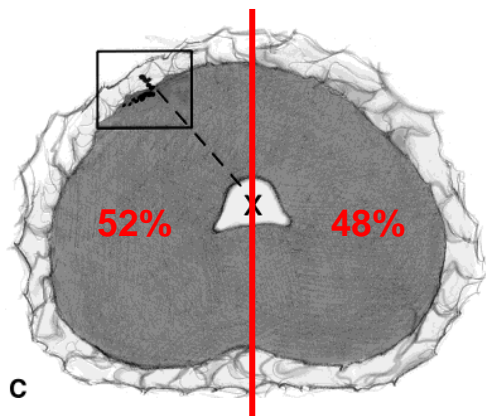


Figura 1.

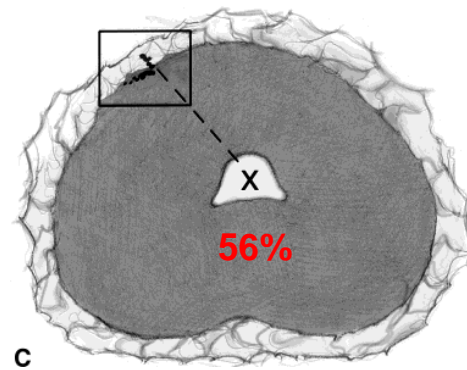


Figura 2.

Todo esto tiene sentido si tenemos en cuenta que el 70% de los carcinoma se originan en la parte periférica que está en buena parte en posición posterior, el 25-30% en la zona de transición y sólo el 5% en la zona central de la próstata.

Con todos estos datos ya no nos parecía razonable el escoger como CTV los tres milímetros alrededor con el recorte posterior para proteger el recto ya que en esa zona es donde mayor probabilidad de EPE podemos encontrar.

De una manera experimental, iniciamos entonces una nueva delimitación del CTV en nuestros pacientes en los que delimitábamos la próstata más tres milímetros alrededor en todas las direcciones y excluíamos la pared rectal cuando el aumento de tres milímetros extendía el CTV hasta incluirla.

El argumento que utilizamos es que la próstata está recubierta por una cápsula y esa cápsula está separada del recto por la aponeurosis de Denonvilliers, que es la prolongación fibrosa del fondo de saco de Douglas. Las características de esta

aponeurosis hace que sea difícilmente penetrable por la enfermedad tumoral, por lo que es difícil que los tumores prostáticos infiltren el recto.

Para demostrar que lo indicado anteriormente era factible y analizar con cuidado sus implicaciones nos planteamos este trabajo con la siguiente hipótesis.

# Capítulo 2:

## Hipótesis

## 2. HIPÓTESIS.

Los CTVs propuestos por la literatura no responden a las recomendaciones de la ICRU, que define el CTV como el volumen de tejido que contiene el GTV (volumen tumoral macroscópico) demostrable y la enfermedad maligna subclínica. De acuerdo con los datos bibliográficos y los de nuestros pacientes de Braquiterapia prostática el CTV más adecuado podría ser tres milímetros alrededor de la próstata excluyendo solamente la pared del recto.

# **Capítulo 3:**

## **Objetivos**

### 3. OBJETIVOS.

- a) Determinar si el CTV = contorno prostático, recomendado por la Asociación Americana de Braquiterapia es adecuado, a la luz de los conocimientos sobre la enfermedad extraprostática.
- b) Determinar si el CTV = contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior, que proponía la ESTRO, es insuficiente, ya que el mayor porcentaje de enfermedad extraprostática está localizado en dicha parte posterior.
- c) Determinar si el CTV = contorno prostático más tres milímetros alrededor en todas las direcciones, que proponía la ESTRO, es excesivo, al irradiar parte de la mucosa rectal.
- d) Determinar la proporción de implantes teóricamente inadecuados según la probabilidad de extensión extraprostática en una serie consecutiva de pacientes sometidos en nuestro servicio a braquiterapia por un carcinoma de próstata.
- e) Comparar las diferencias dosimétricas y volumétricas del implante original en función de los criterios utilizados para delimitar el CTV.
- f) Comprobar que es factible un implante aplicado a CTV = contorno prostático más tres milímetros excluyendo la pared rectal, respetando los criterios de restricción de dosis a órganos de riesgo.

# **Capítulo 4:**

## **Material y método**

#### 4. MATERIAL Y MÉTODO.

Para la consecución de los objetivos que nos hemos propuesto en esta tesis, hemos analizado un total de 98 pacientes consecutivos, los cuales se diagnosticaron de Adenocarcinoma de próstata y fueron tratados con braquiterapia con semillas en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Canarias entre Febrero de 2005 y Diciembre de 2006. El CTV delineado para esos pacientes era la próstata, sin margen adicional, puesto que ése era el criterio y la política del Servicio en esos momentos.

El sistema de planificación utilizado fue el VARISEED 7.2. Las fuentes empleadas son semillas de Iodo<sup>125</sup>, RAPID STRAND 6711, AKR: 0.525U. El ecógrafo es Falcon modelo B-K con una sonda: B-K 8658T (7.5 MHz).

Hemos ampliado el CTV con tres milímetros alrededor de la próstata excluyendo la pared rectal, analizando la dosimetría para ese nuevo CTV si mantenemos el implante original.

Se ha calculado la posibilidad de extensión extraprostática de acuerdo con las características clínicas de la enfermedad, para lo cual se han utilizado las Tablas de Partin del 2001.

Posteriormente, hemos creado una nueva planificación para ese CTV ampliado para comprobar que realmente es factible el implante y que se cumplen los criterios de restricción.



## 4.1 PACIENTES.

### 4.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS.

La edad media de los pacientes escogidos es de 68.79 años, con una desviación estándar de 6.60 y una mediana de 69. El límite superior del rango es de 79 y el límite inferior de 48.

En la distribución que podemos ver en la figura 1, observamos que el mayor número de implantes se realizaron en un rango de edad que oscila entre los 65 y 69 años y tan solo dos tratamientos se llevaron a cabo en pacientes menores a los 55 años.

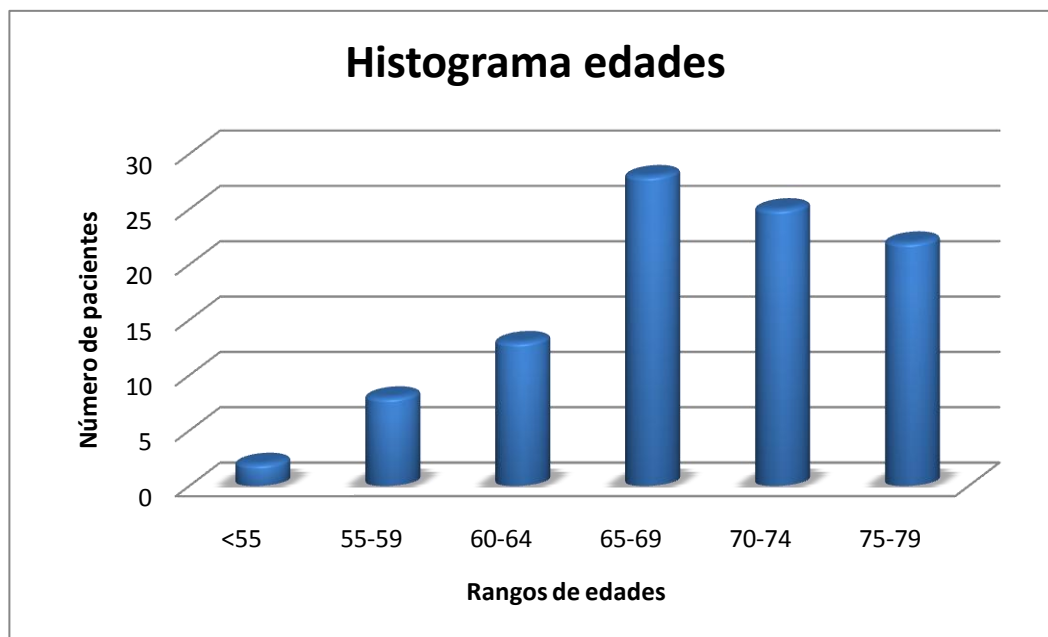


Figura1.

La edad media de los pacientes implantados, parece una edad avanzada, pero hay que recordar que el cáncer de próstata se presenta en edades avanzadas; de hecho, el dato coincide con la edad media a la que se diagnostica el cáncer de próstata en Canarias, los 68 años (3).

#### 4.1.2 DATOS ONCOLÓGICOS.

La braquiterapia como tratamiento radical para el cáncer de próstata encuentra su máxima eficacia en pacientes con enfermedad limitada a su lugar de origen y, por tanto, de bajo riesgo. De ahí que los datos de determinación del PSA sean bajos ya que hemos incluido un subgrupo seleccionado de pacientes.

- NIVELES SÉRICOS DE PSA

Naturalmente, la determinación del PSA, sirvió para diagnosticar y categorizar la mayor parte de los cánceres de próstata de esta serie de pacientes. El nivel sérico de PSA inicial de los pacientes, el PSA del diagnóstico, presenta una media de  $6.30 \pm 2.46$ . El valor más elevado del PSA es de 16.7 ng/ml y el menor de 1.62 ng/ml.

EL valor medio de la puntuación de Gleason fue de 5.75 con una desviación estándar de 0.69. La mayor parte de nuestros pacientes, un total de 77, presentan una puntuación de Gleason de 6 (3 + 3).

En la Tabla 1 podemos observar la relación PSA/Puntuación Gleason. La mayoría de los pacientes están encuadrados en valores de PSA que oscilan entre 4 y 9 ng/ml y en una puntuación de Gleason de 6. En general, nuestros urólogos realizan biopsias prostáticas cuando el PSA es mayor de 4 ng/ml, aunque también realizan algunas en las que el PSA que presenta el paciente es menor de dicha cifra y eso puede ser debido a que en la exploración física, en el tacto rectal palpan un nódulo prostático. En la siguiente tabla podemos observar que hay seis pacientes registrados en dicho grupo.

PSA (ng/ml) GLEASON	PSA (ng/ml)						TOTAL
	<4	4-5,9	6-7,9	8-10	>10	N.C.	
<6	2	7	5	1	0	0	15
6	4	24	24	12	11	2	77
>6	0	0	3	1	0	0	4
TOTAL	6	31	32	14	11	2	98

Tabla 1.

- VOLUMEN PROSTÁTICO.

Para poder realizar el implante, la próstata de los pacientes debe cumplir unas condiciones de volumen.

El volumen prostático mayor de 50cc, se ha relacionado a veces con la presencia de toxicidad urinaria. Sin embargo, series procedentes de instituciones de prestigio han mostrado que el implante en próstatas de gran volumen no se asocia necesariamente con un aumento de la toxicidad (85) (86) (87) (88) (89) (90).

Además las próstatas con una volumetría mayor de 50cc presentan una mayor dificultad a la hora de la planificación y ejecución del implante, ya que suele ir ligado a la interferencia del arco púbico. Dicha interferencia del arco púbico se produce cuando la ventana ósea que permite el paso de las agujas del implante es demasiado pequeña o estrecha, lo que provoca una deficiente distribución de dosis.

En el siguiente histograma (figura 2) podemos observar la distribución del volumen prostático del grupo de pacientes incluidos en este estudio.

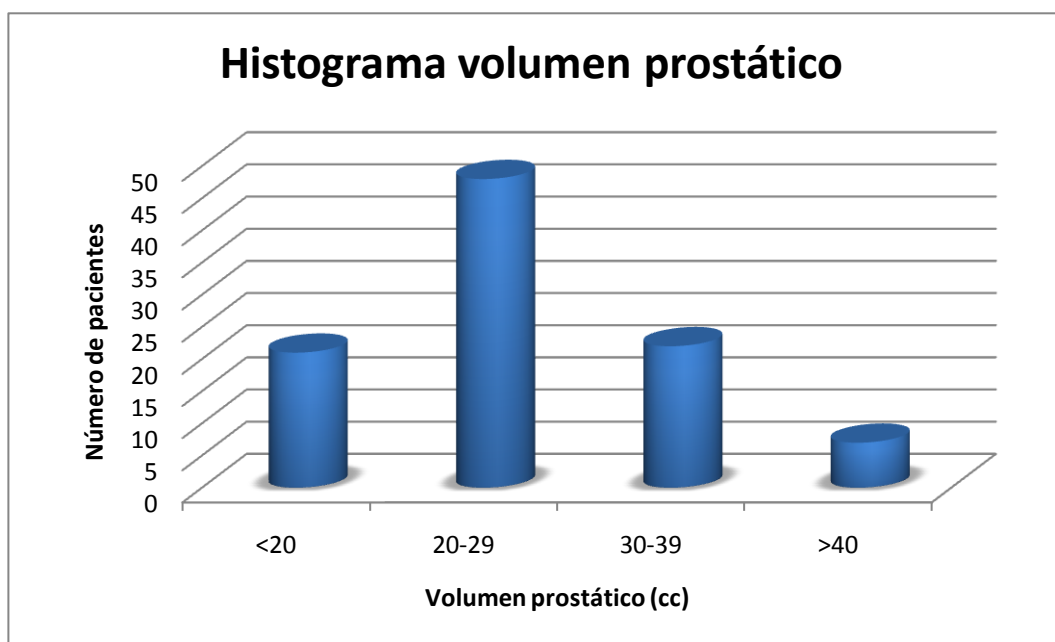


Figura 2.

La mayoría de los pacientes se encuentran encuadrados en un rango que oscila entre 20 y 40 cc, rango ideal para poder realizar un implante sin complicaciones y con buenos resultados dosimétricos.

## 4.2 DATOS DEL IMPLANTE.

### 4.2.1 NÚMERO DE SEMILLAS.

Si nos detenemos en el número de semillas, podemos observar que la media es de 62.05, con una desviación estandar de 17.21. El límite inferior del rango es de 24 y el superior de 106.

En la distribución reflejada en la figura 3, observamos que el número de semillas utilizadas con mayor frecuencia oscila entre 40 y 80, siendo muy pocos los casos en los que se utilizan menos de 40 y más de 80.

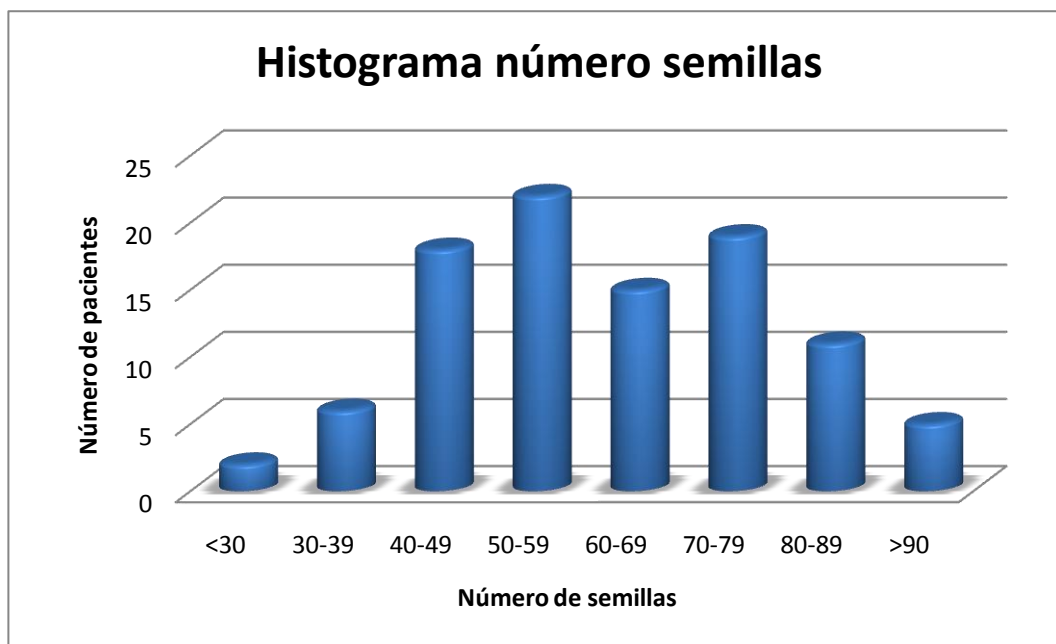


Figura 3.

Si relacionamos el volumen prostático con el número de semillas utilizadas, observamos que a medida que aumenta el volumen aumenta también el número de

semillas utilizadas como queda reflejado en la gráfica de regresión de la figura 4, cuyo coeficiente de correlación es de 0.7543 y la pendiente de 1.4350

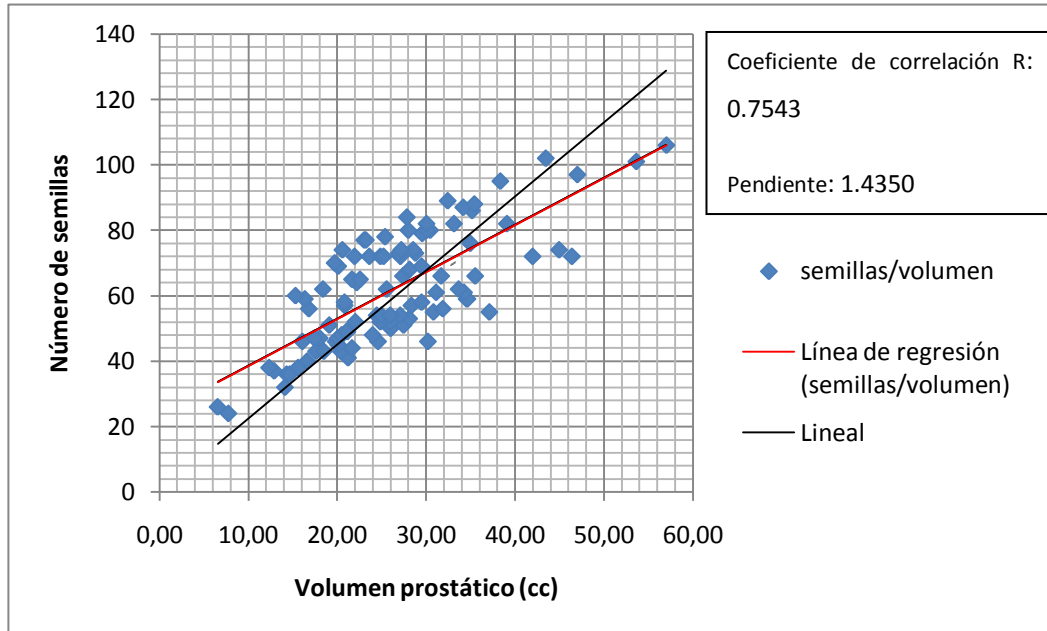


Figura 4.

#### 4.2.2 DATOS DOSIMÉTRICOS DEL CTV.

En este apartado nos centraremos en tres valores importantes descritos en el apartado 1.4.3 de la introducción:  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  y  $D_{90}$ .

En la figura 5 vemos la distribución del  $V_{100}$ . Como premisa fundamental en los implantes de nuestros pacientes debemos cumplir en cada uno de ellos que el  $V_{100}$  sea mayor del 95%. Observamos que la mayoría de los implantes realizados cumplen dicha premisa, existiendo tan solo cuatro pacientes que presenta el  $V_{100}$  menor del 94%.

La media es de 96.53% con una desviación estándar de 1.74. EL rango oscila entre 87.23 y 99.98.

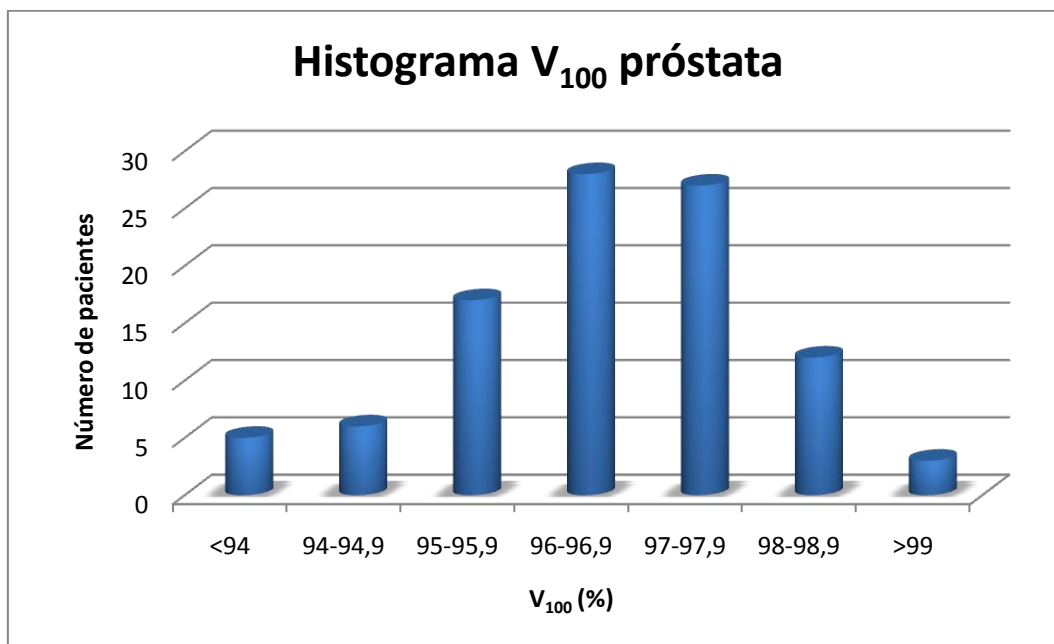


Figura 5.

En cuanto al  $V_{150}$ , en el siguiente histograma reflejado en la figura 6, observamos que en la mayor parte de los pacientes varía entre el 50 y el 70%, y tan solo 11 de ellos presentan un  $V_{150}$  mayor del 70%. Esto se debe a que en el momento en el que se realizó la planificación y el implante de estos pacientes, en el Servicio no estaba establecido como premisa el cumplimiento del  $V_{150} \leq 50\%$ . Esta recomendación se incluyó en el año 2007.

La media es de 58.70, con una desviación estándar de 8.9. El límite inferior del rango es de 30.8 y el superior de 79.55.

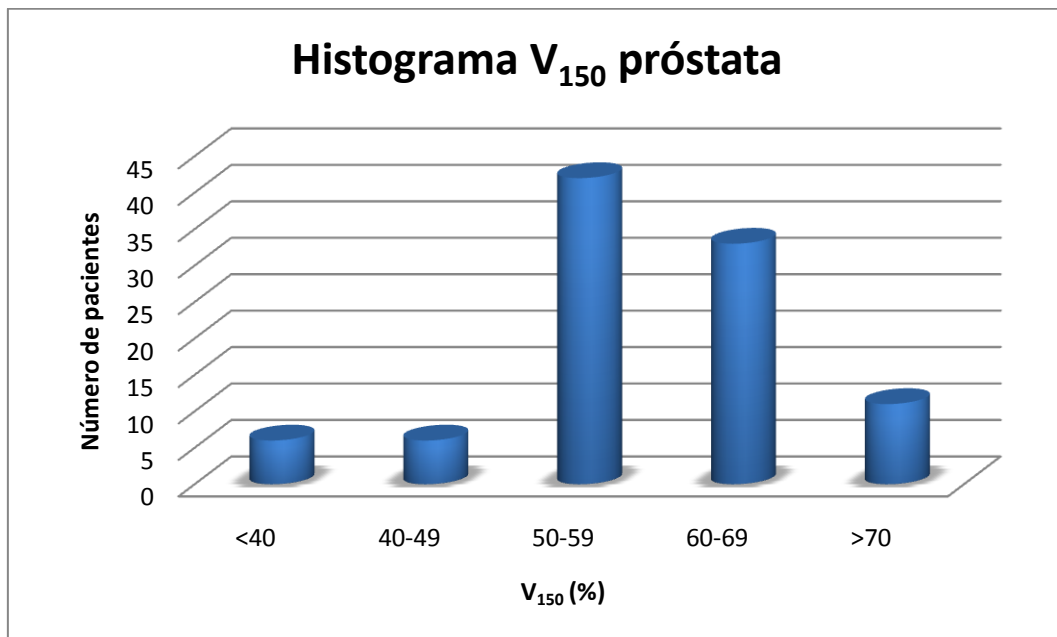


Figura 6.

Los datos de la  $D_{90}$  presentan una media de 165.53 Gy con una desviación estándar de 10.6. El rango varía entre 113.38 y 188.85.

La distribución, la podemos observar en la figura 7, que pone de manifiesto que en un número elevado de pacientes, un total de 52, la  $D_{90}$  oscila entre 160 y 169 Gy, por lo que se cumple la premisa de la  $D_{90} > 145$  Gy.



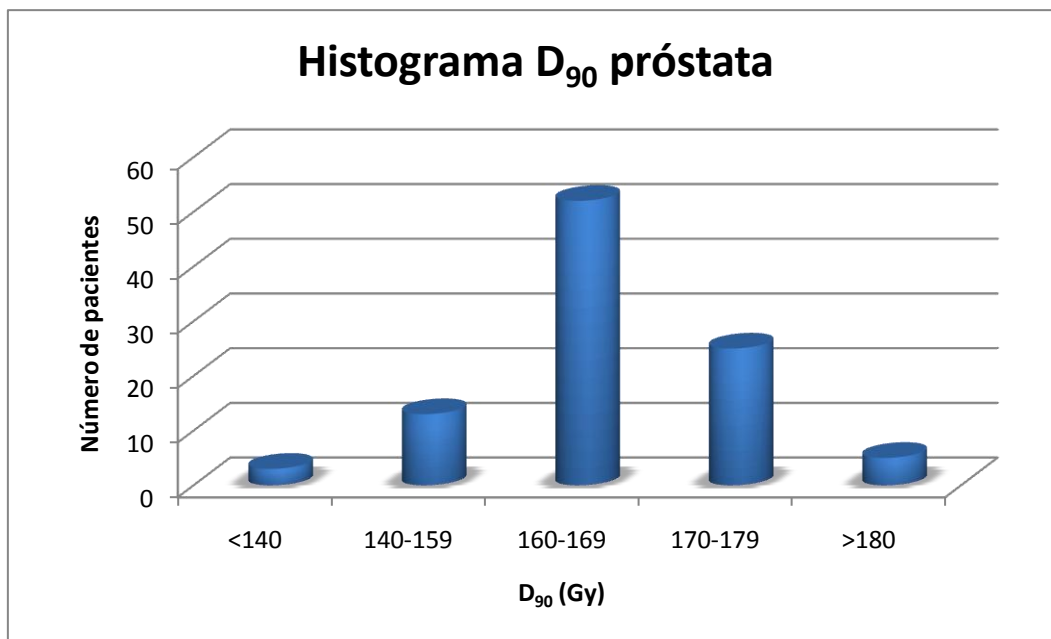


Figura 7.

#### 4.2.3 DATOS DOSIMÉTRICOS DE ÓRGANOS DE RIESGO.

En este apartado, vamos a diferenciar los datos de la uretra y los datos del recto.

En cuanto a la uretra nos centramos en la  $D_{10}$  y la  $D_{30}$ :

La media de la  $D_{30}$  es de 189.86 Gy con una desviación estándar de 18.64. El límite superior del rango es de 260.17 y el límite inferior es de 134.3.

Como queda reflejado en la figura 8, más de la mitad de los pacientes presentan una  $D_{30}$  que oscila entre 180 y 210 Gy.

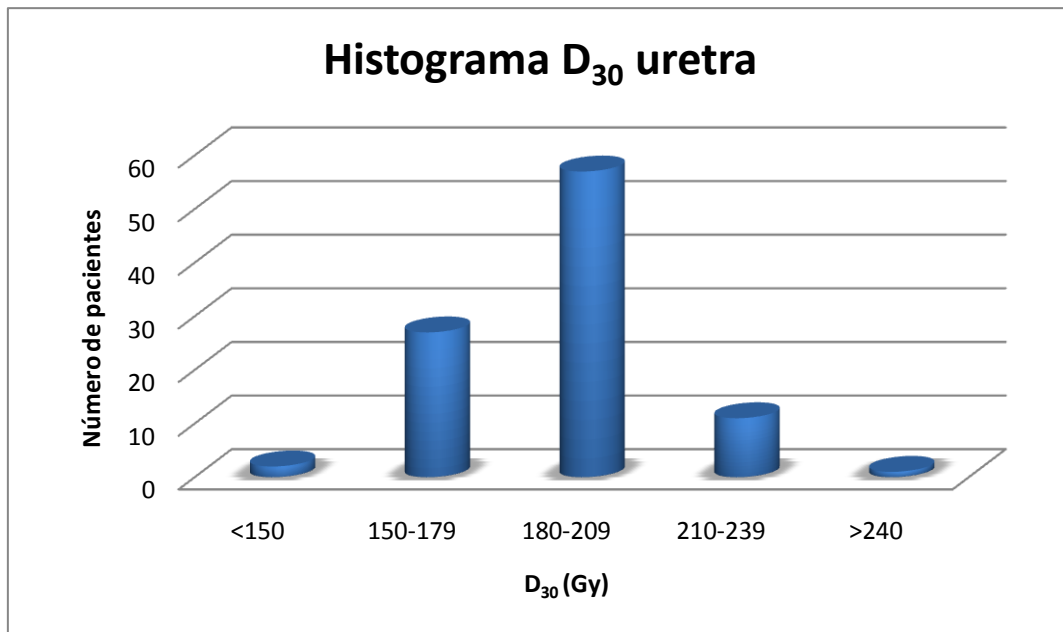


Figura 8.

La  $D_{10}$  de la uretra presenta una media de 200.67 Gy y una desviación estándar de 20.08. El rango oscila entre 139.57 y 272.67. Su distribución la observamos en la siguiente figura 9.

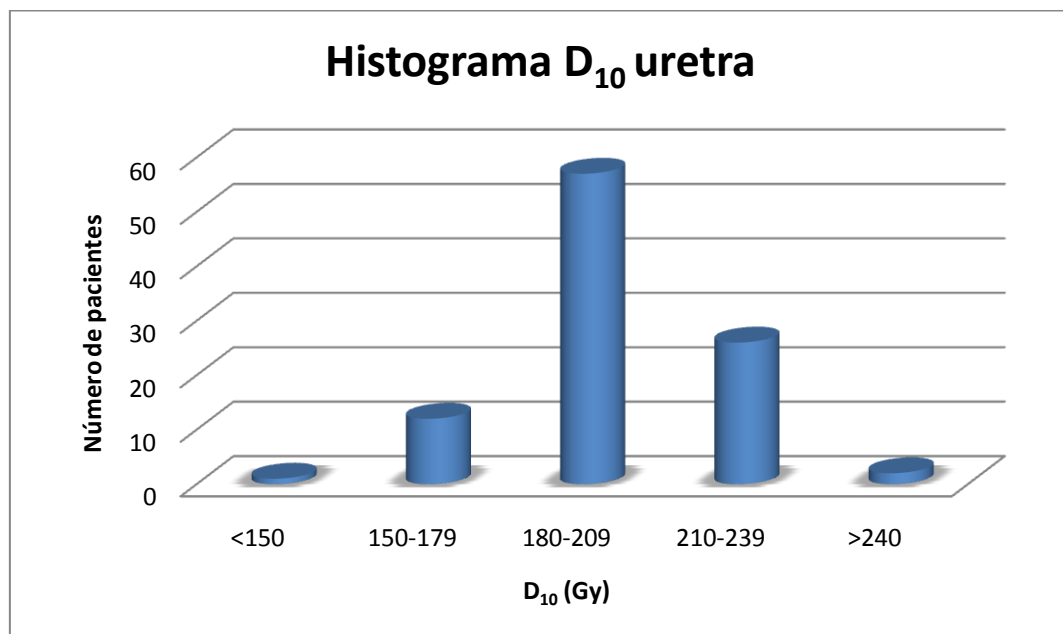
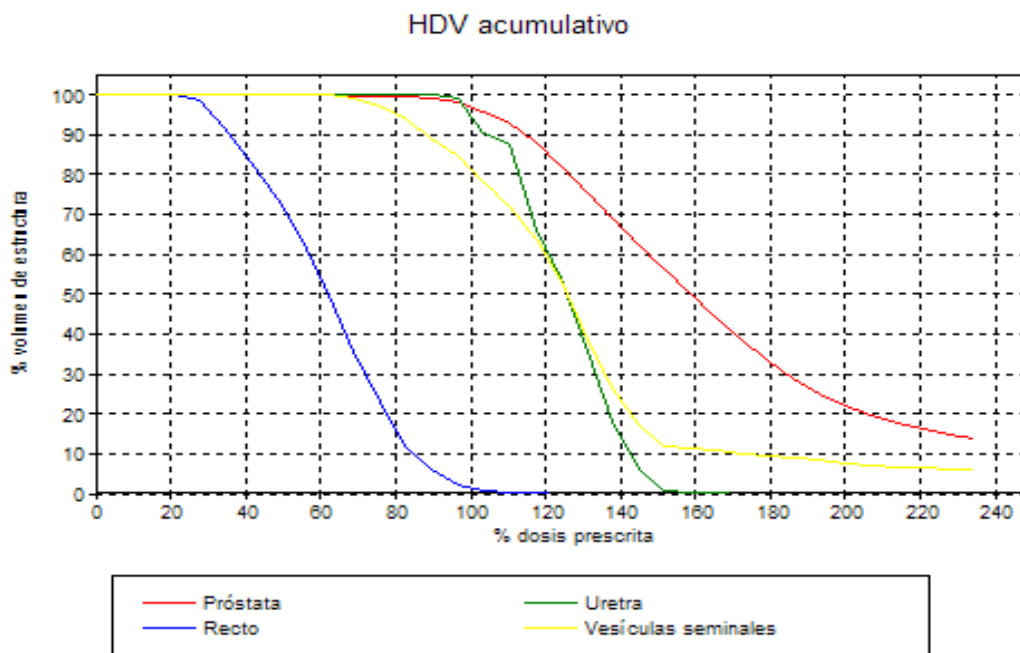


Figura 9.

En lo referente al recto, analizamos dos parámetros, la  $D_{2cc}$  y la  $D_{0.1cc}$ . Dichos parámetros los obtuvimos interpolando los datos en cada paciente, mediante un cálculo con la página de Excel (figura 10), ya que no aparecían reflejados como tal en el histograma dosis volumen del implante de cada paciente.



HDV acumulativo									
Dosis		Próstata		Uretra		Recto		Vesículas seminales	
Gy	%	cc	%	cc	%	cc	%	cc	%
0,00	0,00	27,09	100,00	0,23	100,00	3,35	100,00	2,60	100,00
10,00	6,90	27,09	100,00	0,23	100,00	3,35	100,00	2,60	100,00
20,00	13,79	27,09	100,00	0,23	100,00	3,35	100,00	2,60	100,00
30,00	20,69	27,09	100,00	0,23	100,00	3,35	100,00	2,60	100,00
40,00	27,59	27,09	100,00	0,23	100,00	3,31	98,81	2,60	100,00
50,00	34,48	27,09	100,00	0,23	100,00	3,08	91,96	2,60	100,00
60,00	41,38	27,09	100,00	0,23	100,00	2,79	83,23	2,60	100,00
70,00	48,28	27,09	100,00	0,23	100,00	2,48	73,92	2,60	100,00

HDV acumulativo									
Dosis		Próstata		Uretra		Recto		Vesículas seminales	
Gy	%	cc	%	cc	%	cc	%	cc	%
80,00	25,17	27,09	100,00	0,23	100,00	2,14	63,79	2,60	100,00
90,00	32,07	27,08	99,97	0,23	100,00	1,66	49,60	2,59	99,93
100,00	38,97	27,04	99,83	0,23	100,00	1,19	36,56	2,57	99,17
110,00	45,86	27,01	99,71	0,23	100,00	0,77	22,93	2,52	97,04
120,00	52,76	26,95	99,50	0,23	100,00	0,32	11,65	2,43	93,70
130,00	59,65	26,83	99,05	0,23	100,00	0,20	6,07	2,31	88,98
140,00	66,55	26,57	98,07	0,23	99,12	0,07	2,22	2,19	84,39
150,00	73,45	25,97	95,85	0,21	90,51	0,03	0,88	2,03	78,22
160,00	80,34	25,15	92,84	0,20	87,45	0,00	0,13	1,87	72,02
170,00	87,24	23,77	87,76	0,15	65,99	0,00	0,08	1,66	63,98
180,00	94,14	22,21	81,97	0,13	54,28	0,00	0,04	1,38	53,33
190,00	101,03	20,45	75,51	0,08	35,49	0,00	0,00	1,00	38,50
200,00	107,93	18,72	69,12	0,04	18,12	0,00	0,00	0,69	26,67
210,00	114,83	16,94	62,52	0,01	5,97	0,00	0,00	0,45	17,43
220,00	121,72	15,25	56,30	0,00	0,96	0,00	0,00	0,31	12,00
230,00	128,62	13,64	50,33	0,00	0,09	0,00	0,00	0,30	11,54
240,00	135,52	12,00	44,30	0,00	0,09	0,00	0,00	0,28	10,96
250,00	142,41	10,42	38,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,26	10,06
260,00	149,31	9,03	33,32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25	9,67
270,00	156,21	7,79	28,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	9,02
280,00	163,10	6,78	25,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	8,29
290,00	170,00	6,02	22,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	7,63
300,00	176,90	5,32	19,65	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	7,23
310,00	183,79	4,76	17,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	6,86
320,00	190,69	4,34	16,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	6,59
330,00	197,59	4,03	14,87	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	6,31
340,00	204,48	3,74	13,81	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	5,92

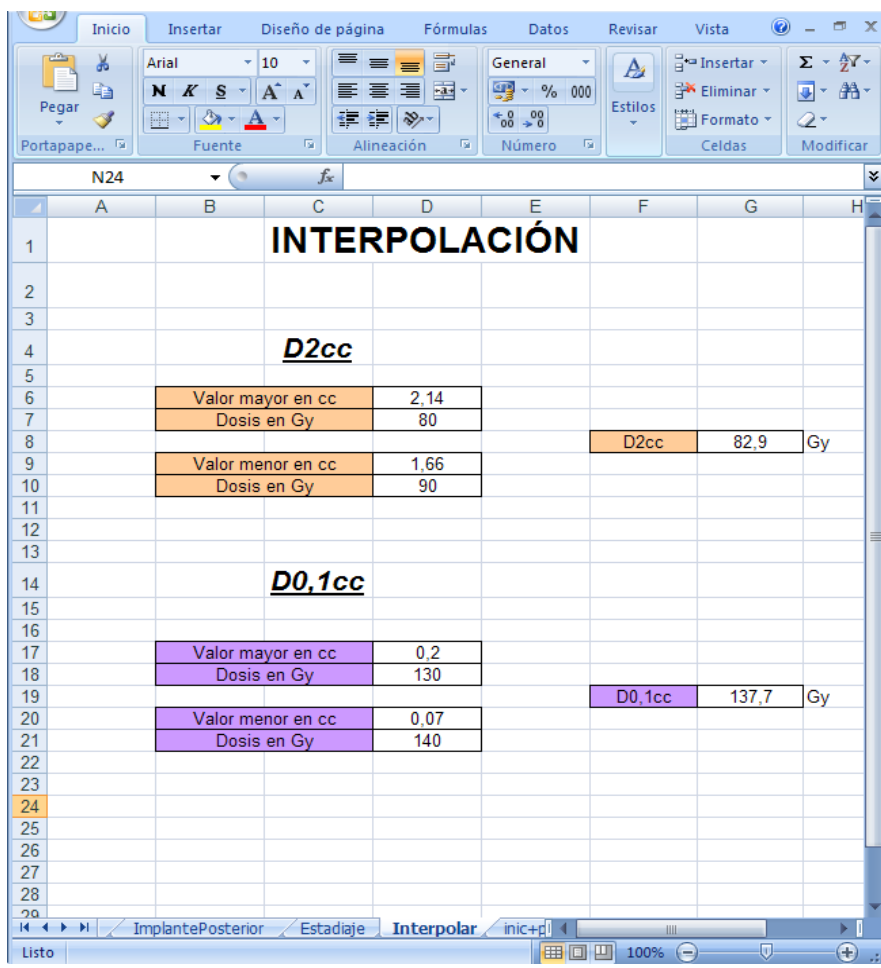


Figura 10.

La distribución de la  $D_{2cc}$  la podemos observar en el siguiente histograma (figura 11). La media de dichos valores es de 86.11 Gy, con una desviación estándar de 20.09. El rango oscila entre 38.8 y 148.4.

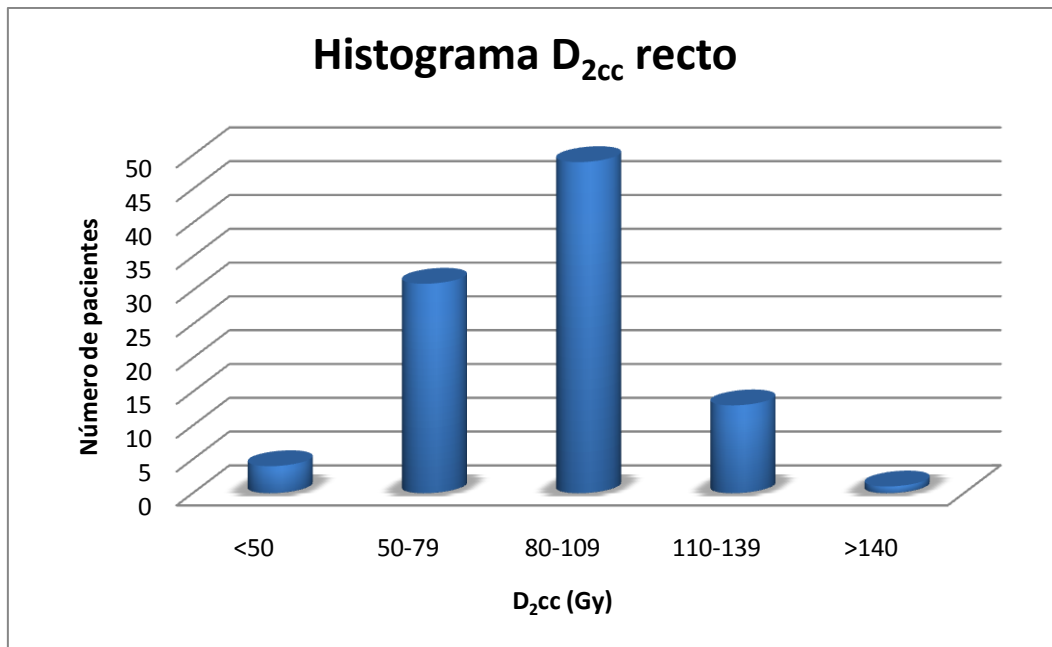


Figura 11.

Observamos que la mayor parte de los pacientes, más de la mitad, están encuadrados en el rango de 80 y 110 Gy, y además todos cumplen la premisa que tenemos puesta para los órganos de riesgo  $D_{2cc} \leq 145$  Gy.

Deteniéndonos ahora en la  $D_{0,1cc}$  (Figura 12), vemos que tan solo cinco pacientes superan el límite impuesto por nosotros para dosis limitante en órganos de riesgo,  $D_{0,1cc} < 200$  Gy. La media es de  $146.17 \pm 28.96$  y el rango de los valores se mueve entre 89.6 y 236.8.

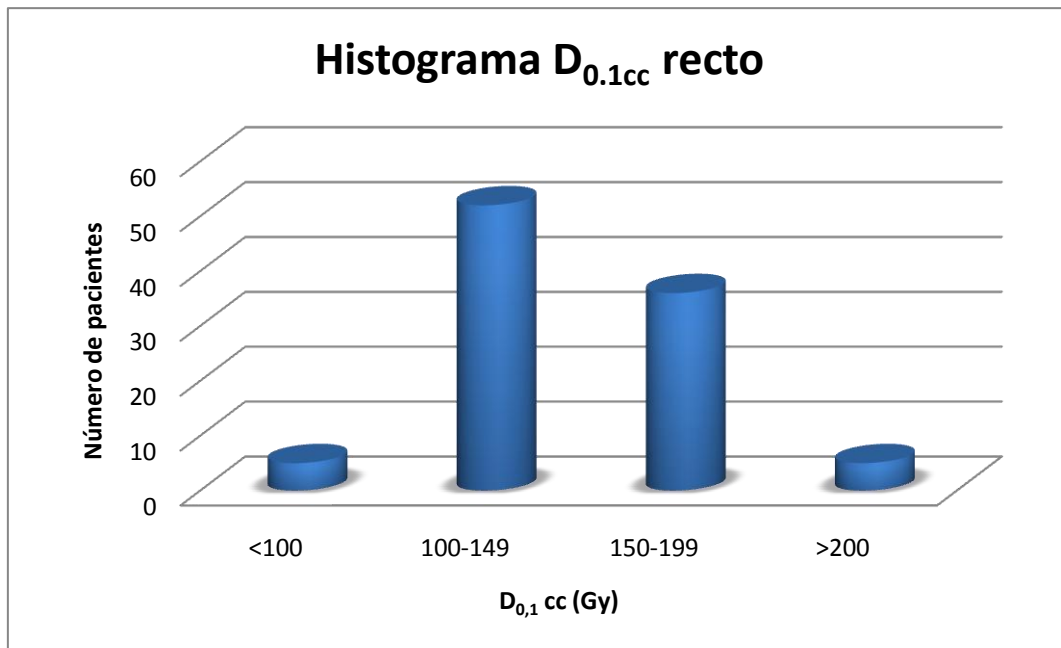


Figura 12.

### 4.3 MÉTODO.

#### 4.3.1 RIESGO DE ENFERMEDAD EXTRAPROSTÁTICA (TABLAS DE PARTIN).

En cada uno de los 98 pacientes hemos calculado mediante las Tablas de Partin 2001 el riesgo de enfermedad extraprostática que presentan.

#### 4.3.2 CONTORNEO DEL NUEVO CTV.

En un siguiente paso, hemos calculado los datos dosimétricos que obtendríamos manteniendo el implante original que llevan nuestros pacientes para el nuevo CTV que hemos planteado (el contorno prostático más los tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal) y para los órganos de riesgo.

### 4.3.3 PLANIFICACIÓN AL EFECTO.

Posteriormente hemos realizado una nueva planificación para cada paciente en la que el CTV es contorno prostático más tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal, intentando cumplir las premisas dosimétricas para CTV y órganos de riesgo que propone la ESTRO (83), obteniendo los datos dosimétricos de CTV y órganos de riesgo para esta nueva planificación.

### 4.3.4 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos estos datos se incluyeron en una Base de Datos Excel. Habida cuenta que se preveían estadísticas sencillas, se han utilizado las funciones estadísticas del Excel/07.

Dicha base de datos consta de dos hojas Excel, una que incluye los datos dosimétricos y otra que incluye los datos demográficos y de estadiaje. En ambas hojas, en las filas están numerados los pacientes del 1 al 98 y las columnas se relacionan a continuación:

- HOJA 1: Estadiaje
  - Número de caso.
  - Edad.
  - PSA inicial.
  - Puntuación de Gleason.
  - Gleason.
  - Estadiaje T.
  - Porcentaje de enfermedad extraprostática según las Tablas de Partin 2001.

- HOJA 2: Datos dosimétricos
  - Número de caso.
  - Datos del implante original:
    - Número de semillas.
    - Volumen de próstata.
    - $V_{150}$  próstata.
    - $V_{100}$  próstata.
    - $D_{90}$  próstata.
    - Volumen de uretra.
    - $D_{30}$  uretra.
    - $D_{10}$  uretra.
    - Volumen de recto.
    - $D_{2cc}$  recto.
    - $D_{0,1cc}$  recto.
  - Datos del nuevo CTV manteniendo el implante original:
    - Volumen de CTV.
    - $V_{150}$  CTV.
    - $V_{100}$  CTV.
    - $D_{90}$  CTV.
    - Volumen de uretra.
    - $D_{30}$  uretra.
    - $D_{10}$  uretra.
    - Volumen de recto.
    - Ajuste de la pared posterior del recto.
    - $D_{2cc}$  recto.
    - $D_{0,1cc}$  recto.
  - Datos de la nueva planificación:
    - Número de semillas.
    - Volumen de próstata.
    - $V_{150}$  próstata.



- $V_{100}$  próstata.
  - $D_{90}$  próstata.
  - Volumen de CTV.
  - $V_{150}$  CTV.
  - $V_{100}$  CTV.
  - $D_{90}$  CTV.
  - Volumen de uretra.
  - $D_{30}$  uretra.
  - $D_{10}$  uretra.
  - Volumen de recto.
  - $D_{2cc}$  recto.
  - $D_{0,1cc}$  recto.
- Diferencias entre el nuevo implante y el implante original con CTV igual a contorno prostático:
- Número de semillas.
  - Volumen de próstata.
  - $V_{150}$  próstata.
  - $V_{100}$  próstata.
  - $D_{90}$  próstata.
  - Volumen de CTV.
  - $V_{150}$  CTV.
  - $V_{100}$  CTV.
  - $D_{90}$  CTV.
  - Volumen de uretra.
  - $D_{30}$  uretra.
  - $D_{10}$  uretra.
  - Volumen de recto.
  - $D_{2cc}$  recto.
  - $D_{0,1cc}$  recto.

- Diferencias entre el nuevo implante y el implante original con el nuevo CTV:
  - $V_{150}$  CTV.
  - $V_{100}$  CTV.
  - $D_{90}$  CTV.

Las diferencias entre las planificaciones se analizaron mediante la t-Student para datos apareados.

# **Capítulo 5:**

# **Resultados**

## 5. RESULTADOS.

### 5.1 PROBABILIDAD DE EXTENSIÓN EXTRAPROSTÁTICA.

Hemos calculado mediante las Tablas de Partin 2001 (75) (76) (77) el riesgo de enfermedad extraprostática que presentan cada uno de nuestros pacientes. Hemos usado la versión de dichas Tablas del año 2001 en vez de la última del 2007, simplemente porque son las que empezamos a usar en un principio.

Así mediante los niveles séricos del PSA, la puntuación de Gleason que presentan en la biopsia y el estadiaje (T) obtenemos el riesgo de enfermedad extraprostática.

El riesgo medio de enfermedad extraprostática es de 28.46% con una desviación estándar (SD) de 10.04. En la siguiente figura podemos ver la distribución de pacientes y riesgo de enfermedad extraprostática (Figura 1). Muy pocos de nuestros pacientes, tan solo diez, presentan un riesgo mayor del 40%.

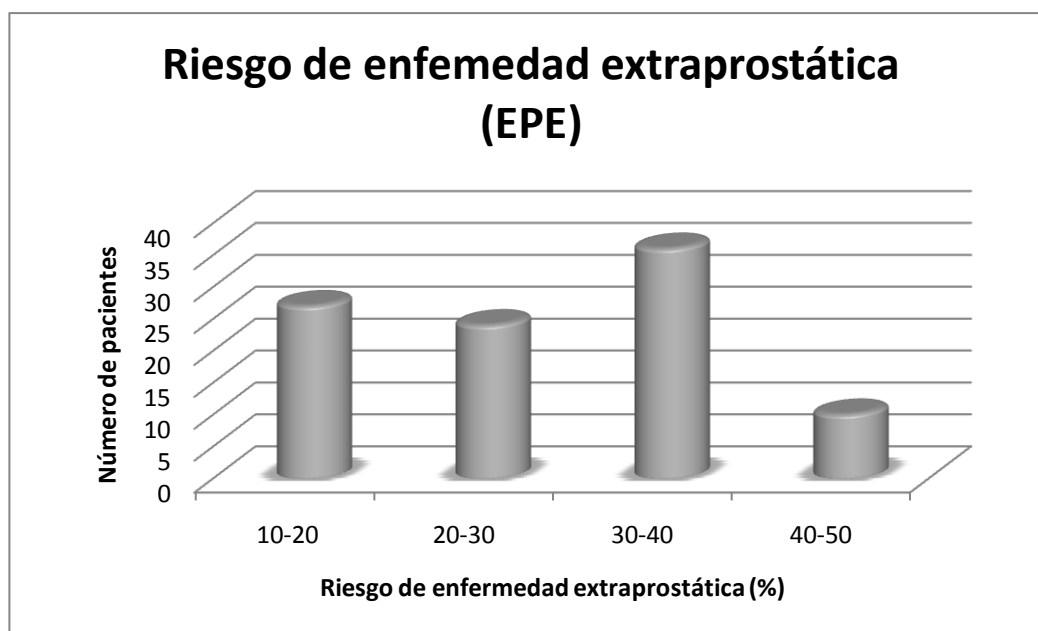


Figura 1.

Para realizar un adecuado estudio del riesgo de enfermedad extraprostática de los pacientes, los analizaremos dividiéndolos en grupos según el porcentaje de riesgo que presentan:

- Pacientes con 10-20% de riesgo de enfermedad extraprostática:

Tenemos encuadrados en este grupo un total de 27 pacientes. De ellos, 22 presentan un estadiaje de T1c y cinco son un T2a (Figura 2).

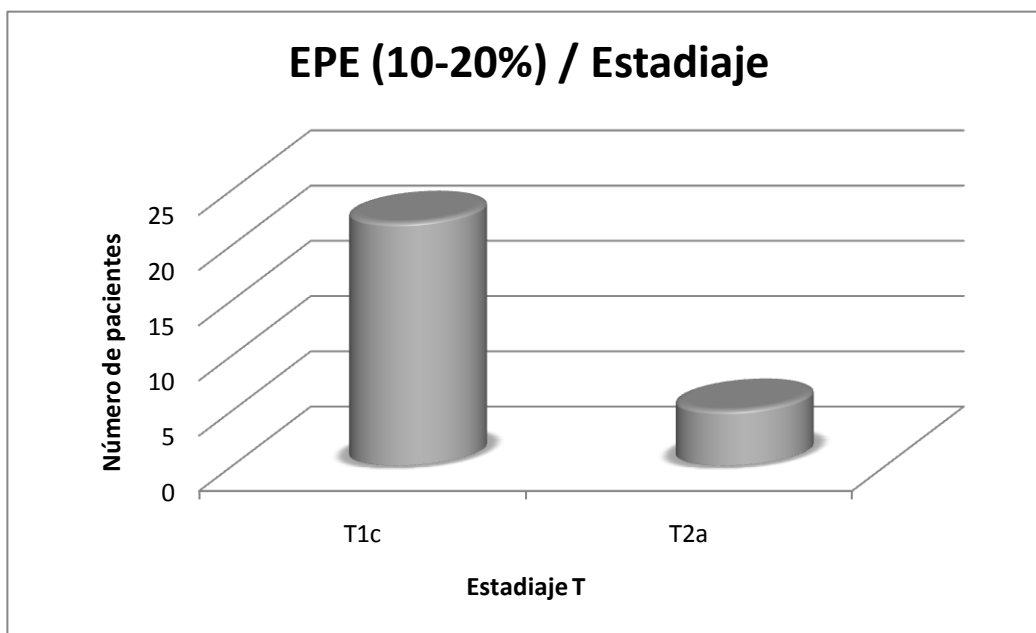


Figura 2.

La media de los niveles séricos de PSA de este grupo de pacientes es de 4.75 ng/ml y su desviación estándar es de 1.25. La distribución podemos observarla en el siguiente histograma (Figura 3).

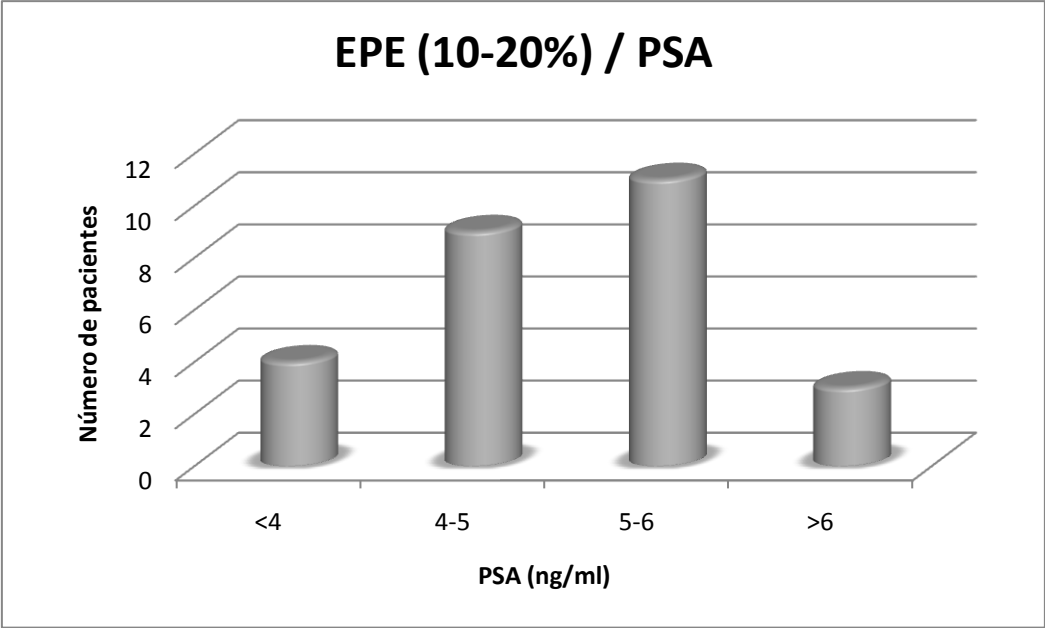


Figura 3.

En cuanto a la puntuación de Gleason podemos comprobar que el 60% de los pacientes de este grupo de riesgo, un total de 16 pacientes, presenta un Gleason 3+3 (Figura 4).

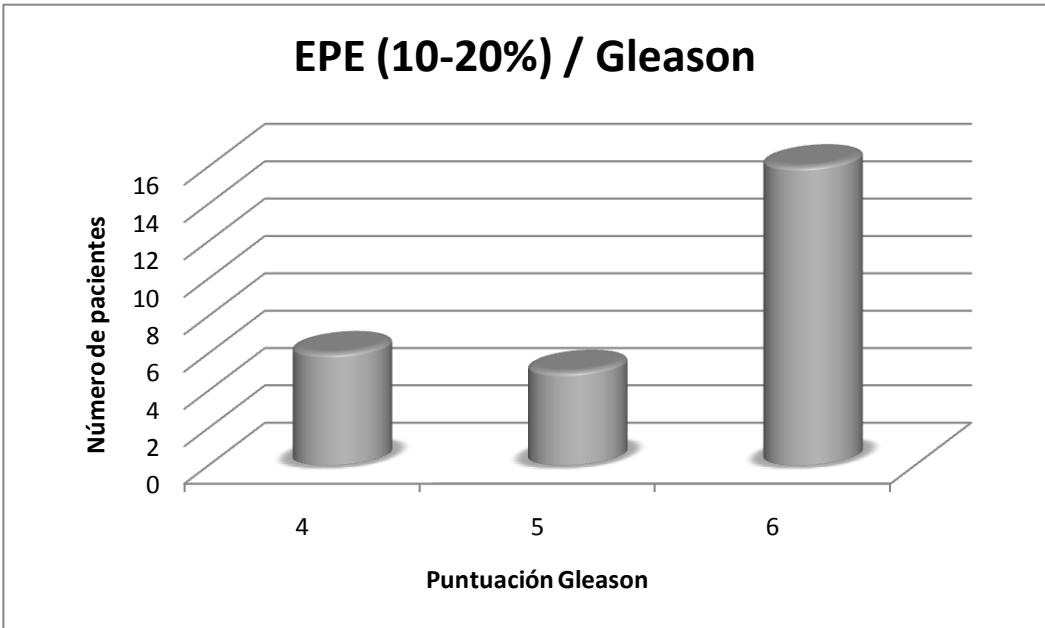


Figura 4.

- Pacientes con 20-30% de riesgo de enfermedad extraprostática:

Dentro de este grupo se encuentran 24 pacientes de los cuales 19 presentan un estadiaje T1c, no existiendo ningún paciente en este grupo estadiado como un T2b (Figura 5).

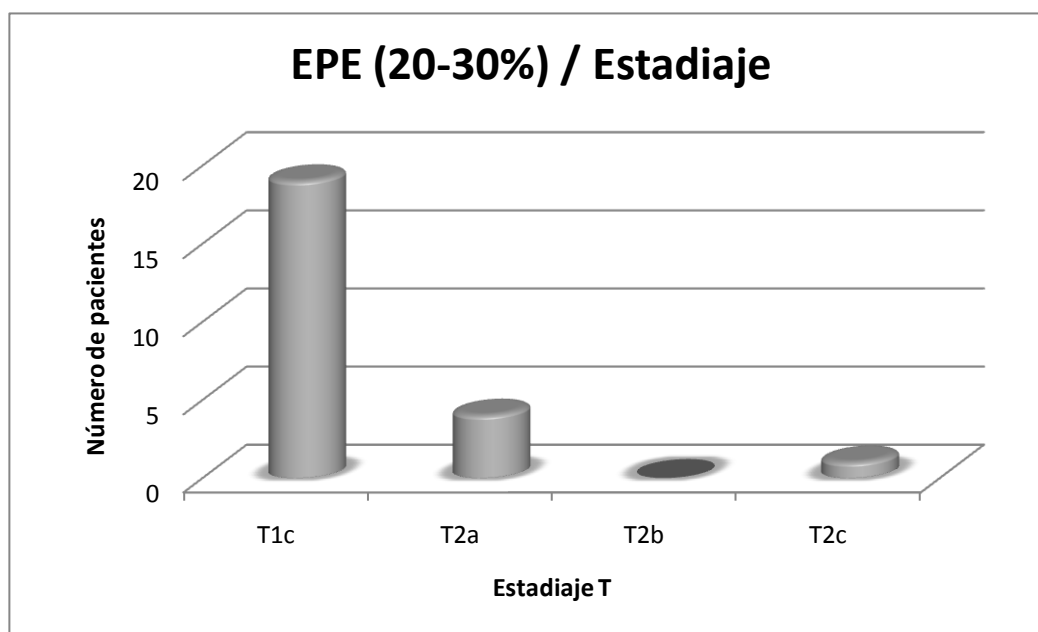


Figura 5.

Fijándonos ahora en los niveles séricos de PSA observamos que la mayoría de los pacientes presentan niveles superiores a 7 ng/ml y al igual que en el grupo anterior la puntuación de Gleason predominante es 6, con un total de 20 pacientes (Figuras 6 y 7, respectivamente). La media de PSA que presentan es de 7.14 ng/ml y una desviación estándar de 1.70.

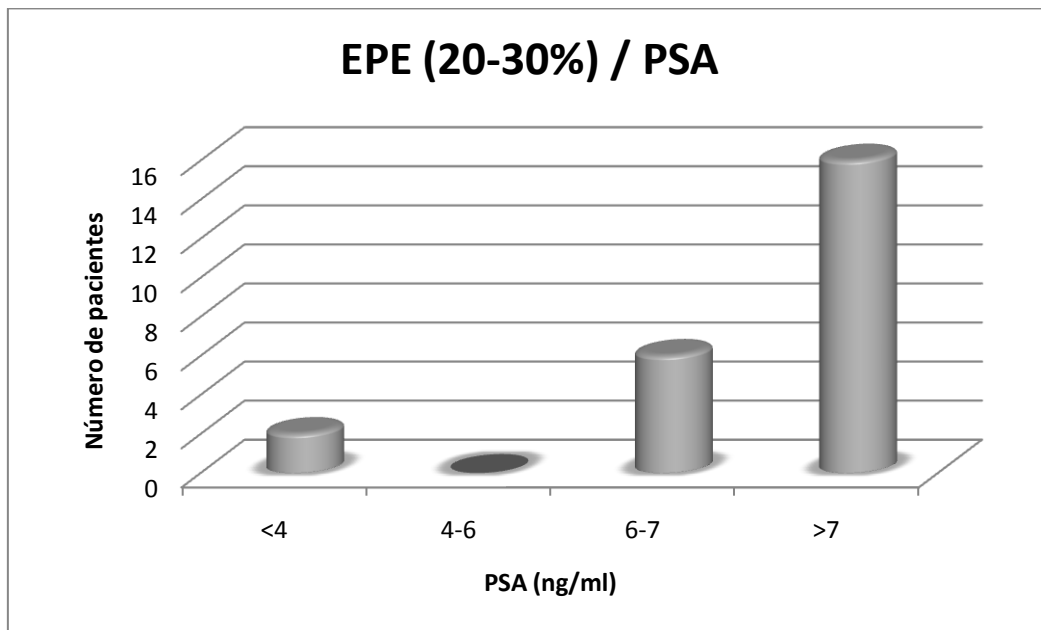


Figura 6.

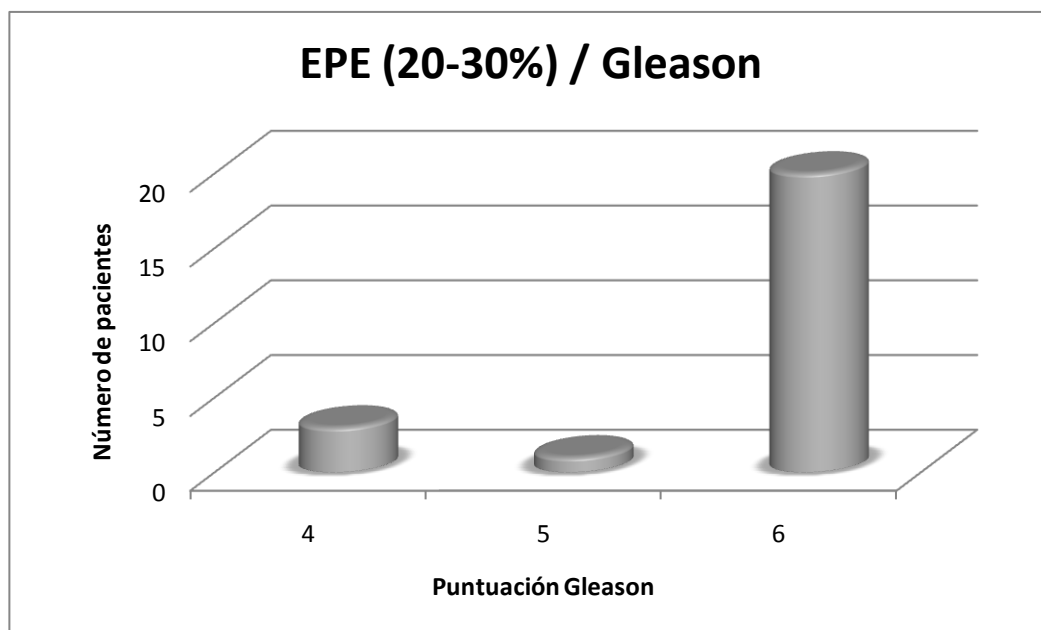


Figura 7.



- Pacientes con 30-40% de riesgo de enfermedad extraprostática:

A este grupo pertenecen 36 de nuestros pacientes. El 66.6% de ellos están estadiados como un T2a, mientras que tan solo ocho pacientes son T1c (Figura 8).

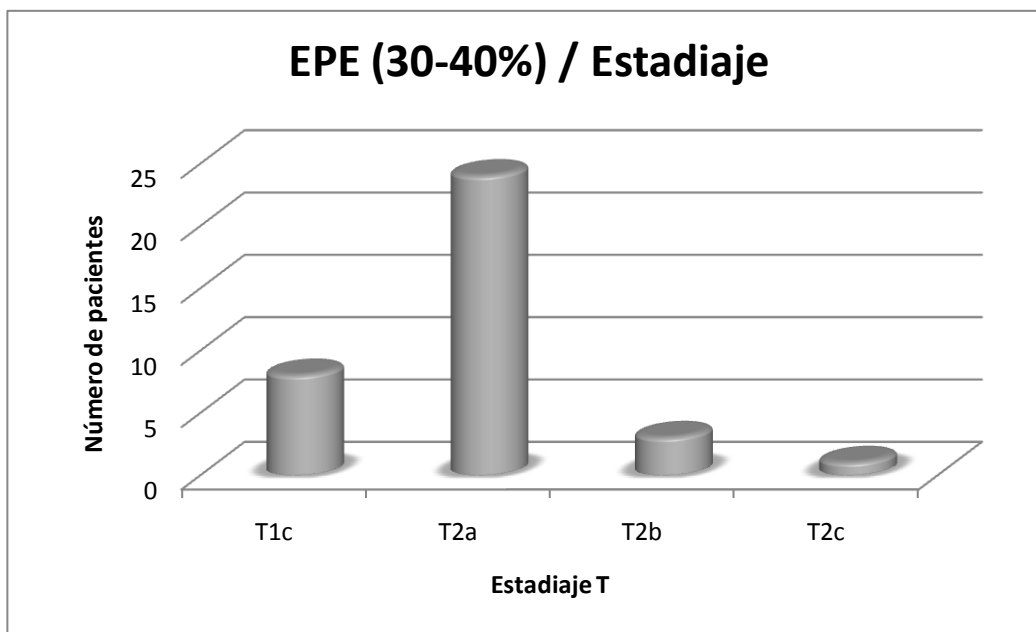


Figura 8.

En el siguiente histograma vemos reflejado la relación existente entre el riesgo de enfermedad extraprostática y los niveles séricos de PSA en este grupo de pacientes. La media de PSA de estos 36 pacientes es de 7.3 ng/ml con una desviación estándar de 2.18. Trece de los pacientes de este grupo presentan un PSA mayor de 8 ng/ml (Figura 9).

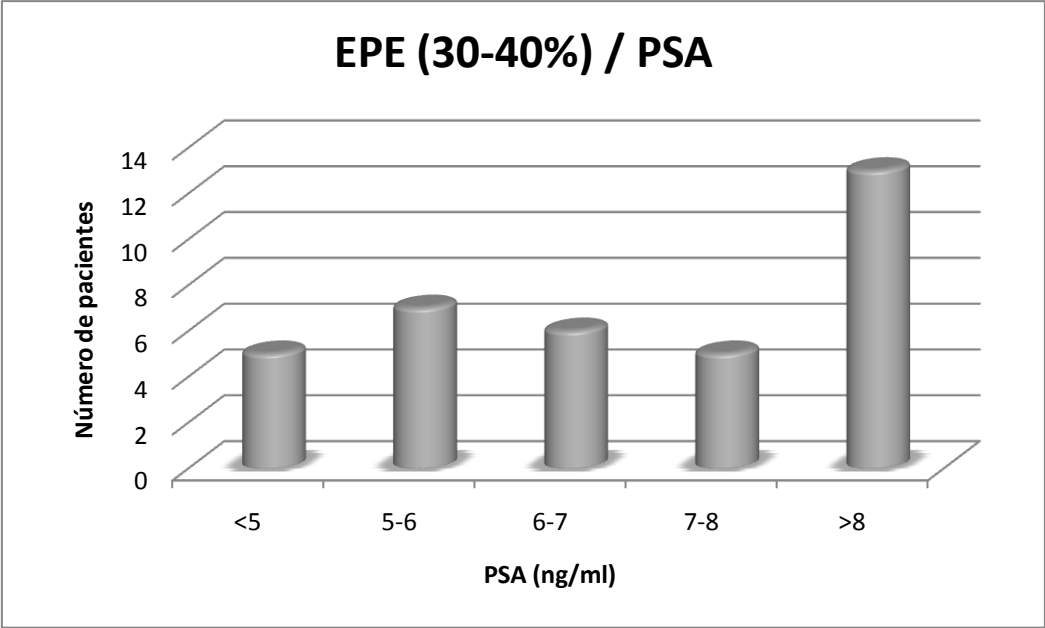


Figura 9.

Al igual que en los otros grupos de riesgo la puntuación Gleason predominante en este grupo de pacientes es el 6, como queda reflejado en el siguiente histograma (Figura 10).

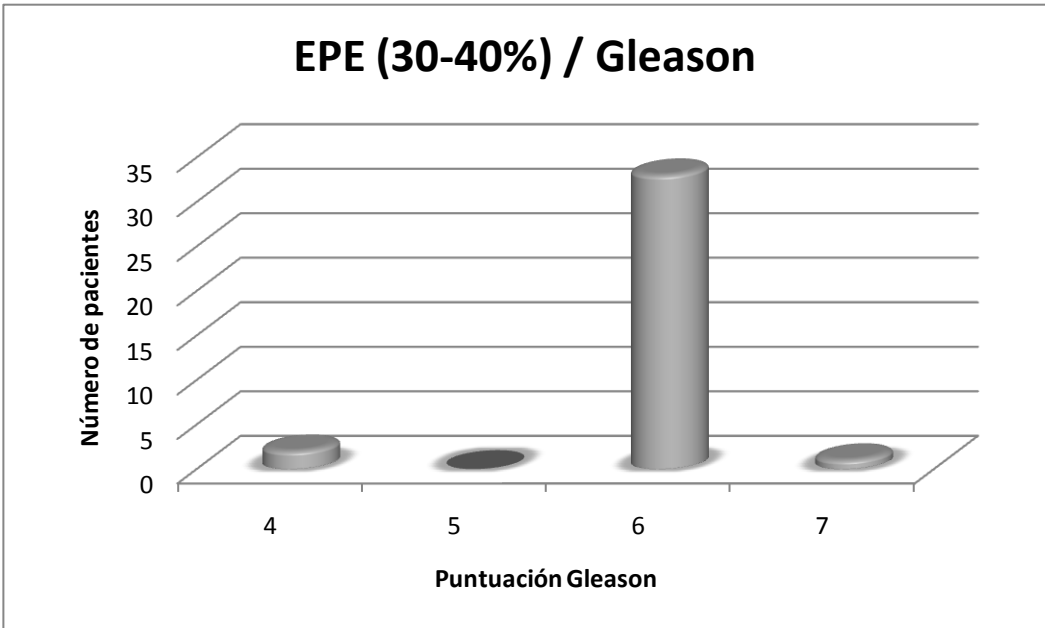


Figura 10.

- Pacientes con 40-50% de riesgo de enfermedad extraprostática:

Sólo 10 de los 98 pacientes están dentro de este grupo de riesgo. Como vemos en la figura 11, la mayoría de los pacientes presentan un estadiaje alto, predominando el estadiaje T2a.

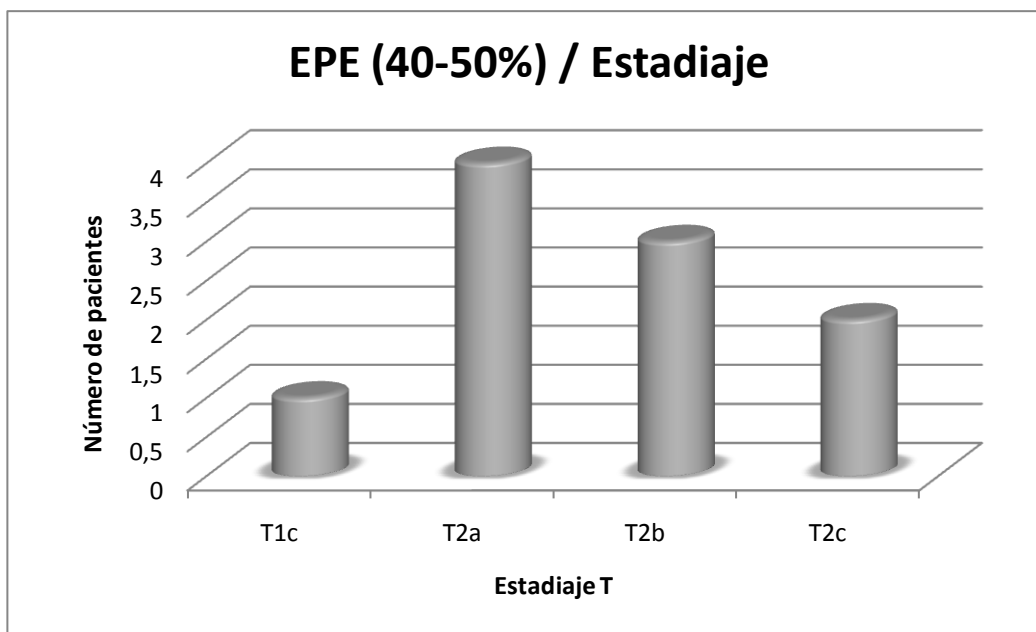


Figura 11.

En cuanto a los niveles de PSA, la mitad de los pacientes de este grupo tiene PSA mayor de 8 ng/ml. La media de estos valores es de 8.18 ng/ml y una desviación estándar de 2.48 (Figura 12)

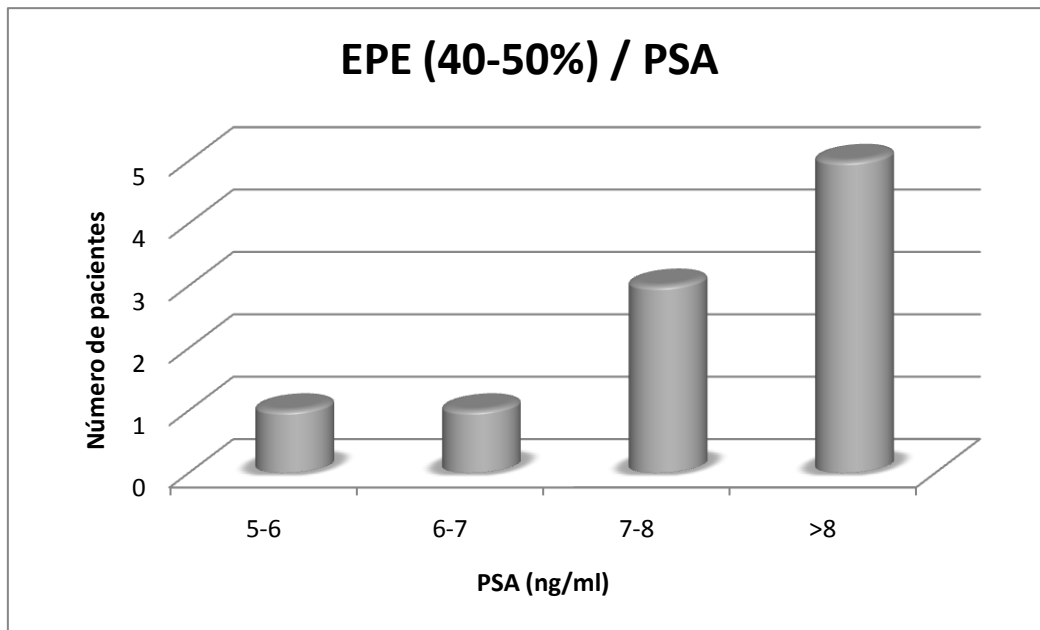


Figura 12.

La puntuación de Gleason fue de 6 en el 80% de los pacientes como queda reflejado en el siguiente histograma (Figura 13).

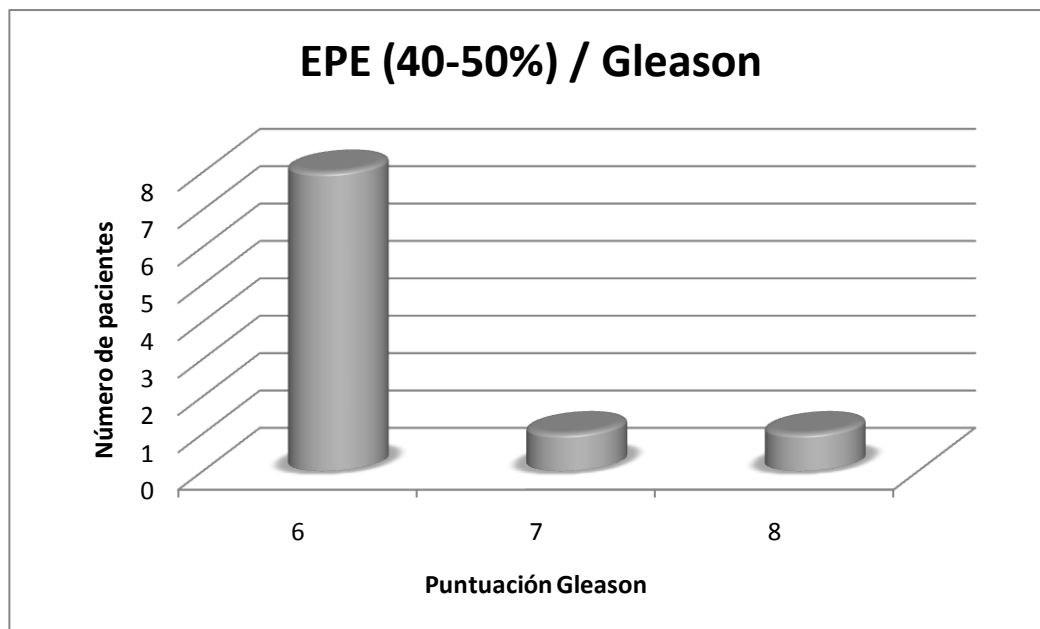


Figura 13.

A la vista de todos estos histogramas, podemos afirmar que a medida que aumenta la media de PSA y el estadiaje, aumenta el riesgo de presentar enfermedad extraprostática en nuestros pacientes.

El estudio presentado en el año 1999 en el que se estudiaban 376 piezas prostatectomías radicales ponía de manifiesto que el 28% de los especímenes presentaban EPE y que el 96% de ellos tuvo una distancia radial  $<2,5$  mm. Además en dicho artículo nos informan sobre las localizaciones de la EPE concluyendo que en un llamativo 56% de los casos esa enfermedad no órgano confinada era en la parte posterior (83).

Con estos datos hemos calculado el riesgo de enfermedad extraprostática que presentan nuestros pacientes en la parte posterior de la próstata. Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentan un 15.93% de riesgo medio de presentar EPE en la parte posterior con una desviación estándar de 5.62. (Figura 14)

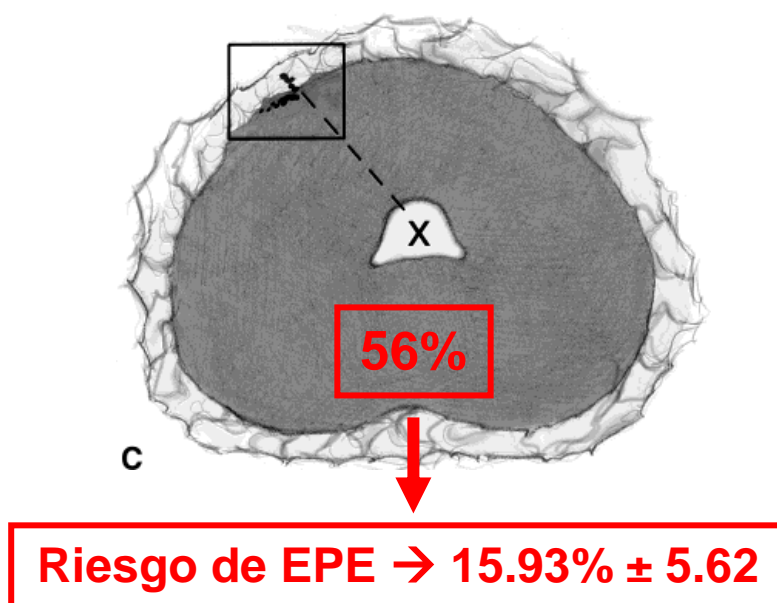


Figura 14.

## 5.2 RESULTADOS VOLUMÉTRICOS DEL IMPLANTE ORIGINAL CON EL CTV AMPLIADO.

Como ya se ha comentado en el apartado 4.3.2, hemos contorneado un nuevo CTV que incluye la totalidad de la próstata más tres milímetros alrededor de esta, excepto allá donde esta ampliación interesaba la pared rectal. Así podemos observar que el CTV ha pasado de un volumen con una media de 26.34cc y con una desviación estándar de 9.04, en el CTV igual al contorno prostático, a un volumen medio de 38.61 cc con una desviación estándar de 12.25 en el nuevo volumen propuesto, lo que supone un incremento medio de volumen de 12.26cc.

En el siguiente histograma (Figura 15) podemos visualizar la distribución por centímetros cúbicos del nuevo volumen, viendo que la mayoría de nuestros pacientes están incluidos en el rango entre 20 y 40 cc.

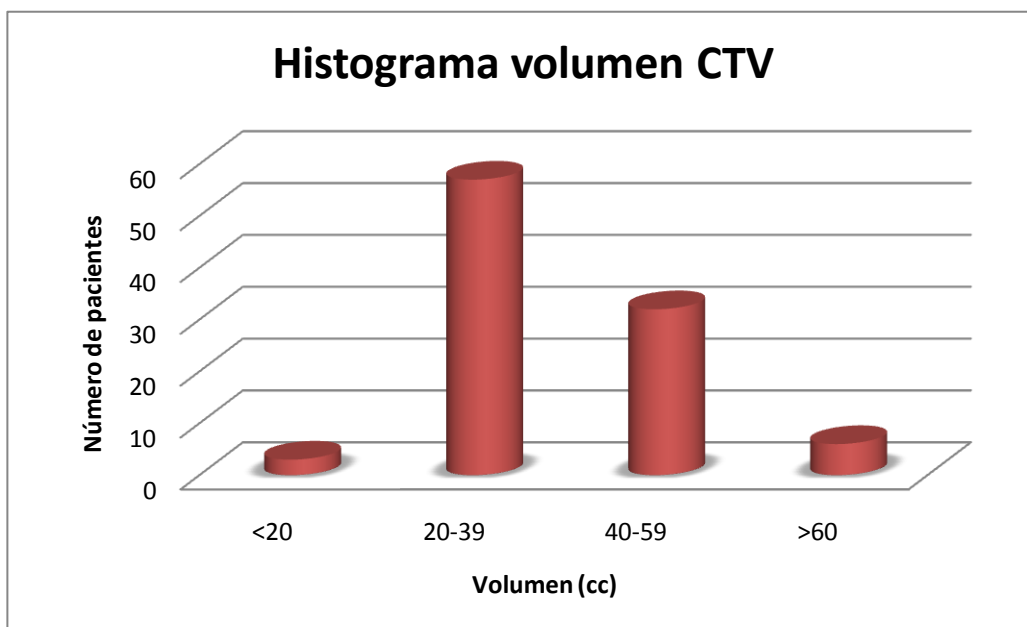


Figura 15.

Al realizar este incremento del CTV, en el 94% de los pacientes hubo que excluir la pared rectal debido a su proximidad a la glándula prostática y tan solo seis pacientes no precisaron dicho recorte (Figura 16a y 16b)

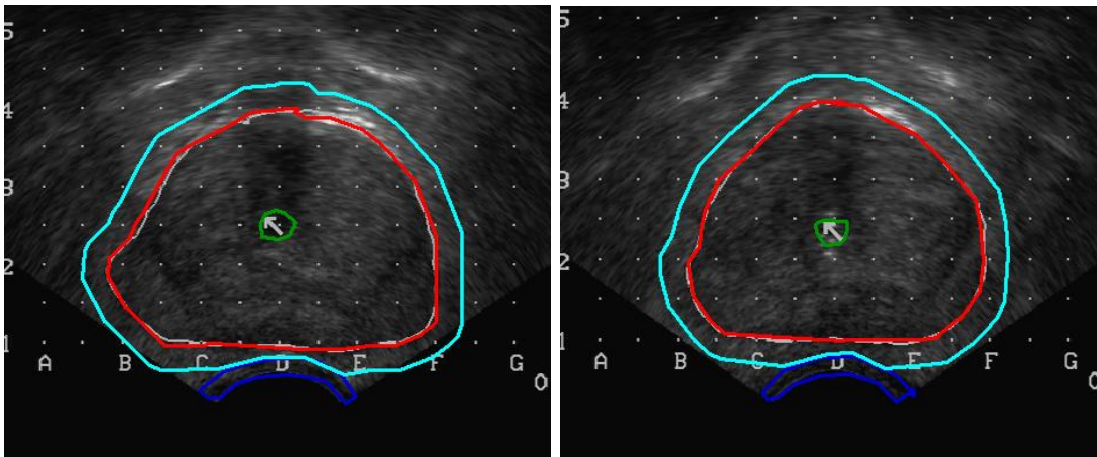


Figura 16a: Nuevo CTV con exclusión de la pared rectal.

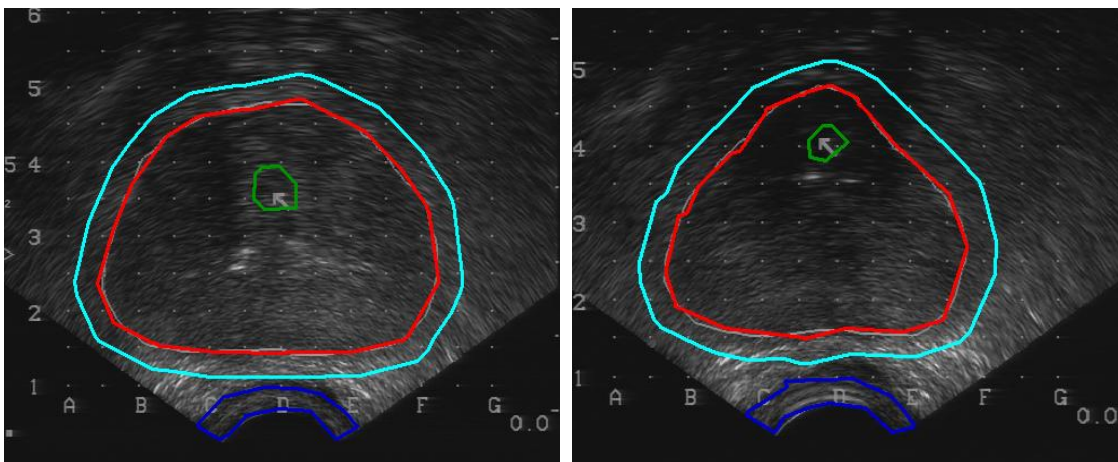


Figura 16b: Nuevo CTV sin exclusión de la pared rectal.

### 5.3 RESULTADOS DOSIMÉTRICOS DEL IMPLANTE ORIGINAL CON EL CTV AMPLIADO.

Los datos dosimétricos más importantes siguen siendo el  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  y  $D_{90}$ .

El siguiente histograma refleja los valores del  $V_{100}$  (Figura 17). La premisa que debe cumplir este parámetro dosimétrico es que sea mayor del 95%.

Como era de esperar en esta planificación, en la que mantenemos el implante original y realizamos el aumento del CTV excluyendo la pared rectal, el cubrimiento del CTV no es adecuado ya que la media del  $V_{100}$  es de 85.97% con una desviación estándar de 3.92, unos valores bastante alejados de los que consideramos óptimos para un implante. De hecho, solamente uno de los pacientes cumple la condición de  $V_{100} \geq 95\%$ .

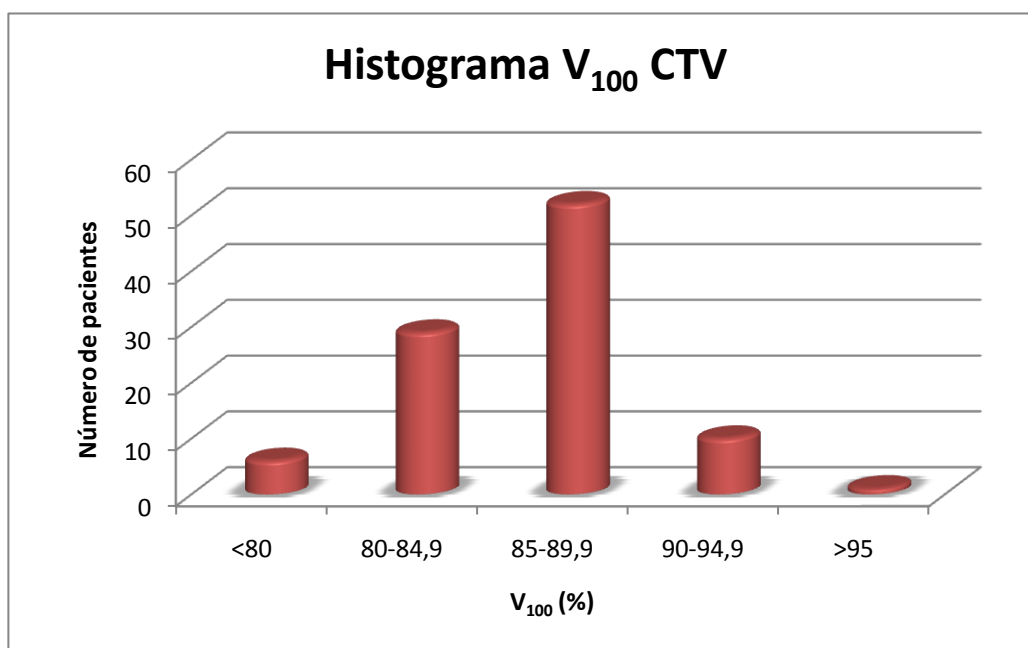


Figura 17.



Deteniéndonos ahora en el  $V_{150}$ , debo comentar que la premisa del  $V_{150} \leq 50\%$ , al igual que en el apartado 4.2.2, no estaba establecida como de obligado cumplimiento en nuestro Servicio en el momento en el que se realizó la planificación y el implante de estos pacientes. Pero sí podemos contemplar que al aumentar el CTV el  $V_{150}$  es menor con respecto al implante original de los pacientes. Así el valor medio desciende de un 57.96% a un 45.84% con una desviación estándar de 6.75. Podemos ver la distribución en la figura 18.

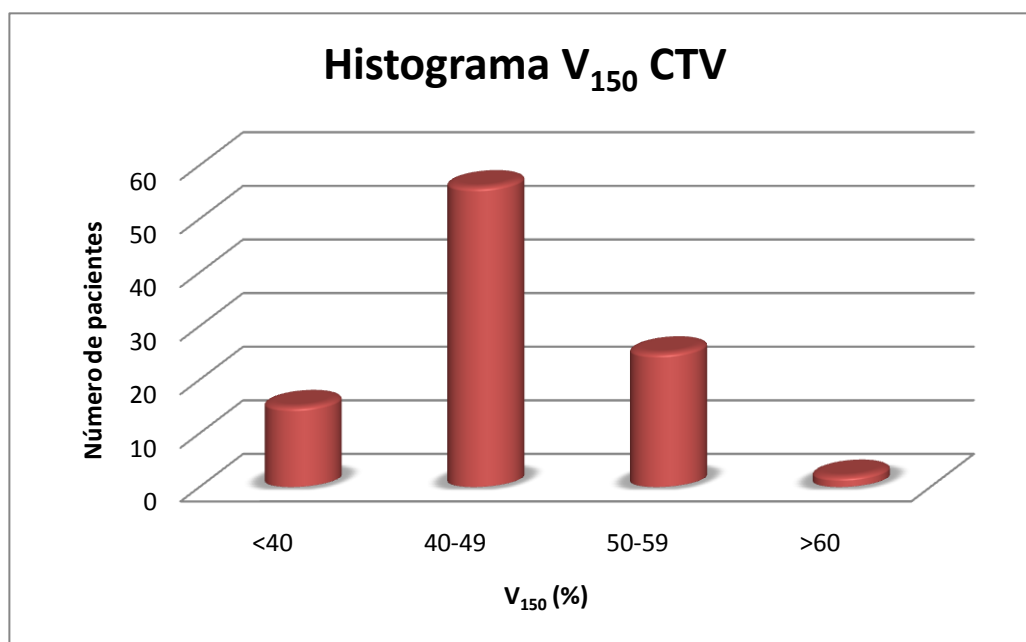


Figura 18.

Se debe tener en cuenta que este valor es menor y por lo tanto estaríamos cumpliendo la premisa del  $V_{150} \leq 50\%$ , pero el cubrimiento del CTV es bastante escaso ya que la media del  $V_{100}$  es del 85%.

En cuanto a la dosis que recibe el 90% del volumen del CTV (glándula prostática más tres milímetros alrededor respetando la pared rectal), la  $D_{90}$ , presenta un valor medio de 135.54 Gy con una desviación estándar de 9.61 con un rango de valores que oscila entre 102.01 y 172.44.

En el siguiente histograma (Figura 19) queda reflejado que el 70% de los pacientes no presenta un 90% del CTV cubierto por 145Gy, sino por valores inferiores.

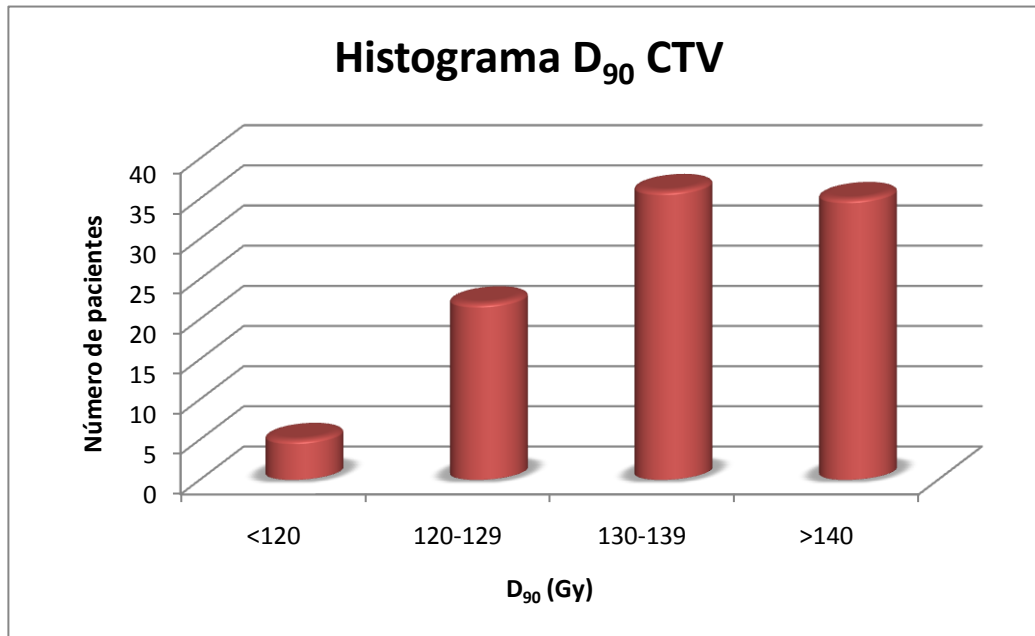


Figura 19.

A la hora de hablar de las dosis en los órganos de riesgo, no existe ninguna variación con respecto a la del implante original, ya que las semillas implantadas no han variado de posición y lo único que hemos modificado es el volumen del CTV lo que no influye en los parámetros dosimétricos de los órganos de riesgo, recto y uretra.

Centremos ahora nuestra atención en los valores medios de los parámetros dosimétricos explicados en los histogramas:

- $V_{100} = 85\%$
- $V_{150} = 45.84\%$
- $D_{90} = 135.12 \text{ Gy}$

Estos valores están muy por debajo de los considerados adecuados en un implante así que como era de esperar podemos deducir que el implante para el nuevo volumen no

es óptimo ya que no presenta una buena dosimetría en cuanto a cubrimiento y homogeneidad. Con esta conclusión podemos afirmar que algunos de nuestros pacientes han podido recibir un tratamiento subóptimo al no haber tenido en cuenta la enfermedad extraprostática a la hora de contornear el CTV.

#### 5.4 RESULTADOS DE LA NUEVA PLANIFICACIÓN.

Tras estudiar los resultados volumétricos y dosimétricos del nuevo CTV planteado con la planificación original, ahora nos centramos en realizar una nueva planificación adecuada para ese nuevo CTV que venimos defendiendo.

A cada uno de los 98 pacientes del trabajo se les ha realizado una nueva planificación, que cumpliera los criterios y recomendaciones establecidos por la ESTRO (83) para ser considerado un implante de buena calidad y que son:

- Para el CTV:
  - ( $D_{90} > 100\%$ )
  - ( $V_{100} \geq 95\%$ )
  - ( $V_{150} \leq 50\%$ )
  
- Para el recto:
  - ( $D_{2cc} \leq$  Dosis prescrita y  $D_{0,1cc} < 200$  Gy).
  
- Para la uretra:
  - ( $D_{10} < 150\%$  y  $D_{30} < 130\%$  )

### 5.4.1 NÚMERO DE SEMILLAS.

Por término medio, el incremento de semillas fue de 8.04 semillas con una desviación estándar de 5.54.

En este implante en el que el CTV es igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior donde excluimos la pared rectal, la media de semillas usadas fue de 70.09 con una desviación estándar de 18.80. Su distribución la podemos ver en el siguiente histograma (Figura 20).

Como es lógico, en la mayoría de los pacientes, al aumentar los centímetros cúbicos de volumen, el número de semillas usadas también fue en aumento. Solamente en siete pacientes el número de semillas era inferior debido a que la nueva disposición de las semillas en implante periférico así lo aconsejaba.

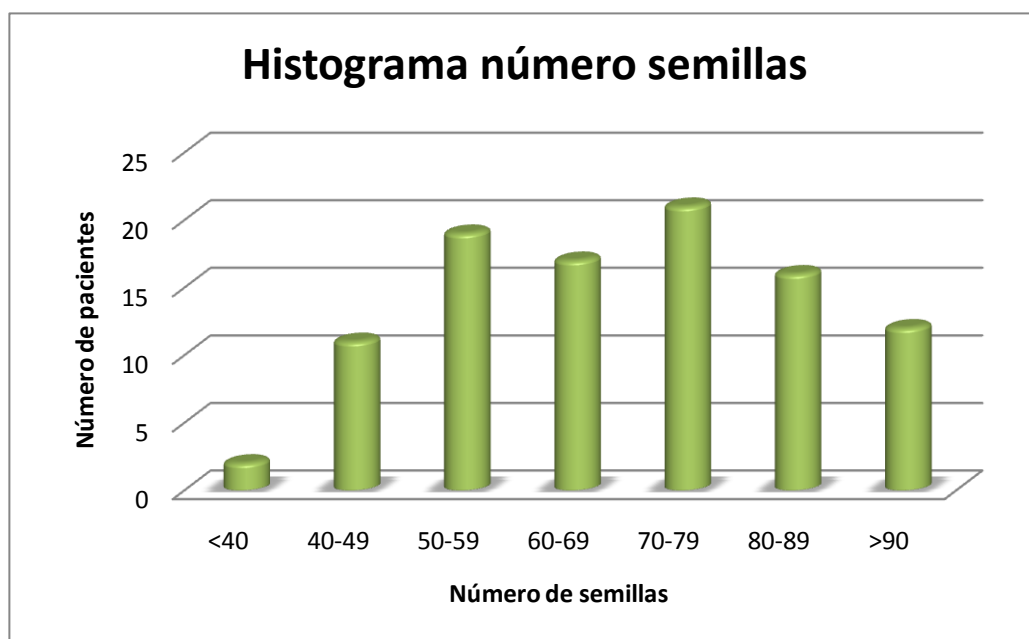


Figura 20.

#### 5.4.2 DATOS DOSIMÉTRICOS DEL CTV.

En este nuevo implante, la dosis administrada al 100% del volumen del CTV, el  $V_{100}$ , es mayor del 95% de la dosis prescrita en la totalidad de los pacientes. El valor más bajo, lo presentan tan solo dos pacientes con un  $V_{100}$  de 95.01%.

El valor medio del  $V_{100}$  para esta nueva planificación es de 95.74 con una desviación estándar de 0.70. El intervalo oscila entre 95.01 y 97.65% (Figura 21).

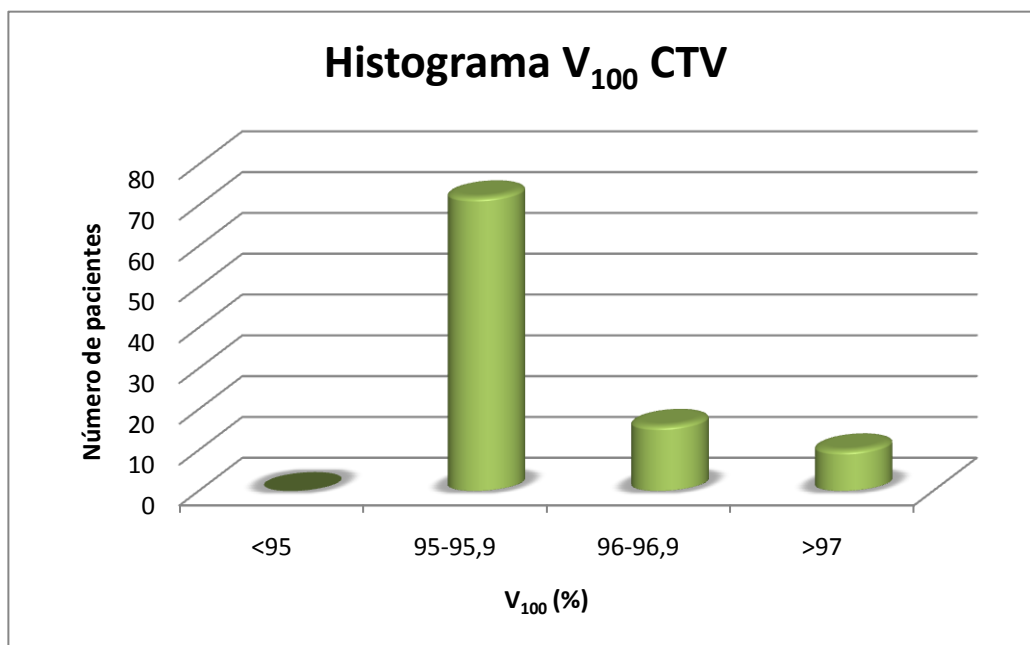


Figura 21.

El  $V_{150}$ , es un valor que, como hemos comentado con anterioridad, no fue tenido en cuenta en el implante inicial de nuestro pacientes pero a partir del año 2007, con los criterios que establece la ESTRO para la realización de un buen implante, se incluye en nuestras planificaciones la recomendación de que el  $V_{150}$  debe presentar unos valores inferiores o iguales al 50%.

En nuestra nueva planificación de tratamiento para el nuevo volumen, el  $V_{150}$  presenta un valor medio de 47.65% con una desviación estándar de 4.01. Solamente uno de

nuestros pacientes tiene un  $V_{150}$  mayor de 60% pues en la planificación se hacía imposible conseguir valores más bajos y entendemos que es más importante el cumplimiento del resto de exigencias (Figura 22).

EL valor medio del  $V_{100}$  implica un buen cubrimiento y reparto de dosis en esta nueva planificación y al añadir este valor medio del  $V_{150}$ , conseguimos que las “zonas calientes” del CTV sean las mínimas posibles.

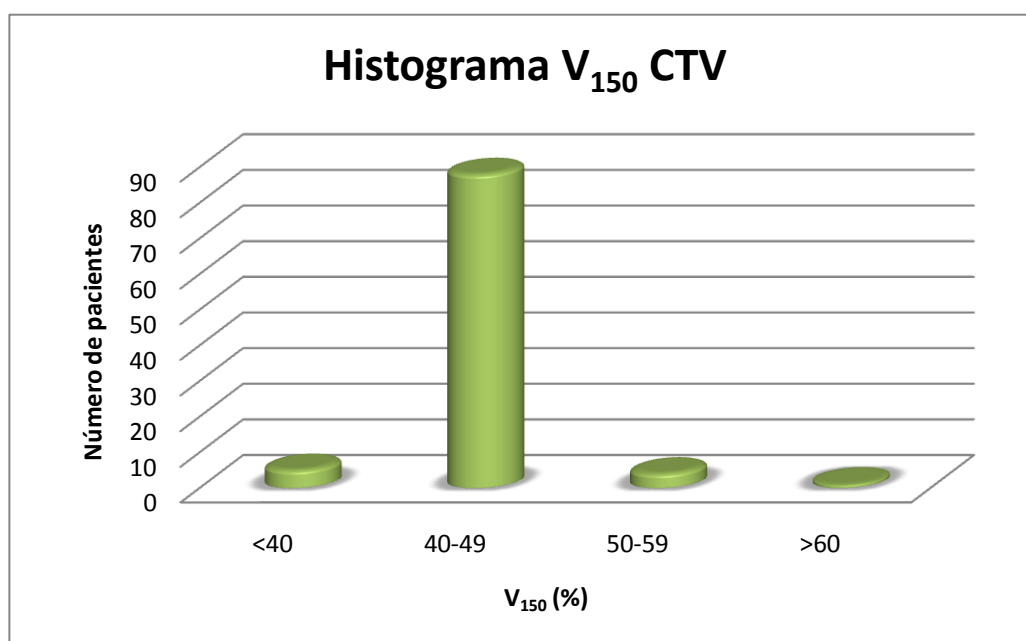


Figura 22.

La premisa que tenemos en cuenta a la hora de proceder a la planificación con respecto a la  $D_{90}$  es que dicho valor sea superior al 100% de la dosis pautada que en nuestro caso es de 145 Gy.

El valor medio de  $D_{90}$  que presentan nuestros pacientes es de 160.22 Gy, con una desviación estándar de 4.87. Ningún paciente presenta una dosis inferior a 145 Gy en el 90% del volumen del CTV (Figura 23).

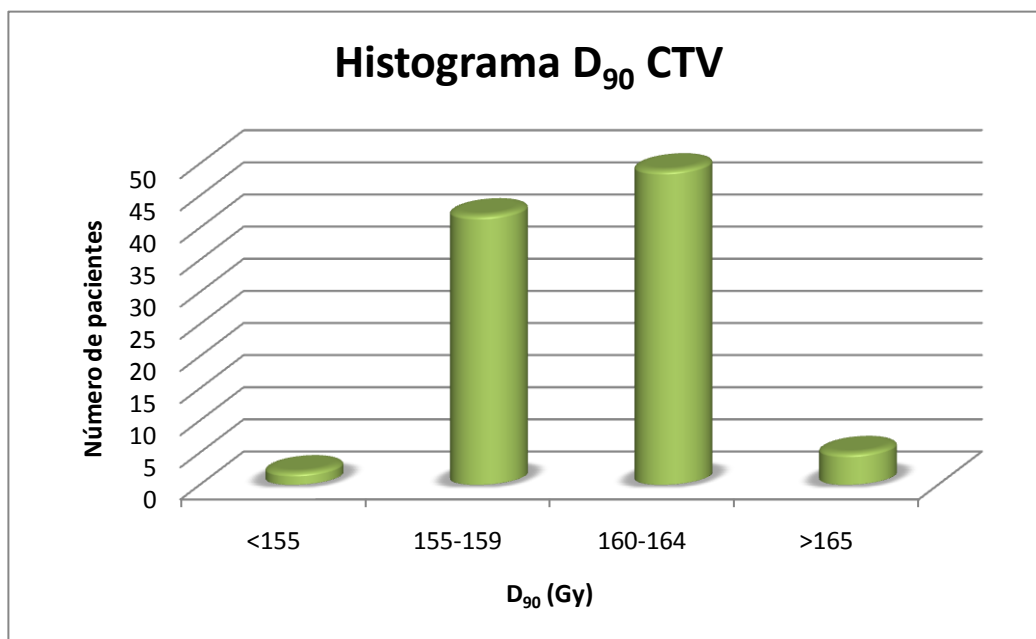


Figura 23.

#### 5.4.3 DATOS DOSIMÉTRICOS DE ÓRGANOS DE RIESGO.

Ahora nos detendremos en un asunto que consideramos crucial, la dosimetría de los órganos de riesgo en este nuevo implante creado.

En cuanto a la uretra, y siguiendo los mismo criterios para los órganos de riesgo que nos propone la ESTRO, nos vamos a fijar en la D<sub>30</sub> que presenta una media de 190.70 Gy con una desviación estándar de 17.75 y un rango cuyo límite inferior es de 141.2 y el superior de 232.68.

En el siguiente histograma (Figura 24) podemos ver la distribución de los datos observando que la mayoría de nuestros pacientes presentan una D<sub>30</sub> entre 150 y 210 Gy, cumpliendo la restricción de D<sub>30</sub> menor del 130% de la dosis prescrita.

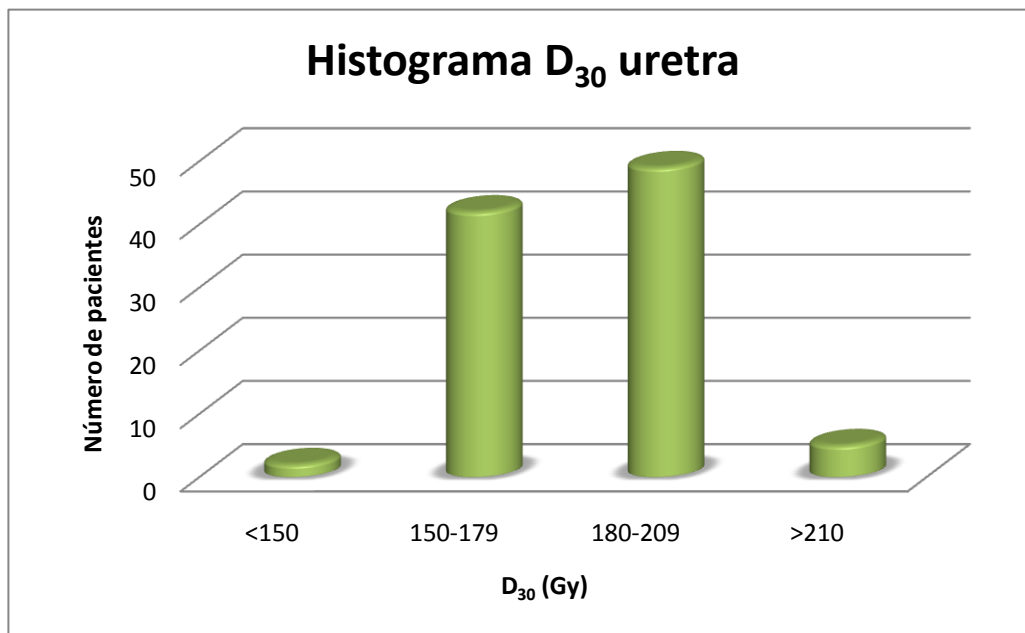


Figura 24.

Otra premisa usada en la uretra para llegar a alcanzar un implante óptimo es la  $D_{10}$  menor del 150% de la dosis prescrita. En nuestra nueva planificación la dosis media de la  $D_{10}$  es de 203.21 Gy con una desviación estándar de 21.17 (146.95-251.46 Gy).

En la figura 25 queda reflejado que el 60% de nuestros pacientes presentan una  $D_{10}$  que oscila entre 180 y 210 Gy cumpliendo sin problemas la premisa establecida.



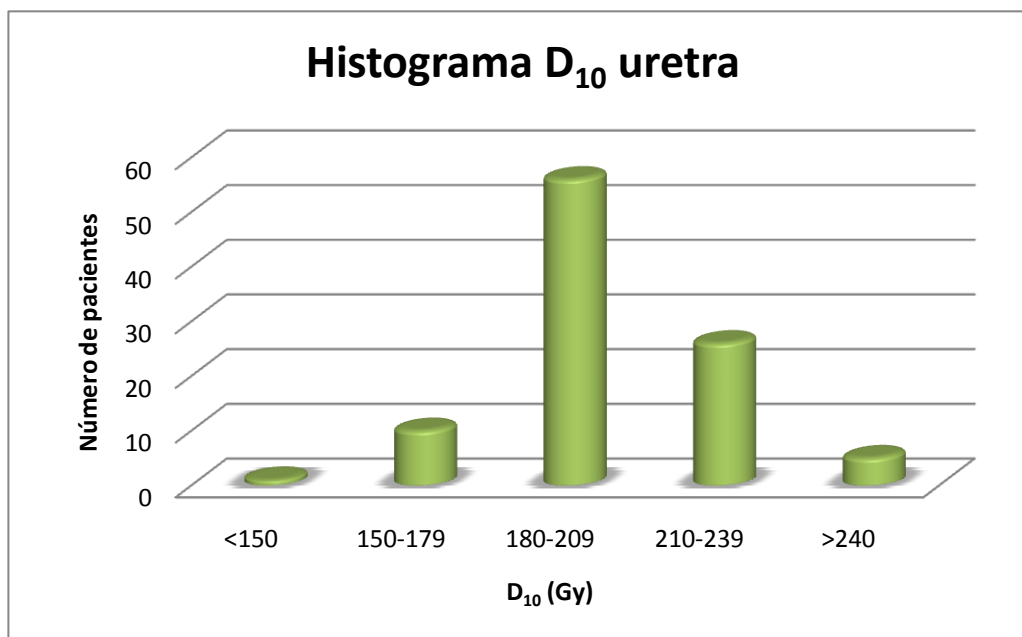


Figura 25.

Nos detenemos ahora en el recto como órgano de riesgo. La  $D_{2cc}$ , en este nuevo implante, cumple sin problemas la restricción ya que debería ser menor o igual a 145 Gy y el valor medio que presenta es de 96.74 Gy con una desviación estándar de 17.68 y rango de valores que oscila entre 42.9 y 129.5 Gy. Por lo tanto todos y cada uno de nuestros pacientes presentan una  $D_{2cc}$  óptima en este implante (Figura 26).

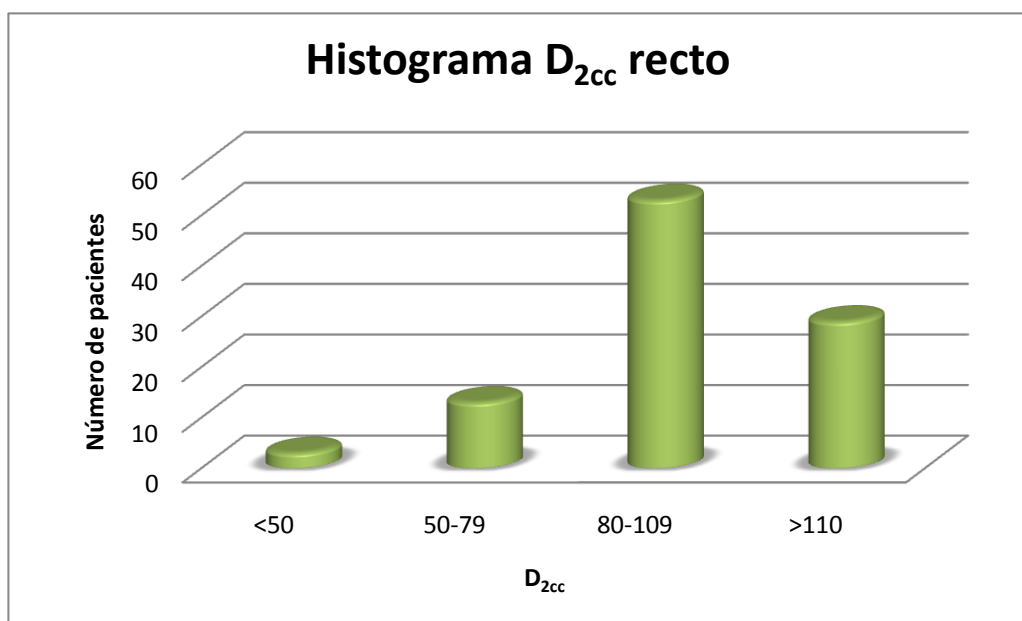


Figura 26.

En nuestro nuevo implante consideramos la  $D_{0.1cc}$  como una recomendación. Presenta un valor medio de 183.50 Gy con una desviación estándar de 46.57 (89.9-340 Gy). Así vemos que 11 de nuestros pacientes presentan una  $D_{0.1cc}$  mayor de 200 Gy (Figura 27).

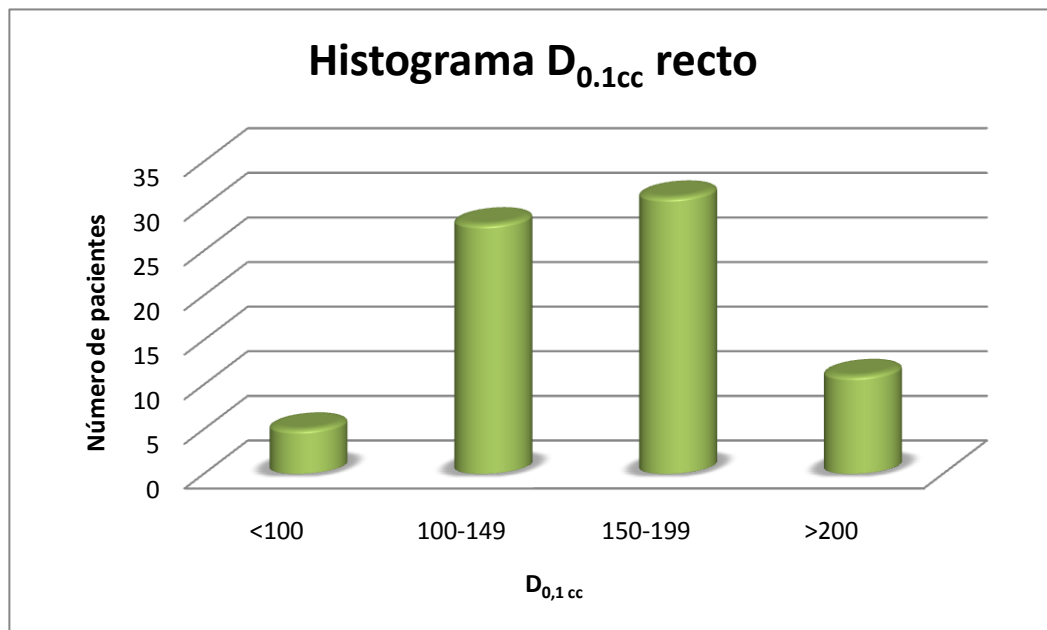


Figura 27.

Analizando los datos dosimétricos del nuevo CTV y de los órganos de riesgo, uretra y recto, podemos afirmar que es factible realizar un implante óptimo para este nuevo CTV en el que se ha escogido el contorno prostático más tres milímetros alrededor en todas las direcciones excepto en la parte posterior para excluir la pared rectal, y además no existe compromiso para los órganos de riesgo.

## 5.5 COMPARACIONES DOSIMÉTRICAS DEL IMPLANTE NUEVO CON EL IMPLANTE ORIGINAL.

A la hora de comparar ambas planificaciones, la original que se le implantó a nuestros pacientes en quirófano en la que el CTV era el contorno prostático y la nueva, en la que el CTV es el contorno prostático más tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal en la parte posterior, hemos realizado un estudio con estadística paramétrica basado en la prueba t de Student con datos apareados analizando el número de semillas utilizado en cada implante, así como las características dosimétricas de los CTV y de los órganos de riesgo

### 5.5.1 NÚMERO DE SEMILLAS.

Hemos comparado las semillas que se usaron en el implante inicial con las semillas utilizadas en la planificación creada para el nuevo CTV. Como era de esperar, al aumentar el volumen de tratamiento el número de semillas empleadas es mayor.

En el siguiente histograma queda reflejado el incremento de semillas usadas en la nueva planificación en la que el CTV es igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor con respecto a las usadas en el implante original en la que el CTV es igual al contorno prostático, en rangos de cinco semillas (Figura 28). El incremento medio en la nueva planificación con el nuevo CTV es de 8 semillas con una desviación estándar de 5.54.

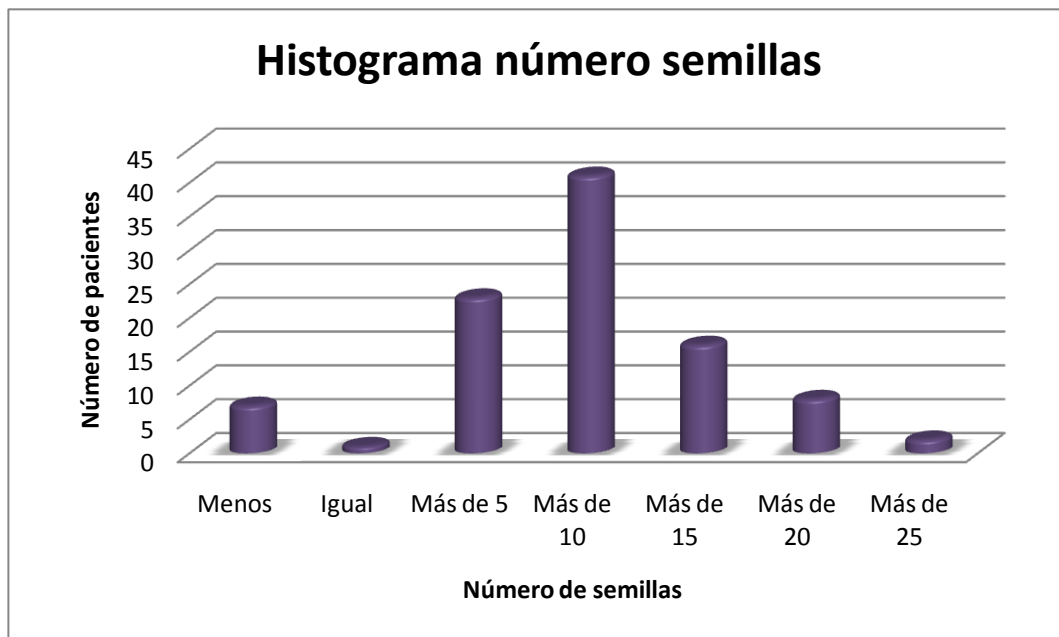


Figura 28.

Al aplicar la prueba t-Student de datos apareados podemos afirmar que el número de semillas es significativamente mayor en la nueva planificación ( $p < 0.001$ ) con un intervalo de confianza de 95% de 6.94-9.13.

En la siguiente tabla (Tabla 1) podemos ver las características de las semillas en cada uno de los implantes.

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	62.05	17.21	60.5	(24-106)
NUEVO	70.09	18.80	70	(32-133)

$p < 0.001$

I.C. (6.94-9.13)

Tabla 1.

### 5.5.2 DATOS DOSIMÉTRICOS DEL CTV.

Este apartado lo dedicaremos a analizar las diferencias observadas entre ambos implantes con respecto a la dosimetría del volumen del tratamiento.

Para ello, al igual que en el apartado anterior, aplicamos la prueba estadística de la t-Student de datos apareados para cada uno de los valores dosimétricos estudiados.

Comparamos el volumen al que se administra el 100% de la dosis ( $V_{100}$ ): la media del  $V_{100}$  del implante original en el que el CTV es igual al contorno prostático, fue de 96.53% con una desviación estándar de 1.74 mientras que la media del  $V_{100}$  de la nueva planificación en el que el CTV es igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior, fue de 95.74% con una desviación estándar de 0.70. El descenso medio fue mínimo, de 0.79%. Aunque el volumen de tratamiento en la nueva planificación era mayor, la media del  $V_{100}$  es ligeramente inferior con respecto al implante original y a pesar de esto las diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) con un intervalo de confianza entre -1.16 y -0.41.

Todos los datos relacionados con el  $V_{100}$  están reflejados en la siguiente tabla (Tabla 2).

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	96.53	1.74	96.7	(87.23-99.98)
NUEVO	95.74	0.70	95.71	(95-97.65)

$p < 0.001$

I.C. (-1.16 y -0.41)

Tabla 2.

Centrándonos en el  $V_{150}$  observamos que en el implante original para el CTV igual a contorno prostático, el valor medio de  $V_{150}$  era de 58.70% con una desviación estándar de 8.87 y el valor medio de la planificación creada para el nuevo CTV propuesto ampliado en tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior, es de 47.66% con una desviación estándar de 4.01.

Nos detenemos en estos datos y comprobamos que existe una disminución de la media de estos valores en la nueva planificación en la que el CTV es el contorno prostático más tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal en la parte posterior. Esto era de esperar, ya que como habíamos explicado con anterioridad, la premisa del  $V_{150} \leq 50\%$  no estaba incluida como criterios de restricción en el implante original que se les administró a nuestros pacientes entre Febrero de 2005 y Diciembre de 2006. Dicha premisa se instauró como norma en nuestro Servicio a partir del año 2007 y dado que las planificaciones creadas para el nuevo CTV fueron realizadas a posteriori ya incluían como recomendación esa premisa. El descenso medio de  $V_{150}$  en la planificación nueva para el CTV ampliado tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal fue de un 11.04% (Tabla 3). La diferencia del  $V_{150}$  para ambos implantes resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con un intervalo de confianza entre -12.9 y -9.17.

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	58.70	8.87	59.41	(30.8-79.85)
NUEVO	47.66	4.01	49.16	(33.56-68.44)

$p < 0.001$

I.C. (-12.9 y -9.17)

Tabla 3.

La dosis media administrada al 90% del volumen ( $D_{90}$ ) en el implante original en el que el CTV era el contorno prostático, fue de 165.53 Gy con una desviación estándar de 10.50 y el valor medio de  $D_{90}$  para la nueva planificación en la que el CTV escogido fue el contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior, fue

de 160.22 Gy con una desviación estándar de 4.87. El descenso medio fue de 5.30 Gy. La diferencia de los valores de  $D_{90}$  para ambos implantes resultó significativa con  $p < 0.001$  y un intervalo de confianza entre -7.24 y -3.37. Esto es debido a que estamos administrando 5 Gy menos en la nueva planificación pero a un volumen de tratamiento mayor.

Los datos aparecen descritos en la siguiente tabla (Tabla4).

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	165.53	10.58	166.04	(113.38-188.85)
NUEVO	160.22	4.87	160.25	(120.92-168.19)

$p < 0.001$

I.C. (-7.24 y -3.37)

Tabla 4.

### 5.5.3 DATOS DOSIMÉTRICOS DE ORGANOS DE RIESGO.

Haremos lo mismo que en apartado anterior pero con los órganos de riesgo.

En primer lugar nos centraremos en los datos de la uretra.

El valor medio de  $D_{30}$  del implante original que llevan nuestros pacientes con CTV igual a contorno prostático fue de 189.86 Gy con una desviación estándar de 19.14 mientras que la media de  $D_{30}$  en la nueva planificación con CTV igual a contorno prostático más tres milímetros excluyendo la pared del recto fue de 190.70 Gy con una desviación estándar de 17.45. Observamos que las diferencias entre una planificación y otra son mínimas (Tabla 5) y no son significativas con un valor  $p = 0.72$  y un intervalo de confianza de -3.80 y 5.48

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	189.86	19.14	190.02	(134.3-260.17)
NUEVO	190.70	17.45	190.74	(141.2-232.68)

p = 0.72

I.C. (-3.80 y 5.48)

Tabla 5.

En cuanto a la  $D_{10}$ , la media en el implante original en el que el CTV era el contorno prostático fue de 200.67 Gy con una desviación estándar de 20.58 y en el implante creado para el nuevo CTV ampliado tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior, la media fue de 203.21 Gy con una desviación estándar de 21.17. El incremento medio en la nueva planificación creada para el CTV ampliado fue de 2.13 Gy. Al realizar el estudio estadístico sobre estos datos comprobamos que las diferencias para la  $D_{10}$  no son significativas ( $p = 0.35$  e intervalo de confianza del 95% entre -2.82 y 7.90). Los datos de ambas planificaciones quedan reflejados en la Tabla 6.

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	199.62	20.58	199.79	(139.57-272.67)
NUEVO	202.11	21.17	201.73	(146.98-251.46)

p = 0.35

I.C. (-2.82 y 7.90)

Tabla 6.

Estudiamos ahora los datos del recto:

El valor medio de la  $D_{2cc}$  del implante original de nuestros pacientes en el que el CTV fue igual al contorno prostático fue de 86.11 Gy con una desviación estándar de 20.79. La media de la  $D_{2cc}$  de la nueva planificación para el CTV ampliado tres milímetros en todas las direcciones excepto en la posterior fue de 96.74 Gy con una desviación



estándar de 18.65 (Tabla 7). Haciendo la comparación de datos apareados corroboramos que la diferencia entre ambos implantes es significativa ( $p < 0.001$  e intervalo de confianza entre 7.77 y 13.49). El incremento medio fue de 10.63 Gy ya que como era de esperar, al incrementar el volumen del CTV, la dosis que recibe el recto también incrementa.

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	86.11	20.79	86.7	(38.8-148.4)
NUEVO	96.74	18.65	97.6	(42.9-129.5)

$p < 0.001$

I.C. (7.77 y 13.49)

Tabla 6.

Nos detenemos ahora en la recomendación referente a la  $D_{0.1cc}$ . Su valor medio sufrió un incremento de 37.33 Gy en la nueva planificación en la que el CTV era el contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior. En la planificación original en la que el CTV era igual al contorno prostático su valor medio fue de 146.17 Gy con una desviación estándar de 28.85 y en la segunda planificación, en la que el CTV era el contorno prostático más tres milímetros alrededor excluyendo la pared rectal en la parte posterior, el valor medio fue de 183.50 Gy (Tabla 7). Aplicamos la t-Student y comprobamos que las diferencias entre ambos implantes son estadísticamente significativas cuando nos referimos a los valores de la  $D_{0.1cc}$  ( $p < 0.001$  e intervalo de confianza entre 28.12 y 46.54).

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	143.40	28.85	143.5	(89.6-236.8)
NUEVO	178.35	46.57	173.3	(89.9-340)

$p < 0.001$

I.C. (28.12 y 46.54)

Tabla 7.

En el siguiente histograma podemos ver reflejadas las diferencias de semillas y valores dosimétricos del CTV y de los órganos de riesgo de las dos planificaciones de este estudio (Figura 29).

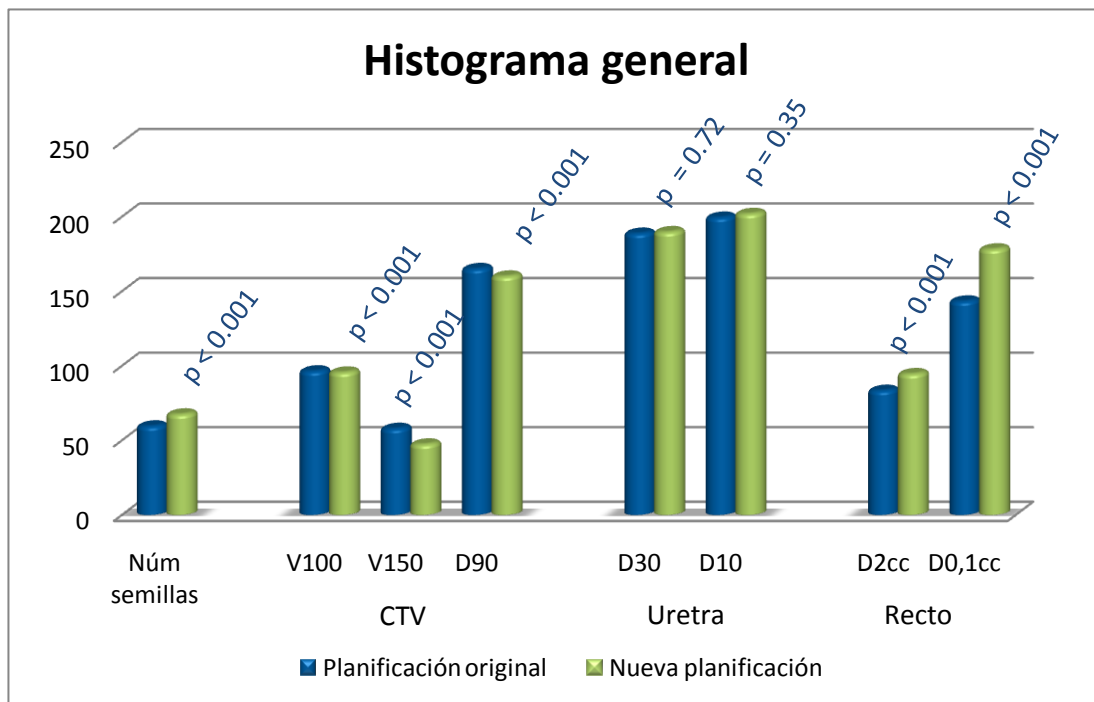


Figura 29.

## 5.6 COMPARACIONES DOSIMÉTRICAS DE LAS DOS PLANIFICACIONES SOBRE EL NUEVO CTV

Vamos a comparar los datos dosimétricos del CTV igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la zona posterior para excluir la pared del recto resultantes de la planificación nueva, con los datos de dosimétricos de ese mismo CTV ampliado que se obtendrían dejando el mismo implante que llevan nuestros pacientes, el que estaba diseñado en un principio para cubrir un CTV igual a contorno prostático.

Nos detendremos en los mismos parámetros citados en los apartados anteriores,  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  y  $D_{90}$ .

En la planificación realizada para el CTV ampliado tres milímetros en todas las direcciones excepto en la zona posterior manteniendo al implante original, es decir, manteniendo la colocación de semillas igual a la que se les implantó a los pacientes en quirófano para cubrir el CTV igual a contorno prostático, vemos que el valor medio de  $V_{100}$  es de 85.97% con una desviación estándar de 3.92, mientras que en la planificación nueva creada para el mismo CTV el valor medio de  $V_{100}$  es de 95.74% con una desviación estándar de 0.70. EL incremento de dicho valor en la nueva planificación es de 9.76% con una desviación estándar de 4.07. Esta diferencia se debe a que la primera planificación, como hemos comentado en líneas anteriores, estaba realizada para cubrir un CTV igual a contorno prostático y al realizar la ampliación de volumen de tratamiento lógicamente el cubrimiento es de peor calidad.

La diferencia entre estos valores es significativa con  $p < 0.001$  y un intervalo de confianza que oscila entre 8.96 y 10.57.

Los datos resumidos los encontramos en la siguiente tabla (Tabla 8).

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	85.97	3.92	86.02	(74.24-98.80)
NUEVO	95.74	0.70	95.51	(95-97.65)

$p < 0.001$

I.C. (8.96 y 10.57)

Tabla 8.

En cuanto a los datos dosimétricos de  $V_{150}$  vemos que en la planificación del implante original con el CTV que proponemos, el valor medio es de 46.36% con una desviación estándar de 6.72, mientras que en la planificación nueva realizada para el CTV propuesto el valor medio es de 47.66% con una desviación estándar de 4.01. La diferencia para los valores de  $V_{150}$  no son significativas ( $p = 0.09$  e intervalo de

confianza entre -0.22 y 2.81 (Tabla 9). El incremento en la planificación nueva es mínimo de 1.29% con una desviación estándar de 7.65.

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	46.36	6.72	47.24	(25.19-61.67)
NUEVO	47.66	4.01	49.16	(33.55-68.44)

p = 0.09

I.C. (-0.22 y 2.81)

Tabla 9.

En cuanto a la  $D_{90}$ , el valor medio que presenta en la planificación original con el CTV propuesto es de 135.54 Gy con una desviación estándar de 9.60 mientras que en la planificación nueva creada para el mismo CTV es de 160.22 Gy con una desviación estándar de 4.87. El incremento medio de dicho valor en la planificación nueva fue de 24.67Gy con una desviación estándar de 9.44. Las diferencias del la  $D_{90}$  en ambas planificaciones son significativas ( $p < 0.001$  e intervalo de confianza entre 22.80 y 26.54).

Estos datos se especifican en la siguiente tabla (Tabla 10):

IMPLANTE	MEDIA	SD	MEDIANA	RANGO
ORIGINAL	135.54	9.60	135.92	(102.1-172.44)
NUEVO	160.22	4.87	160.25	(120.92-168.19)

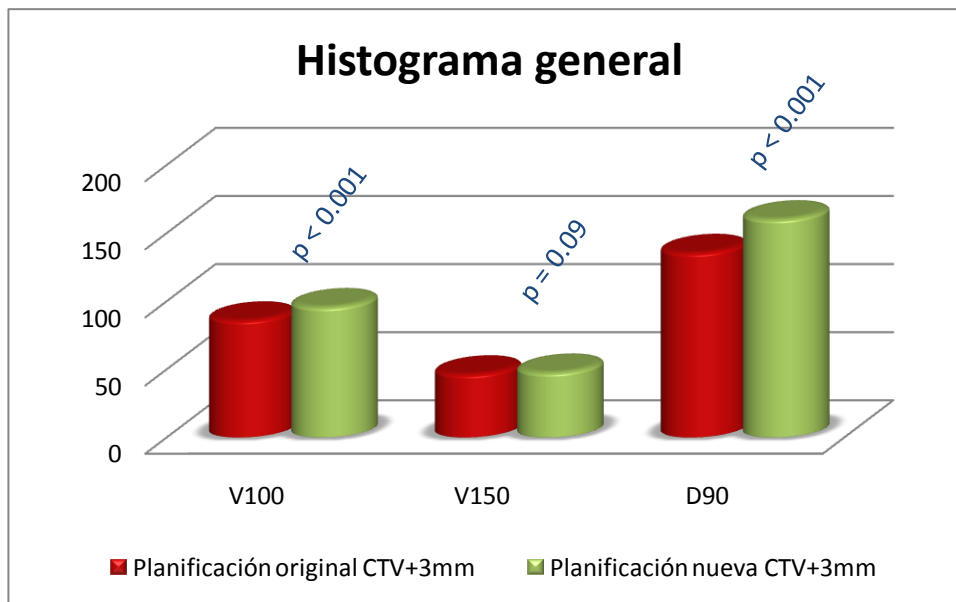
p < 0.001

I.C. (22.80 y 26.54)

Tabla 10.

Como hemos podido comprobar en este apartado las diferencias dosimétricas entre ambas planificaciones, una la que mantenemos el implante original para el CTV ampliado y otra la creada específicamente para ese CTV ampliado, son importantes.

Esto es debido a que la planificación en la que no modificamos las semillas estaba creada en un principio para un cubrimiento del CTV igual al contorno prostático y al ampliar el CTV la cobertura no es correcta, por lo que el implante no es adecuado.



# Capítulo 6:

## Discusión

## 6. DISCUSIÓN.

El objeto fundamental de nuestro estudio es presentar y validar una propuesta de un volumen de tratamiento adecuado para los pacientes diagnosticados de Adenocarcinoma de próstata para cuyo tratamiento se les implantan semillas permanentes de Yodo radiactivas.

En este apartado de la tesis discutiremos sobre varios aspectos:

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Para la realización de este estudio escogimos un total de 100 pacientes consecutivos tratados en nuestro Servicio entre Febrero de 2005 y Diciembre de 2006. Esta técnica de tratamiento se implantó en el año 2004 y decidimos incluir los pacientes tratados desde principios de 2005 momento en que entendimos que la experiencia adquirida por el equipo compuesto por oncólogo radioterapeuta, radiólogo y radiofísico era suficiente. Todos estos pacientes se habían tratado con un CTV igual a próstata.

Incluimos en esta serie 100 pacientes de los cuales dos tuvieron que ser excluidos por falta de datos para su clasificación y estadiaje.

El tiempo de reclutamiento de estos pacientes fue corto por lo que la técnica de braquiterapia utilizada no presentó diferencias evidentes. El aspecto más crítico de esta tesis fue la delimitación del nuevo CTV que incluía el contorno prostático y los tres milímetros de margen alrededor excepto en la parte posterior en la que se excluía la pared rectal, por ello se le dedicó especial cuidado y todo el procedimiento fue llevado a cabo por la autora de esta memoria con la ayuda de un radiofísico de nuestro hospital, por lo que se eliminó la variabilidad interoperator. Así mismo todas las nuevas planificaciones se efectuaron por esas mismas dos personas.

A lo largo de nuestro estudio existen algunos factores que podrían inducir a errores o limitar la validez del mismo. Uno de ellos es que la valoración de la puntuación del Gleason de los tejidos obtenidos por biopsia no se realizó de forma centralizada, aunque bien es verdad que la mayoría de los pacientes tratados en nuestra serie son pacientes diagnosticados en nuestro centro.

Otro factor a destacar es el referente a las diferentes clasificaciones de la puntuación Gleason. Este sistema de gradación del carcinoma prostático fue descrito por Donald F. Gleason en 1966 tiene más de 40 años y fue realizó con datos obtenidos del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)*. Con él creó un sistema de clasificación basándose solo en el patrón infiltrativo del tumor y en las características arquitecturales de las glándulas. Posteriormente, Gleason realizó algunas modificaciones a su clasificación, siendo la más importante la realizada en el año 1974 (20). En 1977 esta clasificación fue depurada por Mellinger (21) y al llegar el año 2005, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) (19) consideró conveniente revisar el Sistema de Puntuación de Gleason y para ello citaron a un Consenso en San Antonio. Como resultado del consenso se describen una serie de cambios y además se mencionan los elementos mínimos que debe tener un informe de biopsia en la actualidad. Todo ello esta explicado con detenimiento en el apartado 1.1.3.5 de la Introducción.

No queda especificado con claridad cuándo fue el momento en el que el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro introdujo el nuevo sistema de Puntuación Gleason propuesto en el Consenso de San Antonio del año 2005, a pesar de habernos interesado personalmente por el tema. Nos informan desde el Servicio de Anatomía Patológica que hasta avanzado el 2007 no se impuso como norma la nueva puntuación pero no podemos excluir la posibilidad de que algún patólogo individualmente comenzara a aplicarla antes incluyendo a algún paciente de nuestro estudio. No obstante creemos que las variaciones en cuanto a resultados y nuestras afirmaciones de posibilidades de afectación extraprostática variarían en muy escasa medida.



En cuanto al estadiaje TNM, en el año 2010 se presentó la séptima edición del AJCC que coincide con la 7ª edición de la UICC para el cáncer de próstata. Todos nuestros pacientes al inicio estaban estadiados con la clasificación TNM del año 2002 y creímos conveniente mantener esta estadificación y no modificarla.

Exactamente igual nos ocurrió con las Tablas de Partin, al inicio de este estudio se calculó la probabilidad de extensión extraprostática mediante las Tablas publicadas en el año 2001 (77) (91) (92) (93) (94) (95). Una vez que se presentaron las del año 2007, decidimos continuar con las usadas en un primer momento.

## 6.2 DIFERENTES CTVs PROPUESTOS EN LA LITERATURA

A lo largo de la historia de la braquiterapia prostática han existido diferentes tendencias en cuanto al volumen y la dosis de tratamiento.

La enorme diversidad de técnicas y resultados, así como la variabilidad de la selección de los pacientes, ocasionó que la Asociación Americana de Braquiterapia (ABS) creara un comité de expertos en el desarrollo de la braquiterapia de próstata para que elaborasen un consenso de directrices a través del análisis de los datos publicados complementado por su experiencia clínica. Las recomendaciones finales fueron revisadas y aprobadas por el Consejo de Administración de la ABS (95) (96) (71).

Tuvimos en cuenta dichas recomendaciones así como el formalismo propuesto por el TG43 (78) que nos propone, entre muchas otras cosas administrar una dosis homogénea de 144 Gy a la totalidad del volumen prostático definido por ecografía.

Las recomendaciones publicadas hacen referencia a numerosos estudios y en ellos se puede observar que mientras que el PTV para la Braquiterapia prostática se ha mantenido igual al CTV, la dosis recomendada y la selección de un adecuado CTV ha variado de manera que puede llegar a ser clínicamente relevante.

Hacen referencia a diferentes estudios. En el año 1988, Morton y Peschel presentaron un estudio en el que observaron que los pacientes que recibían una dosis homogénea de 100 Gy a la totalidad del CTV (CTV= contorno prostático) alcanzaron una tasa de control local del 82% frente al 58% en los pacientes que presentaban una distribución de dosis heterogénea (97).

Fuks et al. publicaron en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en el año 1991 los resultados del implante permanente de semillas en un total de 879 pacientes tratados. Comprobaron que los pacientes que recibieron una dosis homogénea, mediante un implante periférico, igual o superior a 140 Gy presentaban una tasa de control local a los 10 años del 60%, mientras que los pacientes a los que se les administró una dosis inferior a 140 Gy presentaban una tasa de control local a los 10 años del tan solo el 20% (79).

Posteriormente, en el año 1997, Zelefsky et al. presentaron un estudio similar con las mismas conclusiones a los 15 años de seguimiento (98).

Por otro lado, existe otra tendencia sobre esta técnica. Stone y Stock del Mount Sinai School of Medicine (81) en el año 2007, presentan un estudio en el que proponen caracterizar los resultados oncológicos y el perfil de toxicidad de los pacientes tratados con braquiterapia con semillas de Iodo<sup>125</sup> utilizando como base para la prescripción la  $D_{90}$ . Para ello analizan un total de 643 pacientes a los que se les implantan las semillas de Iodo con una técnica de implante periférico. Se les administran 160 Gy y se impone la restricción de que la  $D_{90}$  sea igual 180 Gy. Esto representa un incremento del 9% con respecto a la dosis de 145 Gy propuesto por la ABS. Tras el estudio estadístico observan que la supervivencia libre de recidiva bioquímica de PSA a los 5 años es de un 96,5% usando los criterios de Phoenix. Sólo un 12,4% de los pacientes presentaron retención aguda de orina y del total de los pacientes que mantenían la potencia sexual antes del tratamiento, un 86,8% y un 73,4% siguen siendo potentes a los 3 y 5 años después del implante, respectivamente. Con estos resultados aseguran una perfecta viabilidad y seguridad de este tratamiento.

En el mismo año 2007 se publica un artículo por parte de la ESTRO (83) en el que tratan de unificar criterios en torno a la delimitación de volúmenes de tratamiento y dosis en la braquiterapia de próstata y elabora una guía en relación a estos temas. Dicho artículo hace referencia a los resultados de una encuesta realizada a nivel europeo por la GEC ESTRO (Probate Working Party) en la que se pone de manifiesto la manera un tanto anárquica de los diferentes profesionales a la hora de delimitar el GTV, CTV y PTV en el tratamiento de la braquiterapia prostática.

En este estudio hacen referencia a las Tablas de Partin (75) (76) (77) (91) (92) (94) (95) que combinando los niveles séricos del PSA, la puntuación de Gleason y el estadiaje T nos aportan la probabilidad de enfermedad extraprostática. También analizan un estudio (100) en el que se incluyen 376 pacientes que han sido sometidos a prostatectomía radical suprapúbica. Las piezas son examinadas para identificar la enfermedad extraprostática que presentan, concluyendo que un 28% de los casos presentan dicha extensión extraprostática. El 96% de los especímenes con enfermedad extraprostática presentan una distancia radial inferior a 2.5 mm.

Pues bien, a la vista de estos resultados, en el artículo publicado por la ESTRO nos plantean unos criterios de restricción para el CTV y los órganos de riesgo, y nos proponen dos posibilidades para delimitar el CTV, que analizaremos a continuación.

Ya que un porcentaje importante de los especímenes estudiados presentan enfermedad extraprostática con una distancia radial de 2.5 mm, la ESTRO propone un nuevo CTV que incluye el contorno prostático más tres milímetros alrededor en todas las direcciones. Además nos plantean la posibilidad de hacer o no un recorte en toda la parte posterior para no incluir la pared rectal. Si se hace el recorte, la pared posterior de la próstata coincidiría con el borde del CTV.

En cuanto a las recomendaciones dosimétricas proponen las siguientes:

CTV	ÓRGANOS DE RIESGO
$V_{100} \geq 95\%$	Uretra $D_{30} < 130\%$
$V_{150} \leq 50\%$	$D_{10} < 150\%$
$D_{90} > 100\%$	Recto $D_{2cc} \leq 145 \text{ Gy}$
	$D_{0.1cc} < 200 \text{ Gy}$

Tabla 1.

A la vista de estas recomendaciones, nosotros nos planteábamos la posibilidad de que algunos de nuestros pacientes estuviesen recibiendo un tratamiento subóptimo ya que estábamos escogiendo como CTV el contorno prostático sin tener en cuenta el porcentaje de enfermedad extraprostática y su distancia radial menor de 2.5 mm.

Entonces realizamos en Octubre de 2007 un estudio piloto en el que pretendíamos analizar las ventajas y los inconvenientes de ampliar ese CTV protegiendo o no la pared del recto. Escogimos los 10 últimos pacientes tratados con braquiterapia de próstata en nuestro servicio y calculamos, mediante las Tablas de Partin el riesgo de enfermedad extraprostática que presentaban realizando las siguientes comprobaciones:

- Se delimitó el CTV que proponía la ESTRO con el contorno prostático y los tres milímetros alrededor en todas las direcciones y calculamos los datos dosimétricos para CTV y órganos de riesgo manteniendo el mismo implante que se había colocado a nuestros pacientes. Se utilizó el mismo procedimiento para el CTV igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor con el recorte en la parte posterior también aceptado por la ESTRO.
- Para cada CTV delimitado, se realizó una planificación teórica para así comprobar la dosimetría en el CTV y en los órganos de riesgo.
- Comparamos los datos dosimétricos del implante original, el que llevan nuestros pacientes, con la dosimetría de los CTVs que proponía la ESTRO sin modificar el implante de las semillas.

- Mediante la t-Student con datos apareados, comparamos nuestra planificación inicial con las dos planificaciones teóricas.

Tras analizar todos estos datos concluíamos que si relacionábamos el porcentaje de nuestros pacientes con riesgo de EPE con el porcentaje de pacientes que no cumplen el  $V90 > 100$ , un 25.3% habían recibido dosis insuficiente a la periferia.

Las planificaciones teóricas calculadas con los CTVs ampliados no alteraban las dosis en uretra, pero aumentaban significativamente la dosis en recto.

A la vista de todos estos resultados, nos parecía razonable utilizar el CTV más tres milímetros con recorte posterior, aunque en pacientes con peor pronóstico, Gleason 7 o PSA > 6 o T2 recomendábamos ser más agresivos escogiendo el CTV más tres milímetros sin recorte posterior.

Este trabajo se presentó en el Congreso Nacional de la SEOR en Málaga en Octubre de 2007.

Después de realizar este trabajo seguimos investigando sobre la delimitación del CTV. Analizando los datos del estudio de la ESTRO observamos que en uno de los trabajos citados (100), aparte de informarnos sobre el espesor de la enfermedad extraprostática (menos de 2.5mm), se hace referencia a la localización de dicha enfermedad extraprostática. Informan de algo que a nuestro modo de entender es importante para la delimitación del CTV en la braquiterapia de próstata y es uno de los principales argumentos de esta tesis doctoral: la enfermedad extraprostática se localiza en la parte posterior de la próstata con una frecuencia de hasta un 56%. Aparentemente este aspecto pasó desapercibido a los autores de las recomendaciones de la ESTRO.

Pues bien, con toda esta información citada anteriormente creemos que el CTV igual al contorno prostático escogido por la Sociedad Americana de Braquiterapia no es adecuado, ya que no están teniendo en cuenta el riesgo de enfermedad extraprostática, que en muchos de los pacientes llegan a ser unas cifras importantes.

En cuanto al CTV que propone la ESTRO igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor recortando toda la parte posterior, nos parece un volumen de tratamiento incongruente ya que como hemos comentado con anterioridad, existen datos objetivos de localización de la enfermedad extraprostática en la parte posterior en más de la mitad de los casos y nos estaríamos dejando sin cubrir dicha enfermedad.

El otro CTV propuesto por la ESTRO igual al contorno prostático más tres milímetros alrededor en todas las direcciones lo consideramos excesivo ya que incluye dentro del volumen toda la mucosa rectal situada a menos de tres milímetros de la pared prostática.

La fascia de Denonvilliers consiste en una única estructura fibromuscular que cubre la cara posterior de la próstata y rodea las vesículas seminales. Medialmente esta fascia se fusiona con la cápsula prostática en una funda única que contiene fibras de músculo liso en continuidad con el estroma prostático. Villers et al. realizaron un estudio en el año 1993 con una serie de 243 pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata y se comprobó la relación morfológica de la fascia de Denonvilliers con la cápsula prostática y el estroma (101). Se trazó la progresión del cáncer de próstata en relación con los puntos de referencia anatómicos y como resultado se observó que un 13-19% de los especímenes presentaban afectación de la fascia por células tumorales, pero incluso en tumores de gran tamaño no hubo casos de invasión tumoral completa a través del espesor de dicha fascia y por lo tanto la invasión de la pared rectal nunca debe sospecharse a este nivel.

Además el escaso porcentaje de tumores estadiados como T4, en la bibliografía corrobora esta afirmación (102) (103) (104).

En nuestro trabajo, demostramos que en 92 de 98 pacientes la pared rectal estaba incluida cuando ampliábamos el CTV los tres milímetros en todas las direcciones que proponía la ESTRO.

Considerando por tanto incorrectos todos estos volúmenes de tratamiento proponemos un nuevo CTV que abarcaría todo el contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto allá donde interesa la pared rectal que dejamos fuera de dicho CTV para proteger el recto.

Realizamos los cálculos y comparaciones pertinentes para comprobar que el implante es factible y adecuado con este nuevo CTV.

### 6.3 CARACTERÍSTICAS DE LA PLANIFICACIÓN CREADA PARA EL NUEVO CTV

Fijándonos en los datos del volumen al que se administra el 100% de la dosis pautada vemos que en la planificación creada para el nuevo CTV en el que delimitamos el contorno prostático más los tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior es ligeramente inferior al que llevan nuestros pacientes en el que el CTV es igual al contorno prostático, 95.74% frente a 96.53% respectivamente porcentajes muy similares pero con diferencias significativas. Esto lo achacamos a que en la nueva planificación además de la recomendación del  $V_{100}$ , estábamos teniendo en cuenta también la restricción de la  $V_{150}$ , cosa que no ocurría en la planificación realizada en el año 2005 que fue la que recibieron los pacientes. Por lo tanto hemos descendido ligeramente el  $V_{100}$  para así poder cumplir la recomendación del  $V_{150} \leq 50\%$ .

Si nos detenemos en la comparación de la planificación nueva con el nuevo CTV que proponemos y la planificación creada con el implante original de nuestros pacientes para ese mismo CTV y vemos que la mejoría del  $V_{100}$  es importante en la planificación nueva con un 95.74% frente a un 85.97%. Esto era un resultado esperado ya que la planificación en la que mantenemos el implante original no estaba diseñada para el CTV propuesto y por lo tanto es lógico que el cubrimiento no sea correcto al aumentar el volumen de tratamiento.

Comparando la  $D_{90}$  de la nueva planificación ( $D_{90} = 160.22$  Gy), creada para el nuevo CTV con el implante original con ese mismo CTV vemos que las diferencias son muy significativas. Además no cumple la restricción de ser mayor del 100% de la dosis prescrita ( $D_{90} = 135.54$  Gy).

Era preciso también asegurarse de que el nuevo volumen podía implantarse sin exceder las restricciones de dosis a órganos de riesgo. En todos los casos se consiguió una planificación adecuada que no superaba dichas restricciones.

Comparando la planificación original (CTV igual a contorno prostático) y la nueva (CTV igual a contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en la parte posterior donde excluimos la pared rectal para proteger el recto) observamos que las diferencias entre  $D_{30}$  y  $D_{10}$  de la uretra no son significativas. El implante en ambas planificaciones se había realizado de acuerdo con las recomendaciones de implante periférico por lo que la dosimetría a este órgano no ha variado y en ambas se cumplen las restricciones. Es decir, a pesar de producirse un aumento en el volumen de tratamiento, la dosis en uretra es casi idéntica en ambas planificaciones (Tabla 2).

IMPLANTE	$D_{30}$ (Gy)	$D_{10}$ (Gy)
ORIGINAL	189.86	200.67
NUEVO	190.70	203.21

Tabla 2.

Ahora nos detenemos en el recto. En nuestra nueva planificación creada para el CTV que nosotros proponemos establecimos como restricción que la  $D_{2cc} \leq 145$  Gy y recomendábamos que la  $D_{0.1cc} < 200$  Gy.

Comparamos los valores de  $D_{2cc}$  de la planificación original y de la nueva y vemos que en esta última planificación se ha producido un ligero aumento de dicho valor. Las diferencias son significativas y además comprobamos que, como es lógico, al aumentar



el CTV, este queda más próximo a la pared rectal que en la planificación original y por lo tanto el recto recibe algo más de dosis pero aun así, se cumple la restricción en nuestro implante, por lo que la dosis en este órgano de riesgo no es excesiva.

Algo similar ocurre con la  $D_{0.1cc}$  cuando comparamos ambas planificaciones, la original en la que el CTV es igual al contorno prostático y la nueva para el CTV que proponemos. Observamos que en nuestra nueva planificación se produce un aumento de este valor pero a pesar de ello se cumple la recomendación casi en el 90% de nuestros pacientes.

Los datos quedan reflejados en la siguiente tabla (Tabla 3):

IMPLANTE	$D_{2cc}$ (Gy)	$D_{0.1cc}$ (Gy)
ORIGINAL	86.11	146.17
NUEVO	96.74	183.50

Tabla 3.

Con todos estos datos, corroboramos que nuestro implante cumple las restricciones y recomendaciones para los órganos de riesgo.

Pues bien, a la vista de los resultados entendemos que queda demostrado que los CTVs que propone la ESTRO y la ABS no parecen adecuados y nuestro CTV es factible para la dosimetría del volumen blanco de tratamiento y de órganos de riesgo.

Falta por supuesto demostrar que con este CTV se consigan mejores resultados clínicos con disminución del número de recidivas y sin incremento de efectos secundarios, en particular rectitis. Esta demostración, muy complicada y larga en tumores de evolución tan lenta como el cáncer de próstata queda pues pendiente y debería acometerse en un futuro.

No obstante es práctica habitual en radioterapia delimitar los volúmenes blanco de acuerdo con el comportamiento conocido de evolución tumoral. Así se hace en cadenas ganglionares en las que se ha comprobado un porcentaje importante de afectación tumoral, aun sin evidencia estadística de mejoría de resultados.

# **Capítulo 7:**

# **Conclusiones**

## 7. CONCLUSIONES.

1. La delimitación de un CTV idéntico a la imagen ecográfica de la próstata, como recomienda la Asociación Americana de Braquiterapia, es insuficiente por la frecuencia de enfermedad extraprostática.
2. Un CTV igual a contorno prostático más tres milímetros alrededor excepto en dirección posterior como propone la ESTRO es también insuficiente dada la tendencia de la enfermedad a extenderse a través de la pared posterior de la próstata.
3. Un CTV igual a contorno prostático más tres milímetros alrededor en todas las direcciones, asimismo propuesto por la ESTRO, es excesivo por la inclusión, en más del 90% de los casos, de la mucosa rectal que solo excepcionalmente se ve afectada por el tumor.
4. Definimos un nuevo CTV para Braquiterapia prostática que consideramos más adecuado y que incluye tres milímetros alrededor de la imagen ecográfica de la próstata excluyendo la pared rectal.
5. La distribución de semillas planificadas para un CTV igual a próstata es inadecuada para el volumen que proponemos.
6. Hemos planificado con el nuevo CTV 98 pacientes comprobando que es factible y que en todos los casos pueden cumplirse las recomendaciones dosimétricas para CTV y órganos de riesgo.
7. En las nuevas planificaciones se observa un incremento de la dosis al recto sin exceder las recomendaciones aceptadas y se mantiene la misma dosis a uretra.

# **Capítulo 8:**

# **Bibliografía**

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) La situación del cáncer en España. Instituto de Salud Carlos III. Junio 2009. <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>. [Online].; 2009.
- (2) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombert M, Boyle P. Estimated of the cancer incidence and mortality en Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007; 18: p. 581-592.
- (3) Registro poblacional del cáncer en Canarias 2003. <http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp>. [Online].; 2003.
- (4) Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional.: Masson. S.A; 1999.
- (5) Van Ophoven A, Roth S. The anatomy and embryological origins of the fascia of Denonvilliers: a medico-historical debate. *J Urol*. 1997; 157(1): p. 3-9.
- (6) Walsh P, Schlegel P. Radical pelvic surgery with preservation of sexual function. *Annals of Surgery*. 1988; 208(4): p. 391-400.
- (7) Monzó Gardiner J, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Bun M, Gómez Muñoz J, González Enguita C. Controversias de la anatomía quirúrgica prostática. Revisión de la literatura. *Actas urológicas españolas*. 2009; 33(3): p. 228-234.
- (8) Okoite O, Roehl K, Han M, Loeb S, Gashti S, Catlona W. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007; 70: p. 1117-1120.

- (9) Gosselaar C, Roobol M, Roemeling S, Schöder F. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2008; 54: p. 581-588.
- (10) Bostwick D, Grignon D, Hammond E. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: p. 995-1000.
- (11) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\geq$  4 ng/ml per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: p. 2239-2246.
- (12) Shariat SF, Abdel-Aziz KF, Roehrborn CG, Lotan Y. Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml. *Eur Urol.* 2006; 49: p. 293-302.
- (13) Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol.* 2007; 177: p. 505-509.
- (14) Gagnat A, Larré S, Fromont G, Pirès C, Doré B, Irani J. Survival is associated with time to reach PSA nadir (DAN) and the ratio DAN/nadir value after androgen deprivation for prostate cancer. *Prog Urol.* 2011; 21(5): p. 341-8.
- (15) Ganzer R, Roggenhofer S, Walter B, Lunz J, Schostak M, Wieland W, et al. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53(3): p. 547-53.
- (16) Monseur J, Malherbe F. Calcul du volumen prostatique par échographie endorectale. *J Urol.* 1992; 98: p. 78.
- (17) Terris M, Stamey T. Determination of prostate volumen by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991; 145: p. 984.

- (18) Herranz A, Diez Cordero J, Verdú T, Lledó G, Jara R, González C, et al. Effectiveness of transrectal ultrasonography in local staging of prostatic cancer. *actas Urol Esp.* 1997; 21(6): p. 590-597.
- (19) Halpern E, Frauscher F, Nazarian L, O'Kane P, Gomella L. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology.* 2002; 225(1): p. 71-77.
- (20) Trabulsin E, Merriam W, Gomella L. New imaging techniques in prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2006; 7(3): p. 175-180.
- (21) Epstein JL, Allsbrook WC, Amin MB. Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathologic (ISUP) Consensus Conference On Gleason Grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: p. 1228-1242.
- (22) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974; 111(1): p. 58-64.
- (23) Gleason DF. Histological Grading and Clinical Staging of Prostatic Carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic Pathology: The Prostate.* Philadelphia: Lea & Feibiger. 1977;; p. 171-198.
- (24) Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous Adenocarcinoma of the Prostate Gland. *Am J Surg Pathol.* 1985; 9: p. 299-308.
- (25) Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural Invasion, Mucinous Fibroplasia, and Glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: p. 918-24.
- (26) Akin O, Sala E, Moskowitz CS. Transition Zone Prostate Cancers: Features, Detection, Localization and Stating at Endorectal MR Imaging. *Radiology.* 2006; 239: p. 784-792.



- (27) Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: Experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005; 237: p. 541-549.
- (28) Wolf J, Cher M, Dall'era M, Presti J, Hricak H, Carroll P. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol*. 1995; 153: p. 993-999.
- (29) Oyen R, Van Poppel H, Ameye F, Van de Voorde W, Baert L. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*. 1994; 190: p. 315-332.
- (30) Jana S, Blaufox D. Nuclear medicine studies of the prostate, testes and bladder. *Nucl Med*. 2006; 36: p. 51-72.
- (31) Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Intern Med*. 1993; 118(10): p. 804-18.
- (32) Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergström R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(17): p. 1216-21.
- (33) Berner A, Harvei S, Skjorten FJ. Follow-up of localized prostate cancer, with emphasis on previous undiagnosed incidental cancer. *BJU Int*. 1999; 83(1): p. 43-52.
- (34) Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(17): p. 1248-53.

- (35) Thompson IM, Canby-Hagino E, Lucia MS. Stage migration and grade inflation in prostate cancer: Will Rogers meets Garrison Keillor. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(17): p. 1236-7.
- (36) Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA.* 1994; 272(10): p. 773-80.
- (37) Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med.* 1993; 119(9): p. 914-23.
- (38) Hinman FJ. Screening for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1991; 145(1): p. 126-9.
- (39) Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(19): p. 1325-9.
- (40) Takayama TK, Vessella RL, Lange PH. Newer applications of serum prostate-specific antigen in the management of prostate cancer. *Semin Oncol.* 1994; 21(5): p. 542-53.
- (41) Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1991; 324(4): p. 236-45.
- (42) Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol.* 1990; 144(5): p. 1180-4.
- (43) Matzkin H, Eber P, Todd B, Van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer.* 1992; 70(9): p. 2302-9.

- (44) Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, Durr ED, Kozelsky TF, Wieand HS, et al. Prostate-specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11(11): p. 2158-66.
- (45) Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330(4): p. 242-8.
- (46) Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *IJ Rob Ph.* 1994; 28: p. 33-37.
- (47) Pisansky TM, Kahn MJ, Rasp GM, Cha SS, Haddock MG, Bostwick DG. A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 1997; 79(2): p. 337-44.
- (48) Nativ O, Winkler HZ, Raz Y, Therneau TM, Farrow GM, Myers RP, et al. Stage C prostatic adenocarcinoma: flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64(8): p. 911-9.
- (49) Lee SE, Currin SM, Paulson DF, Walther PJ. Flow cytometric determination of ploidy in prostatic adenocarcinoma: a comparison with seminal vesicle involvement and histopathological grading as a predictor of clinical recurrence. *J Urol.* 1988; 140(4): p. 769-74.
- (50) Ritchie AW, Dorey F, Layfield LJ, Hannah J, Lovrekovich H, deKernion JB. Relationship of DNA content to conventional prognostic factors in clinically localised carcinoma of the prostate. *Br J Urol.* 1988; 62(3): p. 245-60.
- (51) Lieber MM. Pathological stage C (pT3) prostate cancer treated by radical prostatectomy: clinical implications of DNA ploidy analysis. *Semin Urol.* 1990; 8(4): p. 219-24.

- (52) Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol*. 1989; 141(5): p. 1070-5.
- (53) Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol*. 1993; 149(3): p. 516-8.
- (54) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281(17): p. 1591-7.
- (55) Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37(5): p. 1035-41.
- (56) Roach M3, Hanks G, Thames HJ, Schellhammer P, Shipley WU, Soko GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(4): p. 965-74.
- (57) Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32(2): p. 307-16.
- (58) Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(3): p. 629-33.
- (59) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(18): p. 1376-83.

- (60) Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(8): p. 516-21.
- (61) Baker SG. Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(8): p. 502-3.
- (62) Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69(1): p. 69-79.
- (63) Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2010; 7th ed(457-468).
- (64) Blue M, Bostwlek D, Seary T, Martin S, Slezak M, Bergstralh E. Pathologic classification of prostate carcinoma. The impact of margin status. *Cancer.* 1998; 82: p. 902-908.
- (65) Ohori M, Whee T, Kallan M, Goto Y, Seardino P. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1995; 154: p. 1818-1824.
- (66) Walsh P. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.* 1998; 160(6): p. 2418-2424.
- (67) Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short term experience. *Urology.* 1997; 50: p. 854.
- (68) Guillonneau B, El-Fettouh H, Baumert H. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological and functional after 100 cases a Montsouris Institute. *J Urol.* 2003; 169: p. 1261.

- (69) Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: oncological and functional result after 700 procedures. *J Urol*. 2005; 174: p. 1271.
- (70) Link RE, Su LM, Sullivan W, Bhayani SB, Pavlovich CP. Health related quality of life before and after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173: p. 175.
- (71) Blasko JC, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am*. 1996; 23: p. 633-650.
- (72) Tapen EM. Seed migration in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: p. 1063-1067.
- (73) Nag S, Beyer D, Frieland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of the prostate cancer. *Int J Radit Oncol Phys*. 1999; 44: p. 789-799.
- (74) ICRP Publication 98. Radiation aspect of brachytherapy for prostate cancer. 2006.
- (75) ICRU REPORT 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Report 50).. 1993..
- (76) ICRU REPORT 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon (Report 62) (Supplement to ICRU report 50). 1999..
- (77) Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Cha DV, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993; 150(1): p. 110-4.
- (78) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997; 277(18): p. 1445-51.

- (79) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001; 58(6): p. 843-8.
- (80) Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*. 1995; 22(2): p. 209-34.
- (81) Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with <sup>125</sup>I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21(3): p. 537-47.
- (82) Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46(1): p. 221-30.
- (83) Johnny K, Nelson N, Stone MD, Amir L, Vishruta D, Cesaretti JA, et al. <sup>125</sup>I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*. 2008; 70(1): p. 96-101.
- (84) Hoskin PJ, Venselaar J, Group GEB, Group GEP. Prostate brachytherapy in Europe: growth, practice and guidelines. *Radiother Oncol*. 2007; 83(1): p. 1-2.
- (85) Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2007; 83(1): p. 3-10.
- (86) Schwartz DJ, Sengupta S, Hillman DW, Sargent DJ, Cheville JC, Wilson TM, et al. Prediction of radial distance of extraprostatic extension from pretherapy factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69(2): p. 411-8.

- (87) Sherertz T, Wallner K, Wang H, Sutlief s, Russell k. Long-term urinary function after transperineal brachytherapy for patients with large prostate glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(5): p. 1241-5.
- (88) Merrick G, Butler W, Lief J, Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(1): p. 121-8.
- (89) Merrick G, Butler W, Wallner K, Galbreath R, Lief J. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 56; 2: p. 454-61.
- (90) Merrick G, Butler W, Wallner K, Allen Z, Lief J, Hinerman-Mulroy A, et al. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. *Cancer J.* 2004; 10(3): p. 181-9.
- (91) Niehaus A, Merrick G, Butler W, Wallner K, Allen Z, Galbreath R, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1): p. 136-43.
- (92) Stone N, Stock R. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes  $\geq$  50 cm<sup>3</sup>: dosimetic analysis of implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(5): p. 1199-204.
- (93) Blute M, Bergstralh E, Partin A, Walsh P, Kattan M, Scardino P, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000; 164(5): p. 1591-5.
- (94) Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz P, Palisaar J, Daghofer F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004; 17(1): p. 177-81.



- (95) Gao X, Ren S, Lu X, Xu C, Sun Y. The newer the better? Comparison of the 1997 and 2001 partin tables for pathologic stage prediction of prostate cancer in China. *Urology*. 2008; 72(5): p. 1096-101.
- (96) Egawa S, Suyama K, Arai Y, Matsumoto K, Tsukayama C, Kuwao S, et al. A study of pretreatment nomograms to predict pathological stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically resectable prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31(2): p. 74-81.
- (97) Eskicorapci S, Karabulut E, Türkeri L, Baltaci S, Cal C, Toktas G, et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol*. 2005; 47(2): p. 185-9.
- (98) Bise W, Prestidge B. A review of post-implant quality assessment in permanent transperineal interstitial prostate brachytherapy. *J Brachytherapy Int*. 1997; 13: p. 297-313.
- (99) Nag s, Baird M, Blasko J. American brachytherapy society (ABS) survey of current clinical practice for permanent brachytherapy of prostate cancer. *J Brachytherapy Int*. 1997; 13: p. 243-251.
- (100) Morton J, Peschel R. A detailed analysis of the chronic complications from iodine-125 implant vs external beam irradiation for prostate cancer. *Endocuriether/Hypertherm Oncol*. 1988; 4: p. 113-8.
- (101) Zelefsky M, Withmore W. Long-term result of retropubic permanent 125 iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol*. 1997; 158: p. 23-30.
- (102) Davis B, Pisansky T, Wilson T, Rothenberg H, Pacelli A, Hillman D, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer*. 1999; 85(12): p. 2630-7.
- (103) Villers A, McNeal J, Freiha F, Boccon-Gibod L, Stamey T. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1993; 149(4): p. 793-8.

- (104) Hsiao W, Moses K, Goodman M, Jani A, Rossi P, Master V. Stage IV prostate cancer: survival differences in clinical T4, nodal and metastatic disease. *J Urol.* 2010; 184(2): p. 512-8.
- (105) Pierorazio P, Epstein J, Humphreys E, Han M, Walsh P, Partin A. The significance of a positive bladder neck margin after radical prostatectomy: the American Joint Committee on Cancer Pathological Stage T4 designation is not warranted. *J Urol.* 2010; 183(1): p. 151-7.
- (106) Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int.* 2010; 105(6): p. 776-91.
- (107) Roehl K, Han M, Ramos C, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004; 172: p. 910-914.
- (108) Wein A, Kavousi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology.* 2007; 61.
- (109) Ayala A, Ro J, Babaian R, Troncoso P, Grigon D. The prostate capsule: does it exist? *Am J Surg Pathol.* 1989; 13(1): p. 21-27.
- (110) Kiyosima K, Yokomizo A, Yoshida T, Tomita K, Yonemasu H, Nakamura M, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34(8): p. 463-468.
- (111) National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/prostata/HealthProfessional>. [Online].