

## Tesis de Maestría

# Análisis y control post-implante en braquiterapia de baja tasa de dosis en cancer de prostata

Delgado Hernández, Donato

2004

Tesis presentada para obtener el grado de Magister de la Universidad de Buenos Aires en el área de Física Médica de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the Master's and Doctoral Theses Collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Delgado Hernández, Donato. (2004). Análisis y control post-implante en braquiterapia de baja tasa de dosis en cancer de prostata. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis\\_n4454\\_DelgadoHernandez](http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n4454_DelgadoHernandez)

**Cita tipo Chicago:**

Delgado Hernández, Donato. "Análisis y control post-implante en braquiterapia de baja tasa de dosis en cancer de prostata". Tesis de Magister. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2004. [http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis\\_n4454\\_DelgadoHernandez](http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n4454_DelgadoHernandez)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

**BIBLIOTECA CENTRAL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**  
**Y NATURALES / UBA**

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA**

**“ANÁLISIS Y CONTROL POST-IMPLANTE EN  
BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS EN  
CÁNCER DE PROSTATA”**

**Lic. Donato DELGADO HERNANDEZ**  
**MAESTRANDO**

**Lic. Mariana R. CASAL**  
**DIRECTORA**

**78846**

**Lic. Judith Kessler**  
**CODIRECTORA**

*Dedico este trabajo con mucho amor y cariño a mi hija Josierys Ginelle, mi esposa Yarissa Villarreal, mi abuela, mis hermanos y mi tía Olivia.*

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco ante todo a Dios por darme fuerzas para continuar. A mi hija, mi esposa y todos mis familiares por apoyarme y confiar siempre en mí.

A la directora del Instituto Oncológico Ángel Roffo, Dra. Berta Roth por permitirme realizar la tesis en su prestigioso centro.

A todo el personal de radioterapia del Instituto Oncológico Ángel Roffo que de una u otra forma colaboró en la realización de este trabajo, en especial al Dr. Alberto Hernández, Dr. Carlos Salum, Dra. Silvia Hansing, Dr. Mariano Brzesinski, Dra. Silvina Lemoine y la Dra. Cristina Prado.

A mi asesora, Lic. Mariana Casal por la paciencia, el apoyo y la inagotable energía brindada hacia mi persona y a la dirección de este trabajo.

A mi asesora Lic. Judith Kessler y mi profesora Lic. Diana Feld por su apoyo y colaboración.

A la Lic. Silvia Sossin por su amistad y enseñanzas y sobre todo por su apoyo incondicional.

Al grupo de amigos que compartieron conmigo aquellos momentos lindos y en algunos casos difíciles, en el transcurso de estos dos años y en especial mis grandes amigas Mary, Marga y Marta.

A todos muchas gracias

# INDICE

<b>Introducción y objetivos</b>	1
<b>Capítulo I: La próstata</b>	
1.1 Reseña histórica	3
1.2. Anatomía de la próstata	3
1.3. Adenocarcinoma de próstata	7
1.4. Diagnóstico, histopatología y estadificación del cáncer de próstata	9
1.5. Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado	15
1.5.1. Prostatectomía	15
1.5.2. Radioterapia externa	16
1.5.3. Hormonoterapia	17
1.5.4. Braquiterapia	17
1.6. Bibliografía	19
<b>Capítulo II: Planificación de tratamiento con implantes permanentes</b>	
2.1. Braquiterapia intersticial en cáncer de próstata	22
2.2. Técnicas de planificación de tratamiento de braquiterapia	23
2.2.1. Planificación Preoperatoria	24
2.2.2. Planificación Intraoperatoria	24
2.3. Descripción de la técnica utilizada en el Instituto Ángel Roffo	25
2.3.1. Recursos disponibles para realizar implantes permanentes	25
2.3.2. Planificación de tratamiento	26
2.3.2.1. Adquisición de imágenes	26
2.3.2.2. Delineación de los contornos de los órganos	29
2.3.2.3. Planificación y dosimetría	30
2.4. Implante de fuentes y control del implante	34
2.4.1. Carga de las fuentes	34
2.4.2. Colocación de las fuentes	35
2.4.3. Protección Radiológica	36
2.4.4. Placa radiográfica y control del implante	37
2.5. Bibliografía	38
<b>Capítulo III: Evaluación de la planificación y reporte dosimétrico</b>	
3.1. Cuantificadores de dosis y volumen	39
3.2. Valores aceptables para cuantificadores de dosis y volumen	40

3.3. Evaluación de homogeneidad y uniformidad	41
3.3.1. Índices de homogeneidad (DHI)	41
3.3.2. FWHM (Full Width at Half Maximun)	42
3.3.3. Histograma natural de dosis - volumen y razón de dosis naturales	43
3.4. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano	44
3.5. Bibliografía	46
<b>Capitulo IV: Análisis dosimétrico de braquiterapia post implante en braquiterapia de próstata</b>	
4.1. Importancia de la dosimetría post implante	48
4.2. Técnicas de adquisición de imágenes para la localización de implantes.	49
4.2.1. Comparación entre las diferentes técnicas de adquisición imágenes.	49
4.3. Importancia del edema y del intervalo de tiempo para realizar la evaluación dosimétrica postimplante	52
4.4. Dosimetría post implante en el Instituto Ángel Roffo	54
4.4.1. Adquisición de Imágenes	54
4.4.2. Delineación de los contornos de los órganos	55
4.5. Evaluación dosimétrica post implante	56
4.5.1. Localización de las fuentes	56
4.5.2. Visualización de órganos, isodosis y fuentes	57
4.5.3. Análisis de parámetros dosimétricos	58
4.6. Bibliografía	59
<b>Capitulo V: Resultados y discusiones</b>	
5.1. Aspectos generales de la muestra	60
5.1.1. Análisis clínico diagnóstico	61
5.2. Dosimetría intraoperatoria	65
5.2.1. Generalidades de la intervención intraoperatoria	65
5.2.2. Evaluación dosimétrica	65
5.2.3. Evaluación de homogeneidad y uniformidad de dosis	70
5.2.4. Análisis de la probabilidad de control tumoral y complicación de tejido normal	71
5.3. Reporte dosimétrico postoperatorio	73
5.3.1. Evaluación dosimétrica	73
5.3.2. Evaluación de homogeneidad y uniformidad de dosis	76

5.3.3. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano	77
5.3.4. Análisis clínico de antígeno prostático específico post implante	79
5.4. Comparación dosimétrica intraoperatoria y post operatoria	81
<b>Capítulo VI: Conclusiones y recomendaciones</b>	99
<b>Anexo I: Tablas de datos</b>	104
<b>Apéndice I: Aspectos físicos y dosimetría de semillas de <sup>125</sup>I</b>	107
<b>Apéndice II: Algoritmos de cálculos de volúmenes e identificación de las fuentes en el planificador</b>	114
<b>Apéndice III: Relación dosis volumen</b>	118
<b>Apéndice IV: Modelos para el cálculo de la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicaciones en tejido sano</b>	124

# INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata está considerado mundialmente como la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres. El número de pacientes que padecen este tipo de cáncer va en aumento en los últimos años, y no por el incremento del mismo, sino por los métodos de diagnóstico modernos de detección. La morbilidad sin embargo ha disminuido, ya que en la mayoría de los casos el cáncer es detectado en estadios tempranos.

El tratamiento para cáncer de próstata localizada o en estadios precoces se puede tratar mediante prostatectomía radical, radioterapia externa e implantación de fuentes radiactivas (braquiterapia).

La braquiterapia es una técnica de tratamiento de radiación conformada las dosis máximas se dan dentro de la próstata y caen rápidamente fuera de la misma, por lo tanto los órganos circundantes reciben dosis muy bajas. Otra característica de la braquiterapia es la independencia del movimiento del órgano, ya que las semillas son fijadas dentro de la próstata.

Debido a la dificultad para la ubicación exacta de las fuentes en la próstata en el tiempo y la posible migración de las fuentes después de la implantación es requerida la evaluación dosimétrica post implante para determinar la calidad del mismo.

En el Instituto Oncológico A. Roffo se realiza braquiterapia de baja tasa con implantes de semillas de  $^{125}\text{I}$  como monoterapia desde el año 2006. Hasta la fecha se han realizando 17 implantes de  $^{125}\text{I}$  en pacientes con cáncer de próstata.

La intervención se realiza con seguimiento de ultrasonido transrectal para la captura de las imágenes de la próstata e inserción de las agujas. La planificación realizada en todos los casos fue intraoperatoria.



Teniendo en cuenta los valores bajos de antígeno prostático postoperatorio y la ausencia de complicaciones, se puede considerar un tratamiento exitoso.

En ninguno de los pacientes implantados en estos dos años se había realizado dosimetría postoperatoria, por lo que tanto médicos como físicos consideran de importancia realizar este estudio como el inicio para mejorar los procedimientos de implantes actuales y una base para realizar los siguientes.

## **OBJETIVOS**

Este trabajo es realizado con los siguientes objetivos:

- Evaluar las diferencias entre la distribución de dosis planificada versus la distribución de dosis en los implantes llevados a cabo en el Instituto Ángel Roffo.
- Evaluar las modificaciones volumétricas post implante, con el fin de determinar el intervalo más conveniente para realizar la dosimetría post implante y evaluar en el marco teórico la influencia que estas diferencias podrían producir en el control tumoral.
- Analizar parámetros cuantificadores dosimétricos e indicadores en próstata, recto y uretra para cuantificar su influencia en el éxito del tratamiento.
- De existir diferencias significativas entre la dosimetría Intraoperatoria y postoperatoria, sugerir alternativa de compensación de dosis en dicha región.
- Evaluar la correlación entre la dosimetría y los resultados clínicos.

# CAPITULO I

## LA PRÓSTATA

### 1.1 Reseña histórica

### 1.2. Anatomía de la próstata

### 1.3. Adenocarcinoma de próstata

### 1.4. Diagnóstico, histopatología y estadificación del cáncer de próstata

### 1.5. Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado

#### 1.5.1. Tratamientos principales

##### 1.5.1. Prostatectomía

##### 1.5.2. Radioterapia externa

##### 1.5.3. Braquiterapia

##### 1.5.4. Hormonoterapia

### 1.6. Bibliografía

#### 1.1. Reseña histórica

La primera descripción de la próstata se atribuye a Herophilus, un anatomista de Alejandría en el cuarto centenario AC. Refiriéndose al órgano ubicado en frente de la vejiga

Galeno (131-200) describió ciertos cambios en la uretra prostática que se corresponden bastante bien con aquellas modificaciones que producen el crecimiento benigno de la próstata, sin embargo no fue hasta 2000 años después que los médicos describieron que el crecimiento de este órgano producía la obstrucción del vaciamiento de la vejiga. [1]

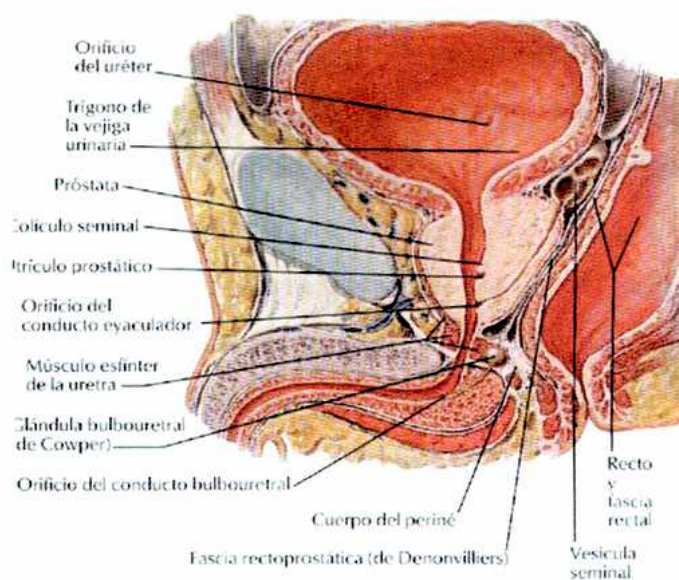
#### 1.2. Anatomía de la próstata

La próstata es un órgano consistente constituido por casi dos tercios de glándula y un tercio de tejido fibroso, que rodea en el varón el principio de la uretra y engloba la

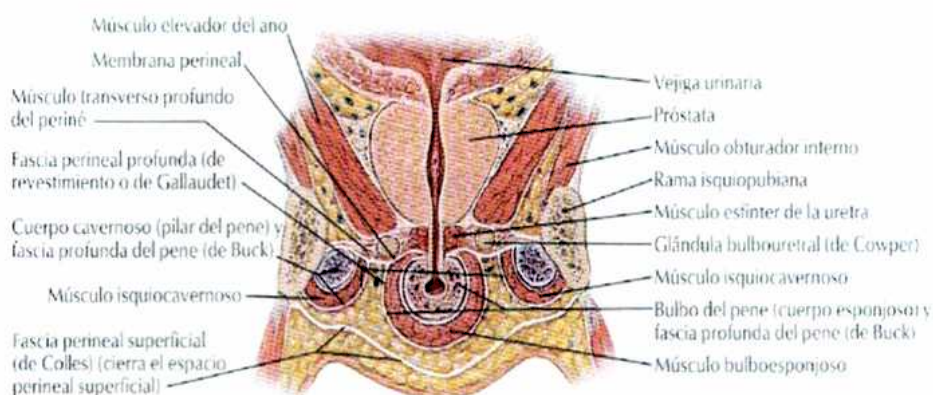
encrucijada de las vías urinarias y las vías genitales. Es la glándula accesoria mayor del aparato reproductor masculino y forma parte de los órganos que componen el retroperitoneo; su control de crecimiento está directamente relacionado con la secreción de la testosterona y su principal función es secretar un líquido lechoso que transporta los espermatozoides en la eyaculación.

La próstata normal en adultos mide unos 4 cm en sentido transversal en su base, unos 2 cm en sentido anteroposterior y 3 cm en sus diámetros verticales. Su peso normal es aproximadamente entre 20 a 25 g. Es comparado a una castaña de la India por su forma, tamaño, color y consistencia, constituye un pequeño cono aplanado de vértice inferior; su eje muy oblicuo hacia abajo y hacia delante, forma un ángulo de 25 ° con respecto a la vertical.

La próstata está ubicada en la parte anterior de la cavidad pelviana, entre: la sínfisis pubiana por delante, el recto por atrás, la vejiga por arriba, la aponeurosis perineal media por abajo y el embudo de los elevadores de cada lado. Se encuentra fija especialmente por su adherencia con la base de la vejiga; el cruce de la uretra y de las vías espermáticas y sus conexiones con las paredes de su celda [2] (*Figura 1.1*).



**Figura 1.1.** Ubicación de la próstata

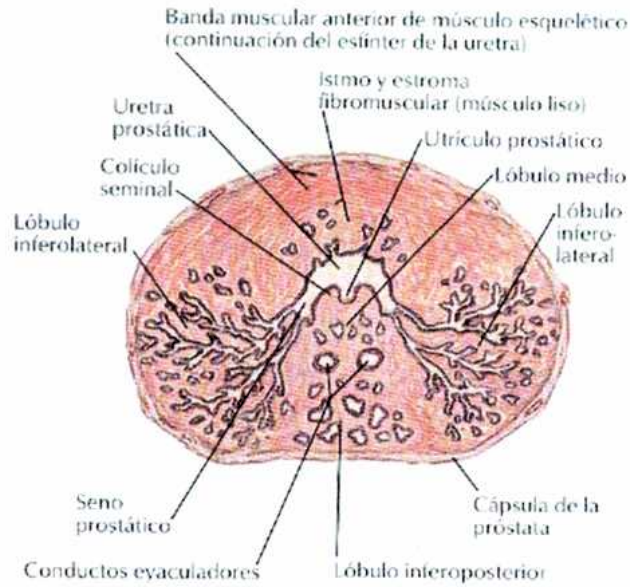


**Figura 1.2. Sección frontal de la próstata**

En la próstata se describen cuatro caras, una base y un vértice

- Cara anterior: se estrecha en sentido transversal y convexo, se extiende desde el vértice hasta la base. Está situada a unos 2 cm por detrás de la sínfisis púbica, separada por un plexo venoso y algo de tejido adiposo laxo. Cerca de su límite superior está unida a los huesos púbicos por los ligamentos puboprostáticos. La uretra emerge de esta por los ligamentos anterosuperior al vértice de la próstata.

- Cara posterior: es plana transversalmente y convexa verticalmente; está separada del recto por la vaina prostática y tejido conjuntivo laxo, externo a ella. Cerca de su borde superior (yuxtavesical) hay una depresión, por la que penetraran en la próstata los dos ductos eyaculadores, que dividen esta cara en una parte superior y otra inferior más grande. La parte superior tiene un tamaño variable, y se suele considerar como la cara externa del lóbulo medio. La inferior tiene un surco central poco profundo, que marca la separación parcial entre los lóbulos laterales derecho e izquierdo, que son los que forman la mayor parte de la masa prostática y que, en realidad, en la parte posterior de la uretra forman un todo continuo. La cara posterior es accesible al tacto rectal, posee la forma de un “corazón de naipes”. A una banda de tejido fibromuscular, que une los lóbulos laterales por la parte ventral de la uretra, suele denominársele lóbulo anterior. Este lóbulo tiene menor número de estructuras glandulares que el resto de la glándula. Se expone aquí una descripción de la lobulación de la glándula prostática, basada fundamentalmente en el clásico estudio de Lowsley (1912) [3] (Figura 1.3)



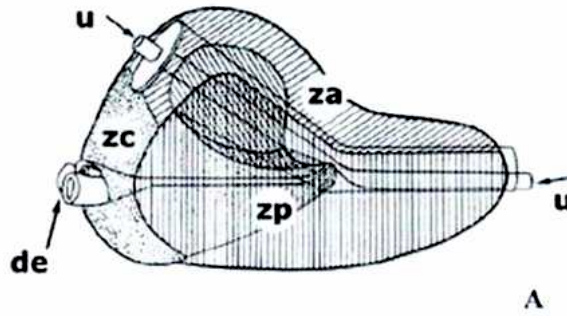
**Figura 1.3.** Lobulación de la próstata de acuerdo a Lowsley (1912)

- Caras inferolaterales son prominentes y están en relación con las partes anteriores de los músculos elevadores del ano, que sin embargo están separados de la glándula por un plexo venoso incluido en tejido fibroso, que forma parte lateral de la celda de este órgano.

- Base (basis prístate) o pico prostático: redondeado, explayado hacia delante, está en la mayor parte de su extensión directamente contigua al cuello de la vejiga urinaria y por encima de él. La uretra atraviesa esta superficie cerca del borde anterior.

- El vértice (ápex): es inferior y está en contacto con la fascia de las caras superiores del esfínter estriado de la uretra y el músculo transverso profundo del periné. [1]

El parénquima de la próstata según McNeal [4] está compuesto por cuatro áreas anatómicas y biológicas distintas: la zona periférica (zp) compuesta por el 70 % de la próstata glandular y es además donde más del 90% de los casos se localiza los carcinomas de próstata. La zona central (zc), la cual constituye un 25 % de la próstata glandular, tiene una marcada diferencia histológica con respecto a la zona periférica, la región peri prostática (zpu) es el segmento uretral proximal al verumontanum es el lugar donde ocurren las hiperplasias prostáticas benignas y la última zona es el estroma fibromuscular anterior (za) que forma la superficie anterior de la próstata (figura 1.3).



**Figura 1.4.** Vista lateral de un esquema de la anatomía prostática de acuerdo con Mcneal (1978), muestra la zona anterior (za), la zona periférica (zp) y la zona central (zc). U: uretra, de: ducto eyaculador

La próstata presenta gran interés médico, porque a partir desde los 40 años suele experimentar un aumento benigno de tamaño (hipertrofia prostática). La próstata hipertrófica se proyecta dentro de la vejiga e impide la micción, al alterar la uretra prostática.

### 1.3. Adenocarcinoma de próstata

#### *Incidencia*

El cáncer de próstata es el número dos en la causa de muerte por cáncer en hombres. Excluyendo al cáncer de piel, el 41 % de todos los diagnósticos de cancer en hombre es de origen prostático; además se ha estimado que el cáncer de próstata se desarrolla en 1 de cada 5 hombres [1].

En 1996, se diagnosticaron aproximadamente 317 000 casos de cáncer de próstata en el mundo y 40 400 de estos hombres murieron. A fines de los años 80' hubo un gran aumento de detección del cáncer de próstata, con el descubrimiento del PSA (antígeno prostático específico), un método de diagnóstico temprano.

Así, el creciente avance tecnológico y científico ha logrado diagnosticar el cáncer de próstata con estadios cada vez más precoces, lo que abre la puerta a la posibilidad de tratamientos curativos. Según la Sociedad Americana de Cáncer el 85 % de todos los tumores prostáticos se diagnostican en estadios precoces y la tasa de supervivencia es del 79 % y 57 % a 10 y 15 años respectivamente. [5]

En Argentina la tendencia de mortalidad por el cáncer de próstata se encuentra influenciada por diversos factores, entre ellos las modalidades de diagnóstico y tratamiento, la detección temprana y las diferencias en la accesibilidad a los servicios de salud [6].

En Buenos Aires (según el atlas de incidencia de cáncer del 1980-2001) el ritmo de tasa de crecimiento del cáncer de próstata fue del 2,6 % anual a partir de 1984 y descendió a partir de 1998. En las demás regiones de Argentina las tasas de mortalidad aumentaron en forma significativa a más del 2 % por año [6].

### *Etiología*

No se conoce la causa directa responsable del cáncer de próstata. Algunos factores que condicionan un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad son: edad avanzada, vivir en países occidentales, pertenecer a la raza afro-americana o tener antecedentes de cáncer prostático [5].

Con respecto a la raza y tomando en cuenta algunos estudios se puede mencionar que en los asiáticos el cáncer de próstata es poco probable, existe discrepancia entre la raza negra y blanca dentro de un mismo país.

El cambio de incidencia con la edad muestra que el cáncer de próstata es frecuente en los varones mayores de 55 años. Se calcula que uno de cada 55 varones entre 40 y 59 años de edad tiene rastros de la enfermedad y que entre los 60 y 79 años aumenta la probabilidad de tener cáncer de próstata. La tasa de mortalidad mundial por cáncer de próstata va de 10,8 % en varones entre los 60 y 70 años a 24,6 % en mayores de 80.

En un 5-10 % de los casos de cáncer de próstata son hereditarios. En pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40 % presentan susceptibilidad heredada. Aunque autores han señalado estudios contrarios.

El papel del tabaco en el desarrollo del cáncer de próstata es controvertido y en la mayoría de los estudios de caso – control no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático [5].

## **1.4. Diagnóstico, histopatología y estadificación del cáncer de próstata**

### **Diagnóstico de cáncer**

#### **Sintomatología clínica**

Las alteraciones miccionales son los síntomas más frecuentes; en la forma de un cuadro conocido como síndrome prostático. La hipertrofia benigna o maligna de próstata son causas frecuentes de obstrucción uretral, que se caracteriza por nicturia (necesidad de orinar por la noche), disuria (dificultad o dolor durante la micción) y tenesmo (deseo imperioso de orinar). Otros síntomas acompañantes que se pueden presentar son: disfunción eréctil, hematuria, dolor, síndrome tóxico y síntoma de enfermedad diseminada.

#### **Tacto rectal**

El tacto rectal es la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico de cáncer de próstata. Está muy influenciado por la experiencia del médico y el nivel de sospecha.

La capacidad de palpar la próstata depende de la plenitud vesical. Una vejiga llena ofrece resistencia sobre la glándula prostática y permite palparla más fácilmente. Durante el tacto rectal, la próstata cancerosa se nota dura y, a menudo, irregular (*figura 1.5*).





*Figura 1.5. Prueba de tacto rectal*

A esta prueba diagnóstica se le atribuye una baja sensibilidad y alta especificidad, con un valor predictivo positivo de 6 – 39 % cuando se utiliza en programa de screening (detección precoz) del cáncer de próstata.

### **Ecografía transrectal**

La ecografía transrectal (TRUS) constituye un excelente método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia dirigida en las zonas sospechosas. No se recomienda como test de “screening” inicial ya que del 30 al 57 % de las lesiones hipoecoicas sospechosas resultan benignas. La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de cáncer de próstata es de 70 – 92 % con una especificidad del 40 – 65 %.

El carcinoma de próstata puede ser asintomático hasta lograr un tamaño significativo. Un examen digital rectal anual debe ser realizado en todos los hombres mayores de los 40 años de edad. [5]

### **Antígeno prostático específico (PSA)**

El PSA es una glicoproteína producida exclusivamente por el tejido glandular prostático y fue inicialmente identificado y purificado por Wang y col (1979) [7].

El PSA se puede cuantificar fácilmente en suero y debido a su alta sensibilidad se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata. A diferencia del tacto rectal y el TRUS, el PSA constituye una prueba cuantitativa, reproducible, tolerada por el paciente y económica.

El rango normal del valor de PSA es de 0,4 a 4 ng/ml; recientemente, se recomienda que este valor normal del PSA se ajuste acorde a la edad (tabla 1.1). [8]

Edad (años)	Rango de referencia de PSA (ng/ml)
40 - 50	0 - 2,5
50 - 60	0 - 3,5
60 - 70	0 - 4,5
70 - 80	0 - 6,5

### **Recaída bioquímica**

Una definición importante antes de continuar, ya que en torno al mismo se define una recaída bioquímica es el nadir del PSA. Se trata del valor más bajo alcanzado tras cualquier tratamiento para el cáncer de próstata, ya sea cirugía, radioterapia u hormonas, y se considera un buen indicio de su eficacia.

La Conferencia de Consenso de la Radiation Therapy Oncology Group (ASTRO) celebrada en enero de 2005 [10] dio las siguientes recomendaciones:

- La definición de recidiva se basa en el incremento igual o superior a 2 ng/ml sobre el nadir de PSA en pacientes tratados con radioterapia externa, con o sin deprivación hormonal.
- La fecha de recidiva será la del momento en que ocurra sin antedatar.
- Para evitar artefactos derivados de un seguimiento corto, se mencionarán los resultados a un tiempo que sea menor en 2 años a la mediana de seguimiento.

Los trabajos de otros autores han venido a apoyar esta definición. Fitch et al [11] recomiendan considerar el nadir superior a 2 ng/ml para braquiterapia o radioterapia externa con o sin deprivación hormonal. Kuban et al [12] también abogan por el uso de esta definición para pacientes tratados con braquiterapia; no obstante, además se puede

usar el criterio de PSA superior a 0,5 ng/ml en pacientes con un seguimiento superior a 6 años.

### **Histopatología del cáncer de próstata (Gleason)**

El sistema de grado de Gleason es un sistema para la clasificación histopatológica del grado de malignidad del adenocarcinoma de próstata.

El sistema de grados de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y el crecimiento del tumor en relación con el estroma mediante análisis histológico de muestras tumorales vistas en el microscopio.

Para establecer el grado de Gleason de una biopsia o de una pieza quirúrgica se valoran separadamente dos patrones de crecimiento más frecuentes. El patrón primario es aquel que representa el mayor porcentaje en la muestra y el secundario es el que sigue en frecuencia. Se asigna un valor a cada uno de ellos de 1 (bien diferenciado) a 5 (poco diferenciado). El grado total o Gleason combinado se expresa como la suma de los dos componentes [5].

El sistema de Gleason reconoce cinco niveles de progresividad tumoral:

1. Grado 1: consiste en glándulas pequeñas y uniformes con cambios nucleares mínimos.
2. Grado 2: glándulas relativamente uniformes, únicas de disposición más laxa y con mayor cantidad de estroma entre ellas.
3. Grado 3: son los que se encuentran más frecuentemente, muestran una variación marcada en el tamaño y organización glandular y generalmente infiltración del estroma y tejido adyacentes.
4. Grado 4: muestran una atipia citológica marcada con infiltración extensa.
5. Grado 5: se caracterizan por láminas de células tumorales indiferenciadas.

El sistema de Gleason es una herramienta muy potente en el diagnóstico y manejo terapéutico del cáncer de próstata, por sus connotaciones pronósticas. Sin embargo su fiabilidad e interpretación puede verse alterada por diversos factores; en primer lugar la experiencia del patólogo, en segundo lugar el tamaño de la muestra analizada y por último la terapia hormonal previa a la biopsia que produce unos cambios morfológicos en las glándulas del adenocarcinoma. [13]

### **Estadificación del cáncer de próstata**

La determinación del estadio correcto de la enfermedad neoplásica es la base fundamental para la elección de la estrategia terapéutica adecuada y para homogeneizar criterios clínicos patológicos. En el Instituto Oncológico Ángel Roffo se utiliza la clasificación de estadios del cáncer de próstata propuesto por la Unión Internacional contra el cáncer (UICC), más conocida como clasificación TNM.

La clasificación TNM se aplica a adenocarcinoma. El carcinoma de células transicionales de la próstata se clasifica como un tumor uretral.

La región de nodos linfáticos de la pelvis a las que se refiere la clasificación está constituida por los nodos pélvicos ubicados bajo la bifurcación de la arteria ilíaca común. Lateralmente no se afecta la clasificación N.

### **Clasificación TNM [14]**

T – tumor primario

TX tumor primario no puede ser evaluado

T0 no hay evidencia de tumor primario

T1 tumor clínicamente inaparente no palpable o visible en imágenes

T1a tumor histológico incidental encontrado en 5 % o menos de los tejidos.

T1b tumor histológico incidental encontrado en más del 5 % de los tejidos.

T1c tumor identificado por biopsia de aguja (e.g. por el elevado PSA)

T2 Tumor confinado en la próstata

T2a Tumor que envuelve un medio del lóbulo o menos.

T2b Tumor que envuelve más que medio lóbulo, pero no ambos lóbulos

T2c Tumor que envuelve ambos lóbulos

T3 Tumor extendido en la cápsula prostática

T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)

T3b Tumor que invade vesícula seminal

T4 El tumor es fijo o invade otras estructuras adyacentes que la vesículas seminales: cuello de la vejiga, esfínter externa, recto, músculo elevador o pared pélvico

La invasión en el ápex prostático o en la capsula prostática no se clasifica como T3, si no T2

N- Región de los nódulos linfáticos

Nx Nodos linfáticos no se pueden evaluar

N0 Ninguna metástasis en la región de los nodos linfáticos

N1 Metástasis en los nódulos linfáticos

M- Metástasis distantes

Mx La metástasis distante no puede ser evaluado

M0 No hay metástasis distante

M1 Hay metástasis distante

M1a No hay región de nódulos linfáticos

M1b Hueso(s)

M1c otros sitios

### Grupos de riesgo

Roach y col [15] reconocen tres grupos de riesgo de pacientes con cáncer de próstata, esta clasificación toma en cuenta el grado de Gleason, el estadio clínico (TNM) y el PSA (tabla 1.2).

**Tabla 1.2. Grupos de riesgo según Roach y colaboradores.**

	Estadio	PSA (ng/ml)	Gleason	Inclusión de nódulos	Grupo pronostico/% libre de enfermedad (5 años)
Grupo I	T1c – T2a	< 10	≤ 6	No	85%
Grupo II	T2b	10 -20	7	No	50 %
Grupo III	T2c – T3	> 20	8 – 10	Si	30 %

## **1.5. Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado**

### **Tratamientos principales**

Existen controversias acerca de cual es el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad, por lo tanto es muy importante tomar en cuenta los distintos efectos secundarios a la hora de decidir la terapéutica a usar.

Los tratamientos que pueden ser aplicados en cáncer de próstata localizada son la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia.

#### **1.5.1. Prostatectomía radical**

La prostatectomía radical es el tratamiento de referencia en el cáncer de próstata localizado y con él se comparan el resto de las modalidades terapéuticas. La prostatectomía es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes que tienen bajo PSA inicial, tumor diferenciado y estadios tempranos.

La prostatectomía supone la extirpación de toda la glándula prostática, incluyendo las vesículas seminales, en contraposición a la extirpación parcial que se realiza para tratar la hiperplasia benigna de próstata. Desde 1990, la prostatectomía radical se ha realizado con gran frecuencia para tratar el cáncer de próstata aparentemente localizado.

Entre las complicaciones agudas se encuentra la pérdida de sangre peroperatoria que oscila entre los 600 – 1400 ml, la lesión rectal, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.

Entre las complicaciones tardías se incluye la incontinencia urinaria y la pérdida de función eréctil.

### 1.5.2. Radioterapia Externa

La radioterapia externa es un tratamiento con radiación en el cual, de manera fraccionada se da una dosis total que dependerá del estado de la enfermedad y del tipo de radiación utilizada.

En los 80' la técnica más popular fue la técnica de cuatro campos ("four field box) seguido por un boost bilateral con arco de 120.

Hoy día se han desarrollado nuevas técnicas; más precisas, conservadoras utilizando planificadores. Entre ellas se puede mencionar:

- La radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT): se realiza una tomografía axial computarizada que permita al radioncólogo centrar la radiación en el órgano. El objetivo de este tipo de técnica es dar dosis tan alta y homogénea como sea posible al tejido enfermo protegiendo los tejidos sanos circundantes limitando efectos nocivos en el paciente.
- La radioterapia modulada (IMRT) es un tipo de 3D-CR. La IMRT permite a los médicos cambiar la intensidad de la radiación dentro de cada haz. En algunos casos, esto permite a los médicos aumentar la dosis de prescripción en la próstata y a la vez reducir la dosis a los tejidos normales cercanos.

Los posibles efectos secundarios incluyen la fatiga, aumento en la frecuencia al orinar o molestias al orinar y pérdida del control de la evacuación. Estos síntomas por lo general desaparecen unas pocas semanas después de completar el tratamiento. La impotencia también es un posible efecto secundario de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata. Sin embargo, muchos pacientes que reciben radioterapia para el cáncer de próstata pueden mantener la función sexual normal. [1]

### **1.5.3. Terapia Hormonal (Hormonoterapia)**

La hormonoterapia es muy usada en tratamientos de cáncer de próstata debido a su poder de inhibidor hormonal, lo cual facilita o detiene en parte la proliferación del cáncer. Funciona privando al tumor de las hormonas masculinas que necesita para crecer. Esto puede ayudar al mejor funcionamiento de los tratamientos con radioterapia.

En braquiterapia suele utilizarse terapia hormonal antes de la radiación para reducir el tumor o disminuir el volumen del cáncer periférico y aumentar la efectividad del implante. La disminución previa del volumen prostático mediante este método se da en general en pacientes que presentan volúmenes prostáticos mayores a  $50 \text{ cm}^3$  [20].

### **1.5.4. Braquiterapia de próstata con semillas**

La braquiterapia de próstata consiste en el tratamiento del cáncer insertando fuentes radiactivas directamente en la glándula.

#### **Breve historia de la braquiterapia con implantes permanentes**

El uso de braquiterapia en cáncer de próstata con radón encapsulado fue publicado por Barringer en 1920. Describía la inserción de agujas de Ra-233 directamente a la próstata por vía transperitoneal guiada directamente por el recto. En 1952, Flocks introdujo la inyección de Oro radiactivo coloidal (Au-198) mediante exposición directa de la próstata. Este tipo de implantes eran muy complejos y al alcance de pocos especialistas, por lo cual esta técnica fue desapareciendo gradualmente.

El procedimiento retropúbico mediante una incisión en la línea media y una linfadenectomía bilateral, llevado a cabo en marzo de 1956 por W. Whitmore, B. Hilaris y H. Grabstald en el Memorial Hospital en New York hace renacer la braquiterapia prostática, sin embargo la tecnología empleada fue inadecuada y dió como resultado una pobre distribución de las semillas en la glándula prostática, la única técnica disponible para el planeamiento eran los rayos X de pelvis que se usaban para determinar la próstata y las semillas eran insertadas mediante el solo uso de tacto rectal [16]. El desarrollo del nomograma en el Memorial Hospital dió una herramienta para el



cálculo estimado del número de semillas, ya que anteriormente esta estimación se realizaban empíricamente, sin embargo con el tiempo se encontraron recidivas debido a la pobre distribución de las semillas, por lo que presentaban grandes inhomogeneidades en la dosis, esto trajo como consecuencia que se abandonara la técnica.

En 1969, Kratochwill [17] introduce el uso del transductor rectal unidimensional para tomar biopsias directas de la próstata y Watanabe uso la misma técnica para evaluar la glándula prostática [18].

H. Holm y col. en 1981 introducen la técnica de implantes permanentes de semillas en tumores abdominales guiados con ultrasonido. En 1983 resurgen los implantes de  $^{125}\text{I}$ , guiados por ultrasonido transrectal en dos dimensiones y en 1986 se mejora la técnica con el uso de ultrasonido en tiempo real. [19]

Desde entonces muchos han sido los hospitales que han ido incluyendo dicho procedimiento en su lista de terapias, siendo el Dr. John Blasko y colaboradores los pioneros de la modalidad de la braquiterapia prostática moderna.

La elección de pacientes para realizar estos tratamientos fue aun más satisfactoria mediante la inclusión del antígeno prostático específico (PSA) y su fuerte correlación con el cáncer de próstata.

A fines de 1997 se realiza, en la Escuela de Medicina Nuclear, la primera braquiterapia con implantes permanentes ecodirigida en Argentina (Mendoza). Inconvenientes surgidos con la importación de las semillas por desabastecimiento mundial y por causas atribuibles al importador trajeron como consecuencia que el segundo tratamiento tuviera lugar un año después.

En el Instituto Oncológico A. Roffo se realiza braquiterapia con implantes permanentes de  $^{125}\text{I}$  a pacientes en grupo de riesgo I. La braquiterapia en este caso se realiza como monoterapia. En el Instituto se ha realizado implantes desde noviembre del año 2006 hasta el presente, teniendo hasta la fecha hecho un total de 17 implantes. La intervención se realiza con seguimiento de ultrasonido transrectal y planificación intraoperatoria con el planificador de Varian Medical System Variseed 7,1.

## 1.6. Bibliografía

- [1] Perez C. y Brady L. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Chap. 59, Philadelphia, U.S.A., 1997.
- [2] Williams Peter L y Warwick, Roger, profesores de anatomía de Guy's Hospital Medical School, Universidad de Londres. *Gray's Anatomy*, trigésimosexta edición, Slavav Editores, S. A. tomo II, Pag. 1558-1560
- [3] Lowsley, O. S. The development of human prostate gland with reference of the development of other structures and the neck of the urinary bladder. *Am. J. Anat.*, 13:299-349, 1912.
- [4] Mcneal, J. E. Prostate. In: SS Sterenberg (Ed), *Histology for Pathologists*. 2nd, Chap 42, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. pp 997-1017.
- [5] Polo R, J. Modelos clínico-dosimétricos predictivos del control bioquímico del cáncer de próstata órgano-confinado tratado mediante implantes radiactivos permanentes. Universidad de Barcelona
- [6] Atlas de tendencias de mortalidad por cáncer. Argentina, 1980-2001.
- [7] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17:159-163.
- [8] Lockhart R. y col. *Anatomía Humana*, Primera edición. Editorial Interamericana, S.A. Pag. 568
- [9] Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley U, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOGASTRO phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65:965-74.

[10] Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1035-41.

[11] Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1487-93.

[12] Fitch DL, Mcgrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1430-9.

[13] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol.* 1992 Mar; 23(3):273-9.

[14] International Union Against Cancer, TNM Classification of Malignant Tumours, Edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind, Sixth Edition 2002. Wiley - Liss

[15] Roach M 3RD , Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1;47(3):617-27.

[16] W, Whitmore, JR. B. Hilaris And H. Grabstald. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *The Journal of Urology.* 1972; 108: 918-920.

[17] Kartocho will A, Puncture guided by ultrasound, (Abstract) 1969 June 2-7; Viene, Austria. 1969; 297

[18] Watanabe H, Igari D, Tamahashi Y, Harada K, Saltoh. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *The Journal of Urology* 1975; 114: 734-739.

[19] Holm H.H, N. Juul, J Pedersen, H Hansen y I. Stroyer. Transperineal 125 iodine seed implantation in prostatic cancer guide by transrectal ultrasonography, *Journal of Urology*, 2002; 167, 985-988.

[20] Beyer D, Nath R, Butjer W, et al. American Brachytherapy Society recommendations for clinical implementation of NIST – 1999 standards for 103 palladium brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47: 273-275

## **CAPITULO II**

### **PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO CON IMPLANTES PERMANENTES**

#### **2.1. Braquiterapia intersticial en cáncer de próstata**

#### **2.2. Técnicas de planificación de tratamiento**

##### **2.2.1. Planificación Preoperatoria**

##### **2.2.2. Planificación Intraoperatoria**

#### **2.3. Descripción de la técnica en el Instituto Ángel Roffo**

##### **2.3.1. Recursos disponibles para realizar implantes permanentes**

###### **2.2.1.1. Posicionamiento**

##### **2.3.2. Planificación y dosimetría**

###### **2.3.2.1. Adquisición de imágenes**

###### **2.3.2.2. Delineación de los contornos de los órganos**

###### **2.3.2.3. Planificación y dosimetría**

###### **2.3.2.3.1. Distribución de las fuentes**

###### **2.3.2.3.2. Vista en dos dimensiones**

###### **2.3.2.3.3. Vista en tres dimensiones**

#### **2.4. Implante y control dosimétrico**

##### **2.4.1. Carga de las fuentes**

##### **2.4.2. Colocación de las fuentes**

##### **2.4.3. Protección Radiológica**

##### **2.4.4. Radiografía Postoperatoria**

#### **2.1. Braquiterapia intersticial en cáncer de próstata**

La braquiterapia con semillas radiactivas es considerada como una alternativa conservadora para tratar tumores. Dicha técnica es una variante de la radioterapia en la cual se colocan fuentes de un radioisótopo en la cercanía del tumor (braqui = cerca de); en este caso se introducen en la glándula de la próstata y se dejan permanentemente, siendo esta una técnica de baja tasa de dosis (LDR).

En vista de la necesidad de mantener un equilibrio entre la dosis aplicada en el tumor para su control y la dosis que reciben los órganos sanos cercanos al tumor, este tipo de tratamiento ha ido evolucionando en su procedimiento y hoy día se hace indispensable el uso de la sonda ecográfica con transductor rectal (TRUS) y el planificador dosimétrico.

## 2.2. Técnicas de planificación del tratamiento de braquiterapia

El planeamiento computarizado del tratamiento de implantes de semillas de  $^{125}\text{I}$  juega un papel muy importante en la braquiterapia de próstata moderna. Se debe tener mucho cuidado al planear la dosimetría para reducir las probabilidades de complicaciones o daños en el tejido normal por radiación.

Esta gran responsabilidad exige a los médicos o profesionales que intervienen contemplar la técnica y los problemas de dosimetría para cada caso, realizando ajustes, si es necesario, antes del implante.

Aunque represente tiempo de anestesia en el paciente, la planificación es un proceso que requiere tomar en cuenta la anatomía del paciente y los posibles problemas que se puedan presentar al aplicar el tratamiento. Esto permite al grupo formular un plan que provea la cobertura completa del volumen blanco con una dosis prescrita suficiente para lograr el control tumoral, tomando además en consideración las dosis de tolerancia en el recto, la vejiga y la uretra.

Existen dos alternativas de planificación de los implantes de  $^{125}\text{I}$ , una intraoperatoria y otra preoperatoria. Es decisión de cada institución evaluar y utilizar la más apta para tratar los pacientes, tomando en cuenta algunos factores, entre ellos el factor tiempo, espacio, cantidad de personal y la mejor calidad para el tratamiento del paciente.

El procedimiento a realizar en la planificación, ya sea intraoperatoria o preoperatoria, es similar, la única variante es que el plan en preoperatoria es realizado

días anteriores a la colocación de las semillas en el quirófano y en la intraoperatoria se realiza “in situ”.

### **2.2.1. Planificación preoperatoria**

La dosimetría preoperatoria es recomendada por la American Brachytherapy Society (ABS). En este tipo de dosimetría se realiza un “pre-plan” del implante antes de la inserción de las semillas. Generalmente se practica algunas semanas antes del acto quirúrgico, y está basado en imágenes de ultrasonido por vía transrectal, previamente adquiridas, y que permiten determinar el volumen de la próstata. [2]

Este es el tipo de planificación usado en la mayoría de los centros, sin embargo se presentan los siguientes inconvenientes:

- a. La dificultad de reproducir en la sala de operaciones la posición que el paciente tuvo durante el ultrasonido.
- b. El cambio del volumen prostático debido a la anestesia usada durante el implante, que relaja los músculos de la pelvis y consecuentemente cambia la forma de la próstata. [1]

Las ventajas principales del planeamiento preoperatorio son:

- a. La reducción de la dosis y prever la interferencia del arco púbico
- b. La posibilidad de realizar un cálculo aproximado preoperatorio del máximo de fuentes requeridas para el implante.

### **2.2.2. Planificación intraoperatoria**

La planificación intraoperatoria es aquella planificación que se realiza en el momento que el paciente se encuentra en el quirófano y se le van a colocar las semillas radiactivas. Esta planificación se realiza “in situ” y en tiempo real.

Los inconvenientes del planeamiento preoperatorio mencionados anteriormente son superados con esta técnica de planeamiento, ya que se efectúa con el paciente anestesiado parcial o totalmente y en la posición de litotomía, evitando así el cambio en la forma de la próstata del paciente.

Se realiza un seguimiento del volumen mediante el ultrasonido transrectal (TRUS) para el cual las imágenes son transferidas a la computadora que maneja el planificador. El sistema de planificación es necesario para producir una optimización de la dosimetría, la cual se revisa y aprueba por el físico y el oncólogo radioterapeuta en la sala de operaciones antes de colocar las semillas en su lugar.

### 2.3. Descripción de la técnica utilizada en el Instituto Ángel Roffo

#### 2.3.1. Recursos disponibles para realizar implantes permanentes

En el Instituto Ángel Roffo se han realizado hasta la fecha 17 implantes permanentes de semillas del radioisótopo de  $^{125}\text{I}$ , todos ellos con planificación intraoperatoria.

El Instituto cuenta con un grupo de especialistas idóneos para tales fines, entre ellos: físicos médicos, radioterapeutas, oncólogos, anestesiistas y enfermeras,

El equipo con el cual se realiza la intervención del implante es el sugerido por el TG 64. Este equipo se muestra en la *tabla 2.1.* [1]

**Tabla 2.1.** Equipamiento requerido para un programa de implantes de semillas en próstata

Equipamiento principal	Cámara de ionización o detector Geiger Müller
	Sistema de planificación computarizado
	Unidad de ultrasonido
	Estabilizador
	Unidad de fluoroscopia
Otros recursos e insumos	Agujas
	Contenedor esterilizado de semillas
	Semillas radiactivas
	Espaciador y cera



### 2.3.1.1. Posicionamiento

El paciente es colocado decúbito dorsal, en posición de litotomía perineal, con los muslos aproximadamente perpendiculares al cuerpo (*figura 2.1*). Esta rotación de los huesos pélvicos permite un mejor acceso a la próstata, y ayuda a evitar la obstrucción de la aguja por el arco púbico. Los genitales externos son colocados hacia el abdomen del paciente, sosteniéndolos con una película adhesiva especial para este tipo de intervención. La anestesia puede ser general o local. En el caso del Instituto Ángel Roffo se ha tenido experiencia con ambos tipos de anestesia.

Se utiliza un catéter con solución salina en la uretra y en algunos casos se agregó agente de contraste para su mejor identificación.



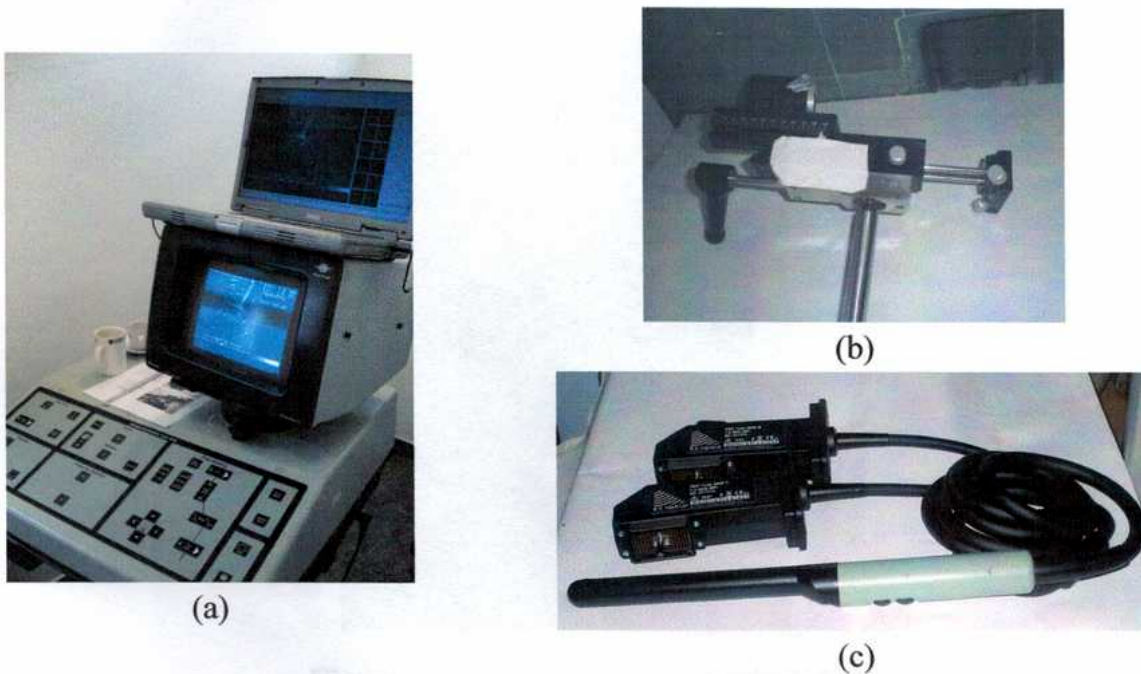
**Figura 2.1.** Posicionamiento del paciente

### 2.3.2. Planificación de tratamiento

#### 2.3.2.1. Adquisición de imágenes

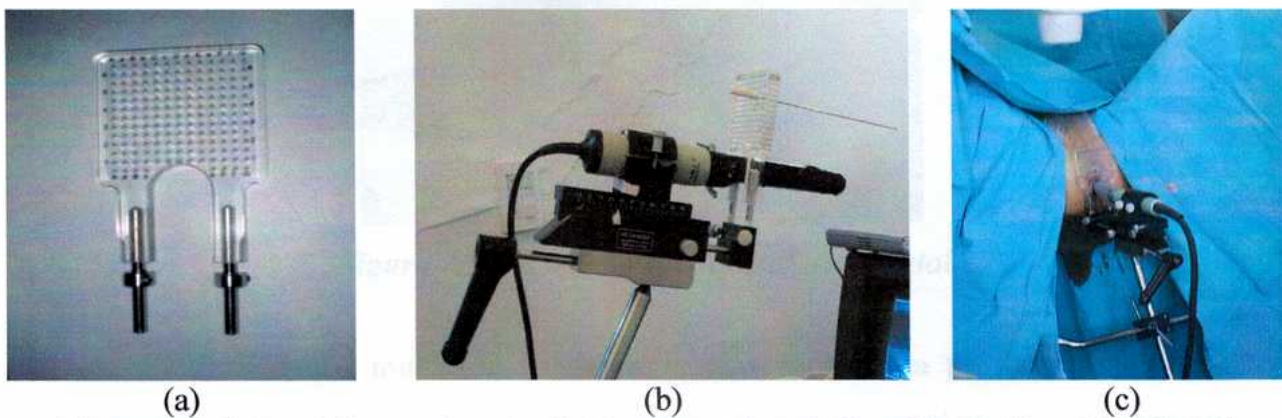
En el servicio del Instituto A. Roffo se utiliza un ecógrafo rectal del tipo Bruel & Kjaer Panther 2002 (*figura 2.2a*) con transductor biplanar multifrecuencia (*figura 2.2b*) fijo en un pie estabilizador (*figura 2.2c*) para la ubicación y recepción de las imágenes de la próstata.

El estabilizador permite al médico colocar el transductor rectal y mantenerlo en la posición requerida, y mediante una escala poder moverse con precisión hacia dentro o hacia afuera, según sea necesario.



**Figura 2.2.** Equipamiento utilizado para la realización del implante. *a) Ecógrafo Bruel & Kjaer Panther 2002 b) Estabilizador c) Transductor biplanar multifrecuencia*

Un accesorio necesario para realizar un implante es la plantilla (*figura 2.3a*) que se coloca sobre el transductor (*figura 2.3b*) y queda en contacto con la zona perineal cuando el transductor es insertado (*Figura 2.3c*). La plantilla es un acrílico agujereado con un sistema de coordenadas que se correlaciona con otra plantilla similar visible en el planificador. Este sistema de coordenada bidimensional sirve de guía para insertar de las agujas en el implante.



**Figura 2.3.** Sistema de coordenadas bidimensionales. *a) Plantilla, b) Plantilla sobre el transductor, c) Plantilla en la zona perineal del paciente*

Antes de iniciar cualquier procedimiento se debe calibrar el transductor rectal con la plantilla utilizando una aguja (figura 2.3b). El objetivo de la calibración es simple, se correlaciona la plantilla que se utilizará como guía para insertar las agujas con la plantilla que muestra la imagen del ecógrafo (figura 2.4)



**Figura 2.4** Calibración de transductor rectal con la plantilla y el ecógrafo.

El transductor rectal es colocado con un preservativo lubricado con un gel que sirve de anestesia local y funciona también como líquido de acople acústico (figura 2.5).



**Figura 2.5** Disposición del transductor rectal

A medida que mueve la sonda hacia el vértice de la próstata, se capturan imágenes en intervalos de 5 mm. Estas imágenes se muestran en el campo de “imágenes capturadas” del planificador (figura 2.6).

### 2.3.2.2. Delineación de los contornos de los órganos

Cuando se coloca el transductor, las imágenes se muestran en el ecógrafo. El médico marca la próstata y luego las imágenes son capturadas por la computadora mediante una interface de video (figura 2.6).

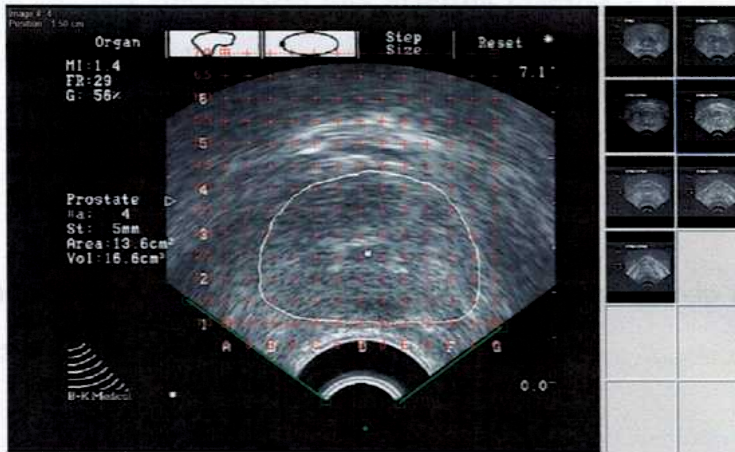


Figura 2.6 Imagen capturada por la computadora

En el planificador se marcan la próstata y los órganos de riesgo. La marcación se realiza pasando de imagen en imagen, hasta completar todas las imágenes. En general se toman entre 6 a 8 imágenes de ecografía desde el ápex hasta la parte superior de la próstata. Esto se realiza en una pestaña del programa que tiene como título “contour” y se obtienen imágenes como la que se muestra en la figura 2.7.

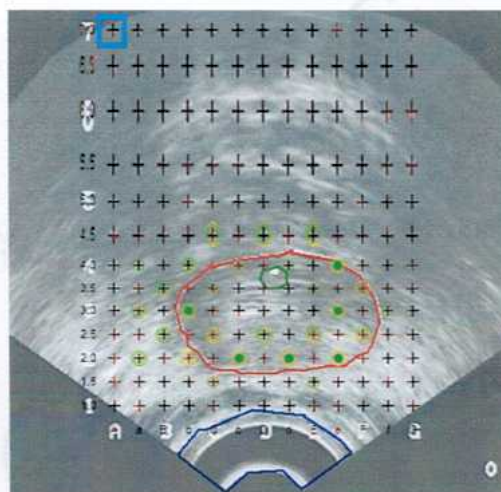


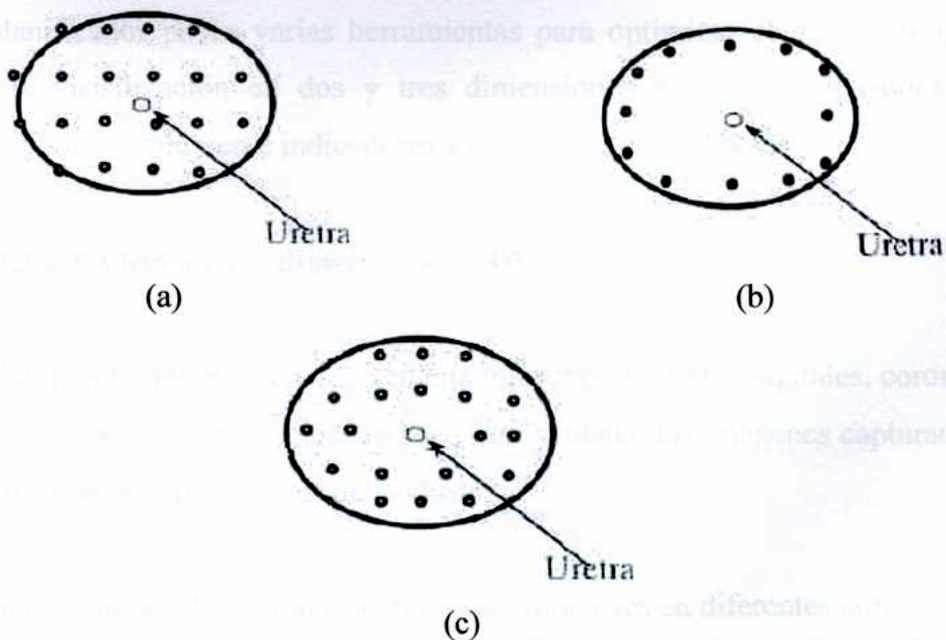
Figura 2.7. Contorno de órganos en el programa.

### 2.3.2.3. Planificación y dosimetría

#### 2.3.2.3.1. Distribución de las fuentes

Una vez marcados los órganos se procede a ubicar las semillas. En el planificador se presentan las imágenes de ultrasonido con los órganos anteriormente marcados, además aparece superpuesto una plantilla idéntica a la que se coloca en el perineo del paciente. Tomando como referencia la plantilla, se ubican las agujas a conveniencia en cada corte. La distribución de las semillas se puede realizar con tres técnicas:

- Técnica homogénea: consiste en distribuir las fuentes en todo el volumen de la glándula a intervalos iguales (*figura 2.7a*)
- Técnica periférica: consiste en distribuir las fuentes en el contorno de la glándula a intervalos regulares (*figura 2.7 b*)
- Técnica periférica modificada: esta técnica es similar a la técnica periférica, simplemente se agregan algunas fuentes en la parte central. La distribución de fuentes centrales puede ser simétrica (si se agregan las fuentes simétricamente en cada mitad), o desbalanceada (si se agregan más fuentes de un lado que del otro).

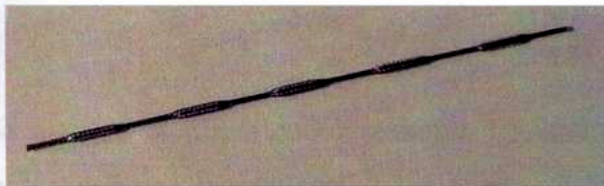


**Figura 2.7.** Técnicas de distribución de semillas. a) Distribución homogénea b) Distribución periférica c) Distribución periférica modificada

En el Instituto Oncológico Ángel Roffo se utiliza la técnica periférica modificada, teniendo en cuenta los límites de dosis en la uretra y dando a la próstata la dosis requerida.

Las semillas se pueden colocar con un aplicador, cargar en una aguja, (aguja "pre-cargada" colocando un "espaciador " entre semilla y semilla), o utilizando el sistema RAPID-Strand. El sistema de las agujas pre-cargadas y el RAPID-Strand tienen la ventaja que con mayor facilidad se tiene buena simetría en la colocación. Pueden usarse semillas simples, sin embargo su uso no es recomendado porque tiene poca estabilidad en el tejido y es más fácil que migren.

En el Instituto Oncológico Ángel Roffo se colocan las semillas con el sistema de RAPID STRAND (figura 2.8), que consiste en tiras de 5 semillas unidas por un material reabsorbible (vicryl).



**Figura 2.8. Sistema RAPID STRAND**

#### **2.3.2.3.2. Visualización de los órganos y las curvas de isodosis**

El planificador posee varias herramientas para optimizar el tratamiento, entre ellas están la visualización en dos y tres dimensiones de órganos e isodosis, los histogramas de dosis volumen e indicadores y cuantificadores de dosis.

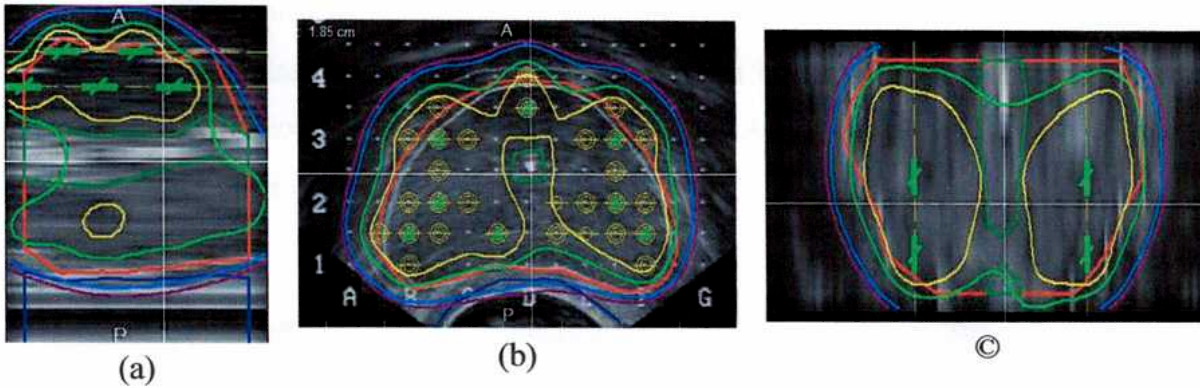
##### **2.3.2.3.2.1 Vista en dos dimensiones (2D)**

El planificador muestra en una ventana imágenes de cortes sagitales, coronales y transversales de los volúmenes marcado y en otra ventana, las imágenes capturadas del ecografo con sus respectivas curvas de isodosis.

En una ventana del programa se muestran imágenes en diferentes cortes (sagital, coronal y transversal). En este tipo de imágenes, mediante el puntero (mouse), se puede

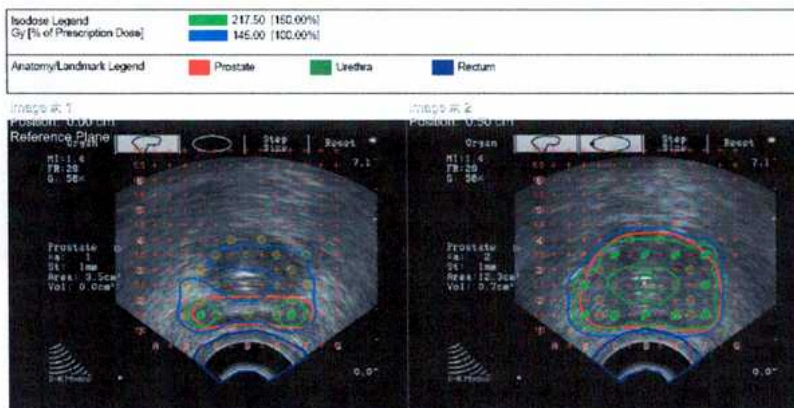
colocar en cualquier lugar en un corte y automáticamente se ubicará dicho punto en los otros dos cortes.

Con este tipo de imágenes el operador puede revisar punto por punto la dosis dada (figura 2.9).



**Figura 2.9.** Vista en dos dimensiones. a) Plano sagital, b) Plano transversal, c) Plano coronal

En la segunda opción, el planificador presenta las imágenes capturadas en el ecógrafo y agrega a las mismas las fuentes y las curvas de isodosis. Este tipo de visualización bidimensional da al usuario una representación de las curvas de isodosis que cubren la próstata en cada corte y las curvas, que tocan los límites de la uretra y el recto (figura 2.10).

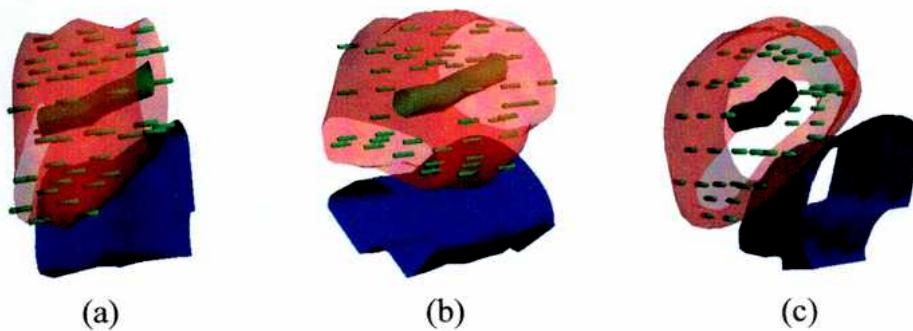


**Figura 2.10.** Imágenes capturadas con las fuentes y curvas de isodosis

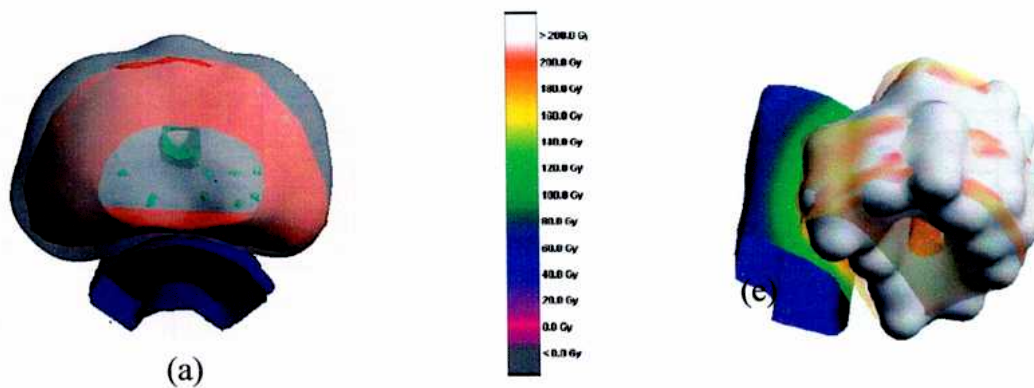
### 2.3.2.3.3. Vista en tres dimensiones (3D)

El planificador realiza una reconstrucción de imágenes en tres dimensiones, a partir de las estructuras marcadas (próstata, recto y uretra) (figura 2.11 a,b,c).

La ventana de visualización en 3D permite al usuario rotar y girar en el espacio los volúmenes reconstruidos. Esto le permite al usuario conocer la distribución de las fuentes en la próstata, verificar si la dosis prescrita envuelve el total de la próstata (figura 2.12a) y conocer mediante un mapeo de colores la distribución de dosis en todas las estructuras (figura 2.12b).



**Figura 2.11.** Vista en tres dimensiones. a) Vista lateral b) Vista superior c) Vista frontal



**Figura 2.12.** Vista en tres dimensiones. a) Isodosis que envuelve la prostata, b) Distribucion de dosis de las estructuras



## 2.4. Implante de las fuentes y control de implantes

### 2.4.1. Carga de las fuentes

Las fuentes son cargadas en las agujas por el físico o médico en el quirófano (figura 2.13) según el plan que el físico obtuvo en la planificación.



(a)



(b)

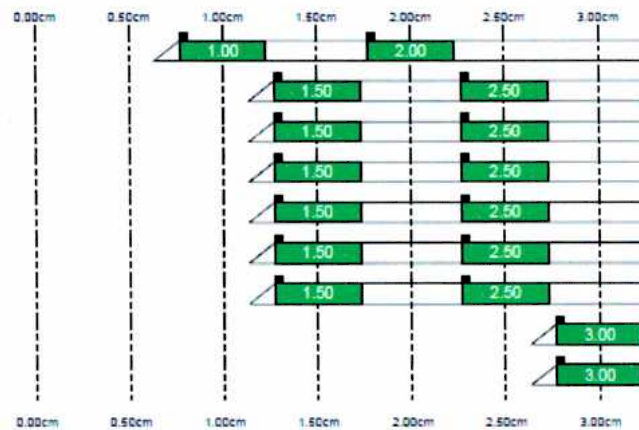
**Figura 2.13.** Carga de fuentes. a) Mesa esterilizada para cargar las fuentes, b) Médico/a cargando las fuentes en las agujas

El planificador muestra una lista de la cantidad de fuentes a cargar en cada aguja, su ubicación con respecto a la plantilla y la retracción de cada aguja (figura 2.14).

Needle Number	Retraction (cm)	Hole Location	Number Seeds
27	1.00	F1.5	2 <input checked="" type="checkbox"/>
8	1.50	E3.0	2 <input checked="" type="checkbox"/>
11	1.50	b2.5	2 <input checked="" type="checkbox"/>
12	1.50	e2.5	2 <input checked="" type="checkbox"/>
15	1.50	C2.0	2 <input checked="" type="checkbox"/>
17	1.50	E2.0	2 <input checked="" type="checkbox"/>
22	1.50	b1.5	2 <input checked="" type="checkbox"/>
16	3.00	d2.0	1 <input checked="" type="checkbox"/>
25	3.00	E1.5	1 <input checked="" type="checkbox"/>

<span style="color: red;">●</span> = Special loading
<span style="background-color: green; color: white;">■</span> = RAPID Strand
<input checked="" type="checkbox"/> = Partially Implanted Needle
<input checked="" type="checkbox"/> = Fully Implanted Needle



**Figura 2.14.** Lista dada por el planificador con la cantidad de agujas y fuentes, ubicación y retracción de las semillas

Otra opción que tiene el programa es presentar un resumen para cortar los RAPID STRAND que permite optimizar el uso del sistema Strand (Figura 2.15).

Strand	Seeds Per Segment	Extra Seeds
1	2,3	0
2	4	1
3	2,3	0
4	2,2	1
5	2,2	1
6	2,2	1
7	2,2	1
8	2,2	1
9	2,2	1
10	2,2	1
11	2,2	1
12	2,2	1
13	2,2	1

Figura 2.15. Resumen para cortar los RAPID STRAND (planificador)

### 2.4.2. Colocación de las fuentes

La colocación de las fuentes radiactivas se realiza luego de la aceptación de la planificación por el físico y el médico. El médico coloca el transductor rectal y determina lo que se llamará “plano de trabajo”, que no es más que localizar un punto cero y a partir de ese punto y el valor de retracción de cada aguja determinar la profundidad a la cual debe expulsar las fuentes dentro de la próstata.

El físico dicta las coordenadas de cada aguja y con el uso de las imágenes de fluoroscopia y ecografía el médico/a coloca las fuentes y corrige o alinea hasta lograr la posición deseada (figura 2.16).



**Figura 2.16.** Colocación de las fuentes

### 2.4.3. Protección Radiológica

El físico lleva al quirófano una cámara de ionización con el fin de realizar la supervisión radiológica necesaria (figura 2.17).



**Figura 2.17.** Cámara de ionización

El proceso no puede ser finalizado sin antes verificar que todas las semillas radiactivas se encuentran, insertadas en el paciente o guardadas en el contenedor blindado. Esta revisión tiene por objeto asegurar que no se produzca pérdida o extravío de fuentes radiactivas.

Todo el personal que está presente durante la intervención tiene dosímetros personales de cuerpo entero, y el encargado de cortar y manipular las fuentes posee además dosímetro de mano. Además todo el personal dentro de la sala de operaciones usa delantal plomado y protección de tiroides, esto último debido al uso de fluoroscopia (figura 2.18).



**Figura 2.18.** Personal dentro de la sala de operaciones con delantal plomado y proteccion de tiroides

#### **2.4.4. Placa Radiográfica y control de implantes**

En el quirófano se verifican todas las semillas que han sido insertadas en el paciente mediante fluoroscopia. Debido a este control se opta por no realizar la radiografía simple en el momento del implante. Según el protocolo del hospital, el paciente debe mantenerse por lo menos un día en internación para controles inmediatos, y se le toma, antes de dar el alta, una radiografía simple de control, que es anexada en la historia clínica del paciente. En esta radiografía se realiza el conteo manual de las semillas implantadas y se verifica si existe alguna que haya migrado. En la figura 2.19 se muestra una radiografía tomada en el Instituto al día siguiente del implante.



**Figura 2.19.** Radiografía de control tomada para contar manualmente las semillas implantadas

## 2.5. Bibliografia

- [1] Yu Y, Anderson L, Li A, *et al.* Permanent Prostate seed implant brachytherapy: Report of American Association of Physicists in Medicine Task Group 64. *Med Phys* 1999; 26: 2054-2076.
- [2] Nag S, Beyer D, Friedland J, *et al.* American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799
- [3] Acher PL, Morris SL, *et al.* Permanent Prostate brachytherapy: a century of technical evolution. *Prostate Cancer and Prostate Disease* 2006, 215-220.
- [4] Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal  $^{125}\text{I}$  prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465-471.
- [5] Manual de Variseed 7,1. Varian Medical Systems, 2003

## CAPITULO III

# EVALUACIÓN DE PLANIFICACIÓN Y REPORTE DOSIMÉTRICO

### 3.1. Cuantificadores de dosis y volumen

### 3.2. Valores aceptables para cuantificadores de dosis y volumen

### 3.2. Evaluación de homogeneidad y uniformidad

3.2.1. Índices de homogeneidad (HI)

3.2.2. FWHM (Full Width at Half Maximun)

3.2.3. NDR (Natural doses ratio)

### 3.3. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano

### 3.4. Bibliografía

El reporte dosimétrico del plan de tratamiento se realiza según las recomendaciones de la American Brachytherapy Society (ABS) [1] para proveer mayor información de la calidad de los implantes y se lleva a cabo mediante tres pasos:

- a. Análisis de la distribución de dosis mediante generación de curvas de isodosis y comparación de los histogramas de dosis volumen (DVH)
- b. Determinación de los índices de uniformidad y homogeneidad.
- c. Análisis radiobiológicos

### 3.1. Cuantificadores de dosis y volumen

La ABS [1] recomienda el reporte de cuatro parámetros de dosis y volumen para una adecuada evaluación de la dosimetría, que permita correlacionarla con el resultado clínico. Estos parámetros son:

1.  $D_{100}$ ,  $D_{90}$  y  $D_{80}$ : son las dosis que cubren el 100%, 90% y 80% de la próstata, respectivamente.
2.  $V_{200}$ ,  $V_{150}$ ,  $V_{100}$ : la fracción de volumen de la próstata que recibe 200%, 150%, 100% la dosis prescrita, respectivamente.
3. El volumen total de la próstata (en cc) obtenida de la dosimetría post implante.
4. La dosis recibida por la uretra y el recto.

Los valores de dosis aceptables que pueden recibir la uretra y el recto quedan a criterio del protocolo elegido por cada centro o analista. Para nuestro caso y siguiendo con lineamientos observados en estudios posteriores realizados por otros científicos [2, 3] presentamos como reporte los valores de:

1.  $D^u_{90}$  y  $D^u_{30}$ :son las dosis que cubren el 90 y 30 % de la uretra, respectivamente.
2.  $D^r_{30}$  es la dosis que cubren el 30 % del recto. Cabe recordar que en las imágenes intraoperatorias y postoperatoria se marca solo la pared anterior del recto.

### 3.2. Valores aceptables para cuantificadores de dosis y volumen

En general, los datos anteriormente mencionados son los que deben consignarse en el reporte dosimétrico; sin embargo se considera principalmente el  $D_{90}$  como un cuantificador que se correlaciona con el resultado clínico y con él también los valores de  $V_{100}$ ,  $V_{150}$  y  $V_{200}$ .

Para los cuantificadores mencionados se tienen los siguientes valores aceptables, relativos a la dosis prescrita [1]:

$D_{90}$	> 90 %
$V_{100}$	> 90 %
$V_{150}$	≤ 50%
$V_{200}$	< 20%

A pesar de los valores dados como aceptables, es importante considerar la distribución de las agujas y otros criterios clínicos tomados a la hora de realizar los implantes, que presuponen una variación de los valores aceptables.

Los límites de morbilidad y posibles complicaciones en recto y uretra relacionadas con la dosis dada en braquiterapia no está estandarizada, sin embargo en este trabajo se toman como límite los valores reportados por Wallner y col. (1995) quienes asociaron la morbilidad urinaria a una dosis en uretra mayor al 250 % de la dosis prescrita en próstata y  $D30_u \approx 220$  Gy [2]. Para el recto se consideran aceptables valores entre 80 – 100 Gy para el cuantificador  $D30_r$  [2].

### 3.3. Evaluación de homogeneidad y uniformidad

Los cuantificadores para determinar la calidad del implante son motivo de controversia, sin embargo se considera un buen implante aquel que cubre el volumen blanco con una adecuada dosis, minimizando la dosis de los órganos circundantes.

#### 3.3.1. Índice de homogeneidad de dosis (DHI)

La uniformidad de dosis está dada por la relación entre el volumen de tratamiento con al menos 150% de la dosis con respecto al volumen total de tratamiento.

La ecuación que representa el índice de homogeneidad es:

$$DHI = 1 - \frac{V150}{V100} = \frac{|V150 - V100|}{V100}$$

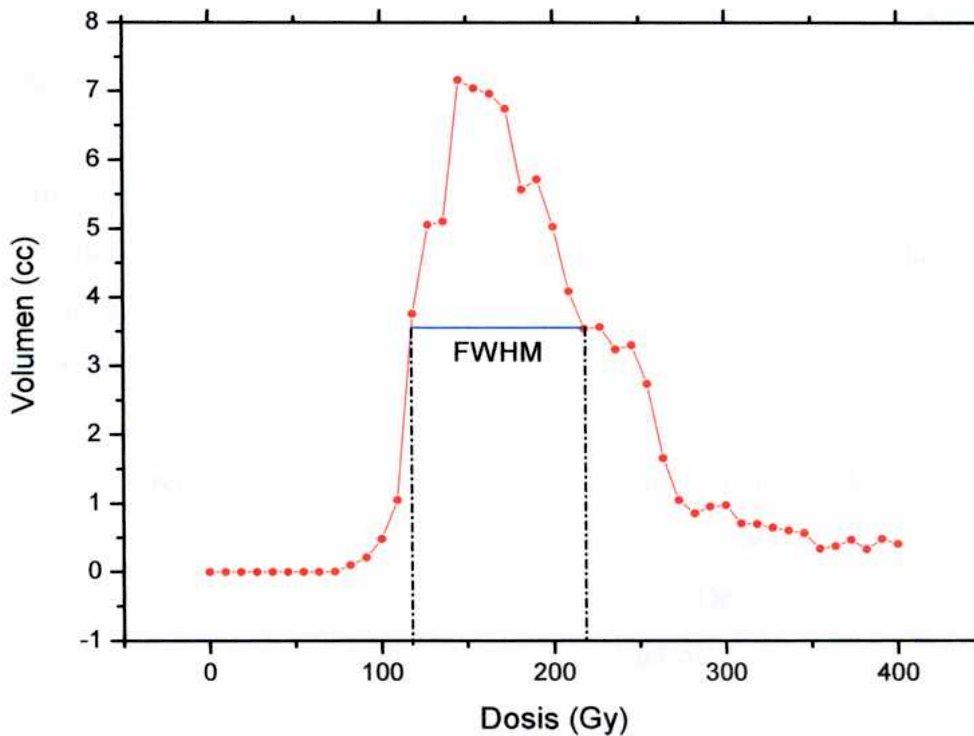
Cuando la distribución de dosis se vuelve más uniforme esta razón llega a ser grande, sin embargo permanece siempre en valores menores que 1. Este valor es referido como el “**índice de homogeneidad de dosis**” (DHI). Un índice de 1,0 nunca es asequible, pero indicaría una uniformidad perfecta. [4]



La noción de conseguir la uniformidad de dosis está relacionada con el concepto de esterilizar de manera pareja una población de células tumorales en el volumen blanco. En general se considera que una gran heterogeneidad de dosis con amplias zonas calientes dentro del volumen blanco contribuye poco al control tumoral, mientras que aumenta el riesgo de toxicidad del tratamiento. [1]

### 3.3.2. FWHM (Full Width at Half Maximun)

Un **indicador de uniformidad** de los implantes de próstata es el FWHM ( Full Width at Half Maximun), este es el valor de la anchura total a la mitad del máximo del histograma de dosis volumen diferencial o natural (*figura 3.1*).



**Figura 3.1.** Localización del FWHM en histograma de dosis – volumen diferencial

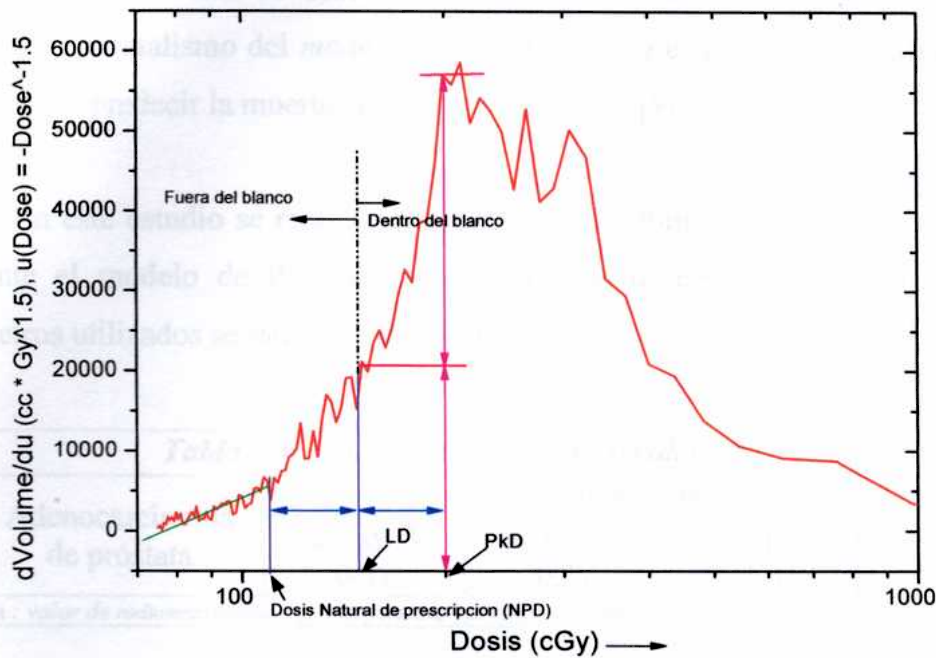
Valores pequeños del FWHM son indicadores de una buena uniformidad de dosis. Según la ABS debe reportarse el valor de FWHM de los histogramas de dosis volumen diferenciales calculados a partir de la dosimetría intraoperatoria, ya que en general este valor aumentará en los cálculos postoperatorios. Éste aumento es debido a que usualmente existe un desplazamiento de las semillas que tiende a aumentar el ancho de la curva. [1]

### 3.3.3. Histograma natural de dosis - volumen y razón de dosis naturales

Un nuevo concepto de relación de dosis volumen fue desarrollado con el propósito de elucidar algunos parámetros físicos en los implantes intersticiales. Este nuevo tipo de histograma, llamado **histograma natural de dosis volumen** (NDVH), hace posible encontrar en una gráfica valores cuantitativos de interés clínico como lo son la uniformidad de dosis y el sobredosaje en tejido normal. [5]

El Histograma Natural de Dosis Volumen (NDVH) es un tipo de gráfica que presenta la distribución de volumen del tejido irradiado en función de la dosis (*figura 3.2*). A diferencia del histograma de dosis volumen acumulativo (CDVH) y diferencial (DDVH), éste no está influenciado por la ley del inverso del cuadrado de la distancia. El NDVH de una fuente única es constante, asumiendo atenuación despreciable. A medida que se agregan fuentes, aparece en un pico que provee indicación de la uniformidad de dosis (*figura 3.2*). Un implante perfectamente uniforme estaría representado con estos histogramas como una delta de Dirac. La línea punteada de la *figura 3.2* muestra el gradiente fuera del volumen blanco debido al efecto de cuadrado de la distancia. Se puede notar que decae a medida que se aleja del volumen blanco debido a la atenuación del tejido blando. [6]

La dosis para la cual el histograma muestra un máximo se denomina “dosis del pico” (PkD) (*figura 3.2*). Un parámetro que se puede identificar y es de interés clínico es la posición de la dosis prescrita (PD) relativo al pico. De acuerdo a la distribución de dosis este parámetro se ubica idealmente en la base del pico, de tal forma que el área del pico del implante quede dentro de la isodosis prescrita y el área de la disminución de dosis debido a la ley del inverso del cuadrado de la distancia quede directamente fuera de él. Este PD óptimo se conoce como dosis natural prescrita (NPD). La dosis que se ubica en el medio del PD y el PkD se conoce como dosis inferior (LD) [6].



**Figura 3.2.** Histograma de dosis volumen natural (NDVH)

La razón de la dosis natural prescrita (NPD) con la dosis prescrita conforme al volumen blanco (D100), el cual es dado por el CDVH se conoce con el nombre de Razón de Dosis Natural (NDR) y así, una coincidencia del NPD y D100 implica que la superficie de la isodosis prescrita encierra óptimamente el volumen blanco. Para un implante ideal el  $NDR = 1$ . El blanco es sobredosado si  $NDR > 1$  y subdosado si  $NDR < 1$ . [6]

### 3.4. Probabilidad de control tumoral y complicaciones del tejido sano

La forma como reaccionan los tejidos a la radiación ionizante es compleja y presenta una gran incertidumbre a la hora de describir los procesos que llevan a cabo las células para su supervivencia o muerte.

En el caso de este análisis la próstata está en proximidad de tejido sano (uretra y recto); por lo tanto es necesario lograr el control tumoral en la misma evitando los daños en estos tejidos sanos, objetivos que son opuestos.

La probabilidad de control tumoral y complicación en tejido sano están dadas por modelos que tratan de describir el comportamiento de las células. De todos los modelos, el formalismo del *modelo lineal cuadrático* es el más usado en aplicaciones clínicas para predecir la muerte celular por radiación. [8]

En este estudio se realiza el análisis de probabilidad de control tumoral (TCP) mediante el modelo de Poisson, modelo que se describe en el apéndice IV. Los parámetros utilizados se muestran en la tabla 3.1.

**Tabla 3.1. Valores utilizados para calcular el TCP.**

Adenocarcinoma de próstata	Parámetros			
	$\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	$\sigma_\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	$\alpha/\beta$	$\rho$ (cm <sup>3</sup> )
	0,31	0,27	3,0	1,6E6

*$\alpha$  : valor de radiosensibilidad,  $\sigma_\alpha$  : dispersión,  $\rho$  : densidad clonogénica*

Para calcular la probabilidad de complicaciones en tejido sano (NTCP) se utiliza el modelo de volumen efectivo de Kutcher et al [9, 10] y con parámetros hallados por Lyman y Emami [11]] mediante ajuste de los datos de tolerancia de los órganos y discutido por Burman [12]. En el apéndice IV se da una descripción más detallada de los modelos utilizados.

En la tabla 3.2 se muestran los valores de TD<sub>50/5</sub>, m y n utilizados para el recto. TD<sub>50/5</sub> es la dosis de tolerancia que tendrá una probabilidad de complicaciones del 50 % en 5 años, para una irradiación uniforme de un volumen parcial, m y n son parámetros calculados a partir de la gráfica de probabilidad de complicaciones versus dosis.

Los cálculos de NTCP para el recto se realizaron considerando como “end point” la proctitis severa, necrosis, estenosis y fistula. No se calcula en uretra ya que no existe información de los parámetros m y n para poder realizar el cálculo.

**Tabla 3.2. Parámetros utilizados para el cálculo de NTCP.**

Tejido	n	m	TD <sub>50</sub> <sup>Vref*</sup>
Recto	0,12	0,15	168

*\*Se utilizo 168 Gy como equivalente de 82 Gy en radioterapia externa con fracción de 2 Gy/día*

### 3.5. Bibliografia

- [1] Nag S, Beyer D, Friedland J, *et al.* American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799.
- [2] Pinkawa, M, Asadpour B. *et al.* Evaluation of source displacement and dose-volume changes after permanent prostate brachytherapy with stranded seeds. *Radioterapy and Oncology* 2007; 84; 190:196.
- [3] Salembier, P. Lavagnini, P. Nickers, P. Mangili, A. Rijnders, A. Polo, J. Venselaar, P. Hoskin. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 83, Issue 1, Pages 3 - 10 C.
- [4] L. L. Anderson, "Dose specification and quantification of implant quality", In: J. F. Williamson, B. R. Thomadsen, R. Nath, eds., *Brachytherapy physics*, American Medical Physics Publishing Corporation, 343-360, 1995.
- [5] Anderson, L.L. (1986). A "natural" volume-dose histogram for brachytherapy. *Med. Phys.* 13: 898-903.
- [6] Moerland M, Laarse R *et al.* The combined use of natural and the cumulative dose-volume histograms in planning and evaluation of permanent prostatic seed implants. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2000; 57: 279-284.
- [7] Yu Y, Anderson L, Li A, *et al.* Permanent Prostate seed implant brachytherapy: Report of American Association of Physicists in Medicine Task Group 64. *Med Phys* 1999; 26: 2054-2076.

[8] Fowler JF: The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 62: 679, 1989

[9] G. J. Kutcher, C. Burman. Calculation of complication probability factors: for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1989) 16: 1623-1630.

[10] G. J. Kutcher, C. Burman, L. Brewster, M. Goitein, R. Mohan. Histogram reduction method for calculating complications probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21: 137-146.

[11] B. Emami, J. T. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Sank, L. J. Solin, M. Wesson. Tolerante of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21: 109-122.

[12] C. Burman, G.J. Kutcher. B. Emami M. Goitein. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21(1): 123-135.

## **CAPITULO IV**

# **ANÁLISIS DOSIMÉTRICO POST IMPLANTE EN BRAQUITERAPIA DE PRÓSTATA**

### **4.1. Importancia de la dosimetría post implante**

### **4.2. Técnicas de adquisición de imágenes para la localización de implantes.**

#### **4.2.1. Comparación entre las diferentes técnicas de adquisición de imágenes.**

### **4.3. Importancia del edema y del intervalo de tiempo para realizar la evaluación dosimétrica post implante**

### **4.4. Dosimetría post implante en el Instituto Ángel Roffo**

#### **4.4.1. Adquisición de imágenes**

#### **4.4.2. Delineación de los contornos de los órganos**

### **4.5. Evaluación dosimétrica post implante**

#### **4.5.1. Localización de las fuentes**

#### **4.5.2. Análisis de parámetros dosimétricos**

### **4.6. Bibliografía**

### **4.1. Importancia de la dosimetría post implante**

Algunos inconvenientes que se presentan al realizar los implantes, tales como la dificultad para la ubicación exacta de las fuentes en la próstata en el transcurso del tiempo y la posible migración de las fuentes después de la implantación, hacen que la dosimetría post implante sea imprescindible para evaluar la calidad del implante.

La American Brachytherapy Society (ABS), reconociendo la necesidad de establecer estándares en cuanto a la dosimetría post implante, se reunió y creó un documento con recomendaciones para la realización del análisis. Entre otras cosas, da recomendaciones para el reporte de la dosimetría post implante, cuantificadores de dosis y volumen, cuantificadores de homogeneidad y uniformidad de dosis y además acerca del tiempo y la técnica a ser utilizadas para realizar la adquisición de imágenes [2].

## 4.2. Técnicas de adquisición de imágenes para la localización de implantes

### 4.2.1. Comparación entre las diferentes técnicas de adquisición de imágenes.

Existen dos requerimientos necesarios para una imagen de los implantes: por un lado deben poder diferenciarse con precisión los órganos de interés y, por el otro, el contraste de las imágenes debe ser tal que permita identificar las semillas y conocer su localización exacta. Otros factores no menos importantes son el confort del paciente y el costo del estudio.

A continuación se pasa a estudiar cada tipo de técnica y sus respectivas ventajas y desventajas.

#### Radiografías ortogonales simples (par ortogonal)

Durante años se han utilizado las radiografías ortogonales en braquiterapia y en los inicios de la braquiterapia de próstata han utilizado para realizar la dosimetría. Sin embargo para los implantes permanentes de  $^{125}\text{I}$  presentan algunos inconvenientes, entre ellos:

- El operador debe hacer corresponder cada semilla de la placa anteroposterior con la laterolateral. La gran cantidad de semillas hacen que esta técnica sea de una extraordinaria dificultad.
- No se puede visualizar el volumen blanco y las estructuras críticas.

La radiografía es utilizada para contar la cantidad exacta de semillas implantadas en la próstata y para verificar la posible migración de las mismas.



## **Ultrasonido transrectal (TRUS)**

Entre algunas características de las imágenes tomadas con esta técnica de están:

- La dificultad para determinar la localización de las semillas.
- La disrupción de las señales de ultrasonido por las semillas, por lo que se dificulta la delineación de los bordes de la próstata
- La incomodidad del paciente.

Las ventajas de esta técnica son la facilidad de su aplicación y el bajo costo del examen.

## **Resonancia Magnética**

Esta técnica ha sido poco explorada, sin embargo parece ser prometedora para realizar la dosimetría post implante. La ventaja más importante está dada por la resolución anatómica de las imágenes, ya que como se sabe, la relajación y excitación de los protones en los diferentes tejidos es diferente y mejora la resolución entre los tejidos blandos. Esta técnica es, entonces, la que más facilita la delineación de la próstata y los órganos de interés.

Sin embargo, existen algunos inconvenientes asociados a la dosimetría con resonancia magnética. Entre estos están:

- La visualización de las semillas es dificultosa, porque no producen buena señal, y se confunden con otras señales bajas tales como las provenientes de las vesículas seminales, calcificaciones y otras estructuras.
- La distorsión espacial de la imagen, habitual en esta técnica.

Existe una cantidad de autores que defienden esta modalidad para la dosimetría de braquiterapia y se encuentra en estudio con el fin de disminuir las dificultades que presenta a la hora de realizar la dosimetría.

## Tomografía Computada

El uso de la tomografía axial computada ha experimentado en los últimos años un auge en las dosimetrías en braquiterapia, siendo ésta la técnica más usada para realizar la dosimetría post implante.

La principal ventaja de la tomografía es que permite la visualización de las semillas.

Entre algunos inconvenientes asociados a esta técnica están:

- La necesidad de conocer a priori la cantidad de semillas implantadas. Esta limitación se subsana realizando una radiografía simple de pelvis en la cual se puede contar con exactitud la cantidad de semillas presentes.
- La falta de contraste en el tejido blando hace difícil el trabajo del médico en delinear los bordes y contornos de los órganos. Esta dificultad es más marcada en la región del ápex y la base de la glándula prostática.

Haciendo un resumen de estas cuatro técnicas y sus requerimientos, en el documento de la ABS en el cual se hace un análisis de estas técnicas estudiando sus ventajas y desventajas, se presentan la tabla 3.1. [2]

Técnica	RX	TC	RM	TRUS
Identificación de fuentes	++	+	-	--
Localización de fuentes	+	++	0	--
Delineación de la próstata	--	+	++	-
Delineación de estructuras críticas	--	+	++	0
Confort de paciente	+	+	--	--
Costo y conveniencia	++	-	--	+

*Escala: ++, +, 0, -, --; donde ++ es el grado mas alto y -- es el grado mas bajo*

*TC: tomografía computada; IRM: imagen de resonancia magnética; TRUS: ultrasonido con transductor rectal; Rx: película radiográfica*

### 4.3. Importancia del edema y el intervalo de tiempo para realizar la evaluación dosimétrica post implante

Durante el tratamiento de implantes permanentes con semillas en la próstata se aprecia un aumento del volumen prostático. El incremento del volumen está asociado con la acumulación de fluido (edema) y el sangrado en la glándula. El edema se presenta cuando se da un desequilibrio hidroestático y exceso de líquido en el espacio intersticial o en las cavidades serosas. El edema provoca un desplazamiento de las fuentes implantadas, aumentando la distancia entre las mismas y disminuyendo la tasa de dosis inicial, por lo tanto la resolución del edema tiene obvias implicaciones en cuanto al tiempo en el cual se analice la relación de dosis- volumen.

El grupo del departamento de Oncología Radioterápica del Jefferson Medical College (1997) publicó el primer trabajo con respecto al efecto del edema sobre la dosimetría post implante. Ellos obtuvieron dos estudios de tomografía en los días 1 y 39 post implante y estudiaron los cambios en el volumen prostático en forma indirecta, a partir de cambios en la distribución espacial de las semillas. En el análisis final reportaron que las dimensiones de la próstata se redujeron en un 6 %, lo que produjo una reducción del volumen prostático del 17 % en intervalo de 38 días entre los dos estudios tomográficos. Como resultado, la D90 calculada para la segunda tomografía fue un 13 % mayor respecto a la primera. [3]

El mismo grupo prolongó sus estudios con la misma metodología, utilizando el seguimiento de la distribución de las fuentes para describir el aumento del volumen prostático. Algunas de sus conclusiones fueron:

- a. El edema se reduce en el tiempo en forma exponencial y se puede calcular así el tiempo de semidesintegración del mismo ( $T_{\text{edema}}$ ), que para su estudio fue de 9,3 días.
- b. La dinámica del edema no guardó relación con el número de agujas utilizadas, ni con el número de semillas, ni con la actividad de las fuentes.

La ecuación que ajusta los datos experimentales tiene la forma:

$$\frac{V_1}{V_0} = 1 - \Delta V \left( 1 - e^{\left( \frac{-\ln(2) \cdot t}{T_{\text{edema}}} \right)} \right)$$

Donde  $\frac{V_1}{V_0}$  en la ecuación es el volumen relativo de la próstata después de t días,

$\Delta V$  es el incremento relativo inicial del volumen prostático provocado por el edema y  $(1-\Delta V)$  es el volumen inicial. Por último  $T_{\text{edema}}$  es el tiempo (en días) necesario para que el edema se reduzca a la mitad. [4]

De acuerdo a este modelo, el 90 % del edema se resuelve en los primeros 30 días post implante.

Otros estudios relacionados con el mismo fenómeno se han realizado durante mucho tiempo y existen grupos que consideran el día siguiente postoperatorio como aceptable para realizar la dosimetría y otros, quienes recomiendan la adquisición de imágenes 30 días postoperatorio [5,6,7,8].

En vista de la controversia y la falta de consenso con respecto al tiempo ideal para realizar la dosimetría post implante, la American Brachytherapy Society (ABS) publicó en el 2000 [6] las siguientes recomendaciones en torno al tema:

1. El tiempo que resulta más práctico para realizar la tomografía es en 24 horas. Es práctico porque muchos pacientes vienen desde grandes distancias y generalmente están poco dispuestos a hacer otro viaje de ida y vuelta sólo para realizarse el estudio postoperatorio.
2. El tiempo mas conveniente, donde es más reproducible la dosimetría es un mes post implante, aunque esto dependerá de cada paciente.
3. El intervalo para realizar el escaneo debe ser determinado en cada centro. Cada centro determinará cuando realizará la evaluación dosimétrica tomando para ello un intervalo consistente. Este tiempo se debe establecer en un reporte dosimétrico.

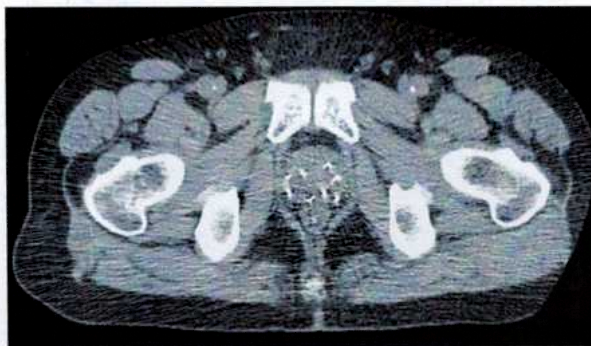
## 4.4. Dosimetría post implante en el Instituto Ángel Roffo

### 4.4.1. Adquisición de Imágenes

En el Instituto Oncológico Ángel Roffo la tomografía se recomienda después de transcurrido un mes mínimo del implante [3,4]; sin embargo como este es un análisis inicial que servirá de base para próximos estudios, se obtuvo la mayor cantidad de tomografías posibles de pacientes que hubiesen sido intervenidos con braquiterapia, independientemente del tiempo pasado desde que se había realizado el implante; que en todos los casos fue mayor a 30 días.

La técnica utilizada en el Instituto es la tomografía computada con espesor de cortes contiguos de 3 mm y espaciado de 3 mm.

El centro decidió no utilizar contraste para realizar las tomografías por comodidad del paciente (*figura 4.1*), a pesar de que en diferentes estudios se recomienda colocar catéter con contraste en la uretra [5,6].



*Figura 4.1. Tomografía de paciente con implante*

Las imágenes y los informes son grabados en un disco compacto (CD) en formato DICOM, para hacerlo compatible con el sistema de planificación que lee solo imágenes médicas de este tipo.

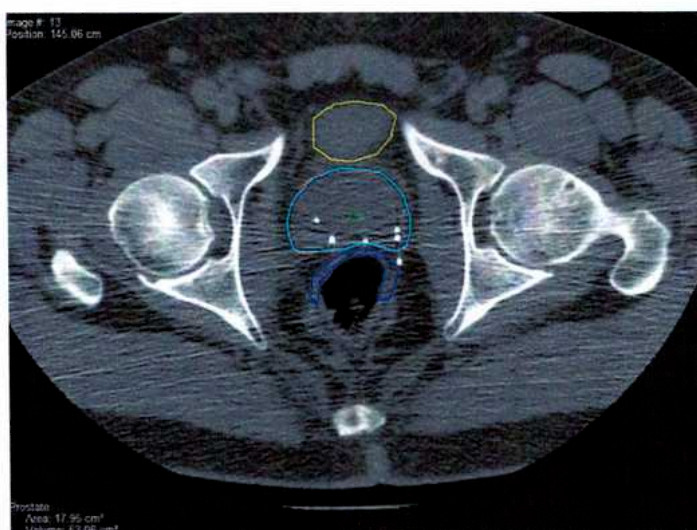
Las imágenes en un archivo del disco contienen información adicional de la escala de grises, el número de cortes y el espaciado entre los mismos. Al importar dichas imágenes el planificador automáticamente lee toda esta información.

#### 4.4.2. Delineación de los contornos de los órganos

El proceso de delineación de contornos y la evaluación postoperatoria es similar al que se realiza en los planes intraoperatorios, sin embargo las imágenes tomográficas presentan algunos inconvenientes que dificultan la delineación de contornos en el planificador.

Luego de cargar las imágenes tomográficas en el planificador, el médico procede a marcar los diferentes órganos. Es ideal además que dicho médico sea quien haya anteriormente marcado las estructuras en la planificación intraoperatoria.

En la figura 4.2 se muestra una imagen de tomográfica a la cual se le han marcado o delineado los contornos de los órganos.



**Figura 4.2.** Marcación de órganos en la tomografía

## **4.5. Evaluación dosimétrica post implante**

El formalismo de cálculo de dosis y volúmenes es el mismo que se ha utilizado en la planificación intraoperatoria [apéndice I].

### **4.5.1. Localización de las fuentes**

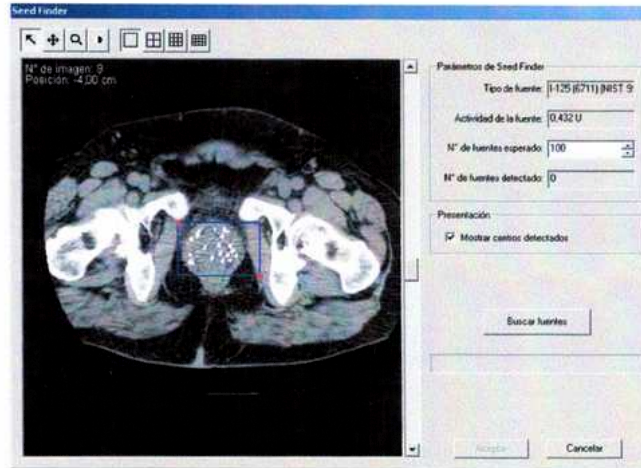
Las imágenes importadas de la tomografía deben ser insertadas desde la base hasta el ápex de la próstata y se recomienda un rango mínimo de dos cortes adicionales en la parte superior e inferior de la vista de la última semilla.

El planificador tiene una ventana para realizar la identificación de fuentes, "source identification". Antes de identificar se debe ingresar la actividad de la fuente, necesaria para que se pueda realizar la dosimetría.

El planificador tiene tres modalidades para la identificación de las fuentes, una manual, la otra por redundancia y por último está el módulo "seedfinder" [apéndice II]. La modalidad de identificación manual puede combinarse con cualquiera de las otras dos técnicas.

La identificación manual es dependiente del operador. En esta modalidad el operador debe marcar las fuentes con el puntero en cada corte. La identificación de fuentes se dificulta, con esta modalidad, porque una fuente puede aparecer en varios cortes, sin embargo, con el uso de corrección de redundancia se eliminan fuentes duplicadas.

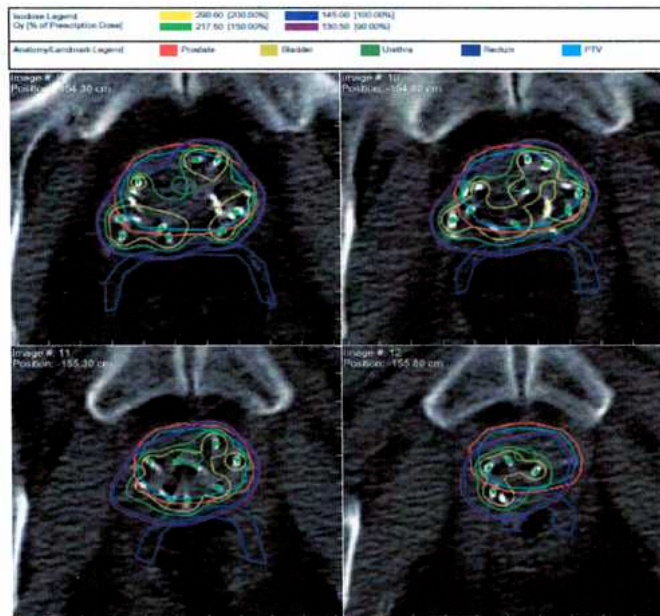
El módulo Seed Finder es una función opcional del planificador Variseed. Para el uso de esta modalidad es necesario enmarcar el área donde se ubican las fuentes implantadas (*figura 4.3*). El Seed Finder es un módulo que realiza un algoritmo de búsqueda mediante puntos brillantes y frecuentemente se marcan erróneamente fuentes en el tejido óseo como una semilla, por lo tanto se hace indispensable realizar una evaluación manual para corroborar la ubicación de las fuentes.



**Figura 4.3. Módulo Seed Finder**

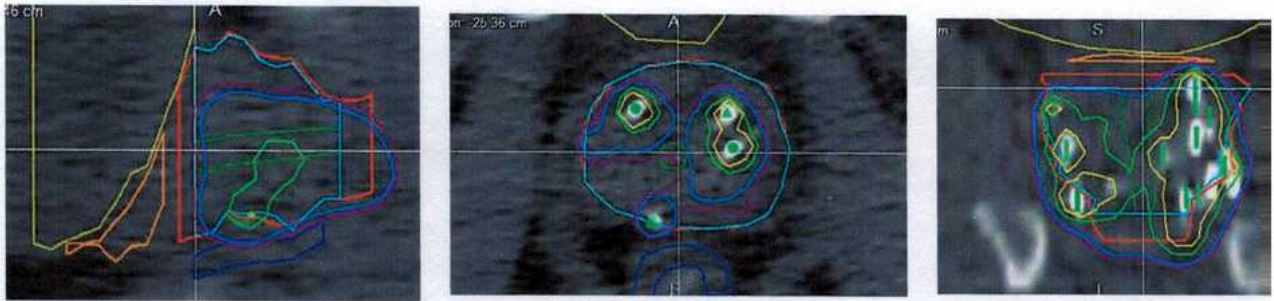
#### 4.5.2. Visualización de órganos, isodosis y fuentes

Las visualizaciones en dos dimensiones (iterativa y axial) y las de tres dimensiones de estructuras e isodosis son similares a la intraoperatoria. En las *figuras 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7* se muestran ejemplos de todas las posibles visualizaciones.

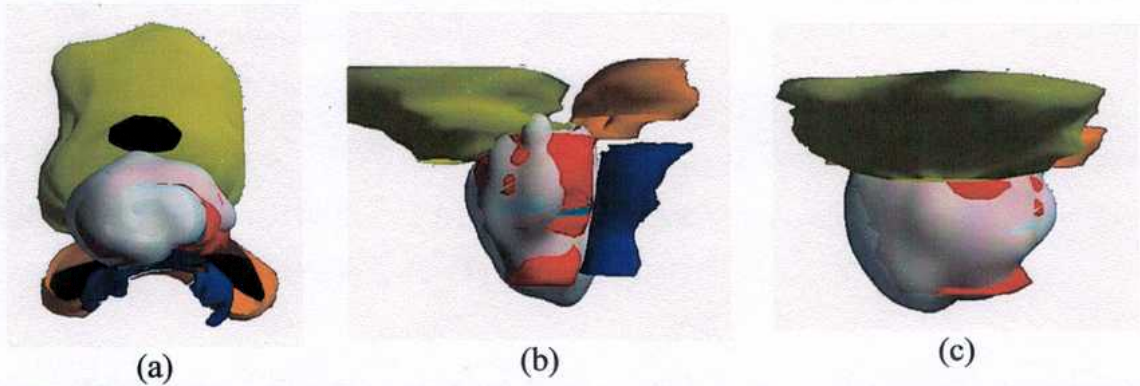


**Figura 4.4. Vista en dos dimensiones de imágenes, semillas e isodosis.**

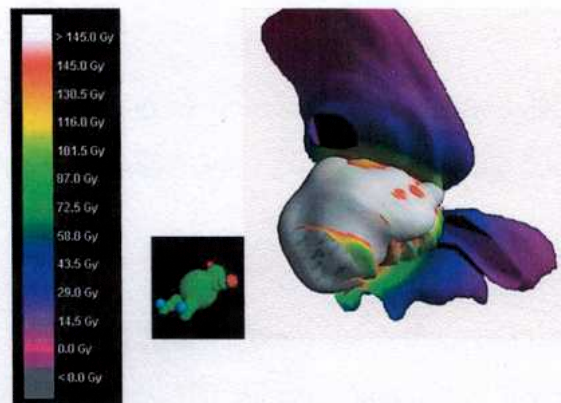




**Figura 4.5.** Vista en dos dimensiones ( modo interactivo)



**Figura 4.6.** Vista en tres dimensiones de órganos e isodosis prescrita. a) frontal b) lateral c) superior



**Figura 4.7.** Distribución de dosis en las diferentes estructuras.

#### 4.5.3. Análisis de parámetros dosimétricos

El análisis de parámetros dosimétricos post implante con tomografía tiene un procedimiento similar al análisis dosimétrico intraoperatorio visto en el capítulo II.

#### 4.6. Bibliografia

[1] Stock RG, Kao J, Stone NN. Importance of Post-implant Dosimetry in Permanent Prostate Brachytherapy. *European Urol.* 2001;41:434-439.

[2] Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799.

[3] Prestidge BR, Bice WS, Kieffer EJ, et al. Timing of computed tomography- based posimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1998; 40:1111-1115.

[4] Waterman FM, Yue N, Reisinger S et al. Effect of edema on the post implant dosimetry of I 125 prostate implant: a case study. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1997;38:335-339.

[5] Yu Y, Anderson L, Li A, et al. Permanent Prostate seed implant brachytherapy: Report of American Association of Physicists in Medicine Task Group 64. *Med Phys* 1999; 26: 2054-2076.

[6] Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal <sup>125</sup>I prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32:465-471.

[7] Bice WS, Prestidge BR, Prete JJ, et al. Clinical impact of implementing the recommendations of AAPM Task Group 43 permanent prostate brachytherapy using <sup>125</sup>I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1237-1241

[8] Manual de Variseed, Variseed 7, 1. Varian Medical Systems, 2003.

## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS Y DISCUSIONES**

#### **5.1. Aspectos generales de la muestra**

##### **5.1.1. Análisis clínico diagnóstico**

#### **5.2. Reporte dosimétrico intraoperatorio**

##### **5.2.1. Generalidades de la intervención intraoperatoria**

##### **5.2.2. Evaluación dosimétrica**

##### **5.2.3. Indicadores de homogeneidad y uniformidad**

##### **5.2.4. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano**

#### **5.3. Reporte dosimétrico postoperatorio**

##### **5.3.1. Evaluación dosimétrica**

##### **5.3.2. Indicadores de homogeneidad y uniformidad**

##### **5.3.3. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano**

##### **5.3.4. Seguimiento clínico postoperatorio**

#### **5.4. Comparación entre las dosimetrías intraoperatoria y post operatoria**

En este capítulo se realiza un análisis de los diferentes cuantificadores e indicadores dosimétricos mencionados en el capítulo III.

Por otro lado, se hace una comparación entre la dosimetría intraoperatoria y postoperatoria para cuantificar las diferencias entre ambas y así poder optimizar la evaluación postoperatoria, tomando en cuenta estas variaciones.

#### **5.1. Aspectos Generales de la muestra**

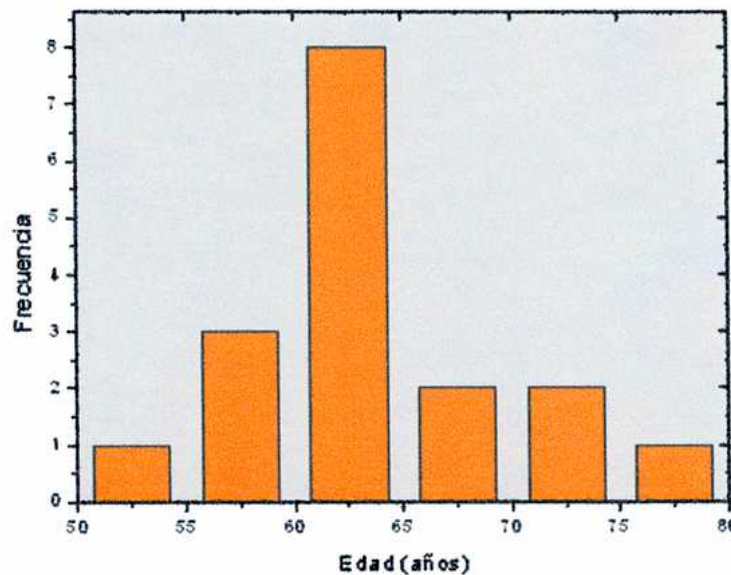
La muestra que se analizará estará constituida por pacientes del Instituto Oncológico Ángel Roffo (Argentina) con adenocarcinoma de próstata, a los cuales se le realizaron implantes de semillas de  $^{125}\text{I}$ .

La distribución geográfica de los pacientes se presenta en el anexo I (*tabla 1*). Se atendieron 17 pacientes de los cuales cinco son del interior del país y el resto del Gran Buenos Aires y la Capital Federal.

La edad de los pacientes variaba entre los 54 y 76 años, con una media de 63,77 años. La gráfica 5.1 muestra el histograma de distribución de edades de los pacientes.

**Tabla 5.1. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes**

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Std
Edad (años)	54,20	75,97	63,77	5,78



**Gráfica 5.1. Edades de los pacientes que se han realizado implantes de <sup>125</sup>I**

### 5.1.1 Análisis clínico diagnóstico

En esta sección se presentan valores clínicos que caracterizan a cada paciente en el diagnóstico, estos son: peso diagnóstico de la próstata, Gleason inicial, el estadio inicial de la enfermedad y el nivel de antígeno prostático específico inicial (PSA)

El Instituto Oncológico Ángel Roffo se caracteriza por hacer braquiterapia en cáncer de próstata después de la recaída bioquímica luego de otro tratamiento. De los 17 pacientes a los cuales se les realizaron implantes, cuatro habían presentado recaída bioquímica luego de realizarle tratamiento de radioterapia externa (pacientes 1, 2,3 y 16).

## Peso prostático diagnóstico

El peso diagnóstico da al médico tratante una visión general del volumen prostático mediante su medición con el ultrasonido transrectal en el momento de la consulta en el Instituto y también permite decidir la terapéutica adecuada.

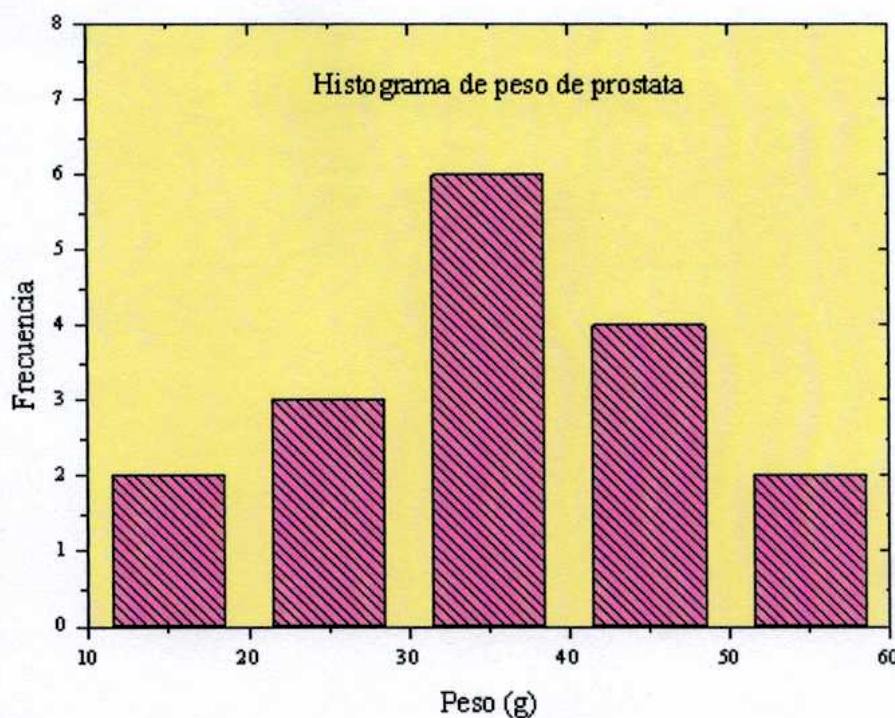
Además de dar una idea del volumen prostático, dependiendo del peso de la próstata, el médico decide si da o no al paciente hormonoterapia, previa al implante, con el fin de disminuir el volumen prostático.

La media del peso de la próstata de los pacientes analizados en este estudio es de  $34,06 \pm 12,14$  g con rangos entre 15 y 58 g (tabla 5.2).

En la gráfica 5.2 se muestra la distribución del peso. Los valores máximos de peso prostático fueron de 50, 48 y 58 g en los pacientes 12, 16 y 17, respectivamente. A estos tres pacientes se les dio hormonoterapia previa al implante.

**Tabla 5.2. Estadística descriptiva del peso de la próstata de los pacientes.**

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Std.
Peso (g)	15,00	58,00	34,06	12,14



**Gráfica 5.2. Peso de la próstata de los pacientes que se han realizado implante**

## Gleason

En el Instituto Oncológico de los 17 implantes realizados hasta la fecha se obtiene la siguiente distribución de valores de score de Gleason.

**Tabla 5.3. Gleason de los pacientes**

Gleason	Pacientes	Distribución	Frecuencia
6	14	3+3	14
7	3	4+3	2
		3+4	1

Los pacientes con un Gleason de 7 son los pacientes 1,2 y 15.

## Estadío

En la tabla 5.4 se muestra la distribución de los pacientes por estadío. Ellos fueron agrupados de la siguiente manera: T1a, T1b, T1c, T2a y  $\geq$ T2b. Todos los pacientes fueron N0 y M0 (sin nodos tomados ni metástasis conocidas).

**Tabla 5.4. Estadío de los pacientes**

Estadío	# de pacientes
< T1b	0
T1c	7
T2a	2
T2b	4
T2c	3
>T2c	0
N/D	1
Total	17

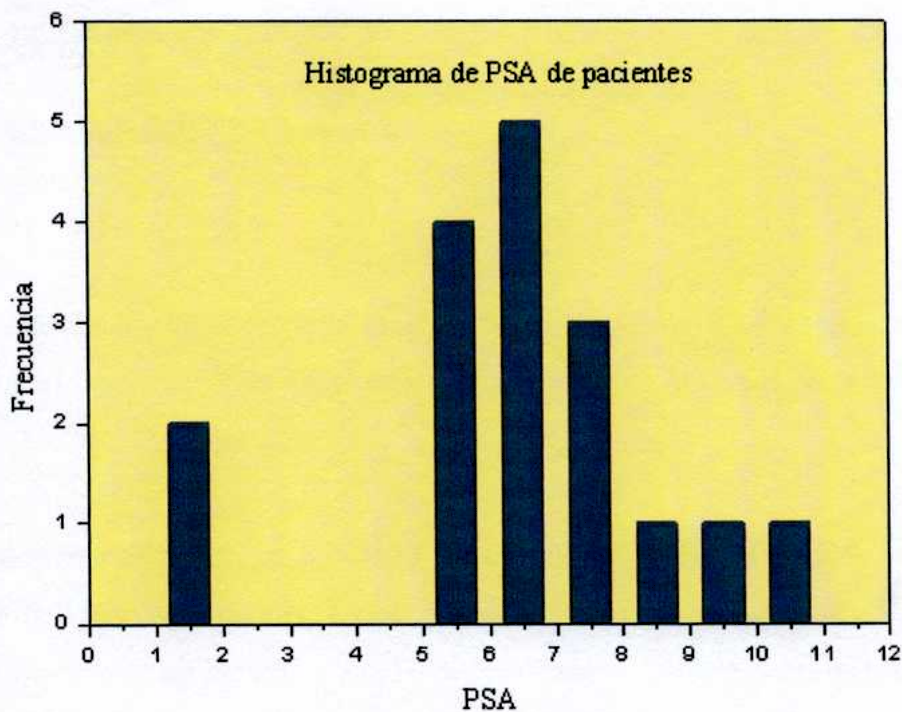
## PSA (antígeno prostático específico)

En la tabla 5.5 se muestra el valor individual de PSA inicial o diagnóstico de cada paciente.

**Tabla 5.5. PSA diagnóstico de los pacientes**

Paciente	PSAx	Paciente	PSAx
1	6,50	11	1,80
2	6,30	12	5,20
3	5,55	13	1,50
4	7,90	14	6,97
5	6,70	15	5,50
6	5,00	16	7,80
7	7,20	17	10,00
8	8,00		
9	6,30		
10	9,85		

En la gráfica 5.3 se presenta un histograma con la distribución del PSA inicial. Se puede decir que la mayor parte de los valores de PSA iniciales están en el rango de 5 a 8 ng/ml.



**Gráfica 5.3. Distribución del PSA diagnóstico de los pacientes**

## 5.2. Dosimetría intraoperatoria

### 5.2.1. Generalidades de la intervención intraoperatoria

Los tratamientos se realizaron entre el 30 de noviembre de 2006 y el 21 de agosto de 2008. Dos de los pacientes fueron planificados con una dosis prescrita de 110 Gy porque venían de una recaída bioquímica posterior a la radioterapia externa y al resto de los pacientes se les prescribió 145 Gy.

Las actividades de las fuentes eran de 0,504 a 0,626 mCi, con una media de  $0,565 \pm 0,035$  mCi (tabla 5.6).

Las fuentes las trae el proveedor con su certificado de calibración y valores de actividad; no se realiza la calibración de las semillas en el Instituto.

**Tabla 5.6. Estadística descriptiva del numero de fuentes y actividades utilizadas**

	Mínimo	Máximo	Media
Agujas	16	35	23
Semillas	30	74	50
Actividad (mCi)	0,504	0,626	0,565

### 5.2.2. Evaluación Dosimétrica

#### Próstata.

La media de volumen de la próstata fue de  $31,22 \pm 10,84$  cc siendo el volumen máximo en el paciente 12 de 48,53 cc y el mínimo valor fue en el paciente 1 de 17,27 cc.

La media calculada para la D90 fue de  $188,67 \pm 19,46$  Gy. Este valor está por encima de la dosis prescrita en el blanco, pero el blanco debe estar cubierto por D100, lo cual es indicativo de un beneficio a la hora de revisar la eficacia del implante; el mínimo del valor D90 fue dado en el paciente 1 con 149,0 Gy, sin embargo es importante

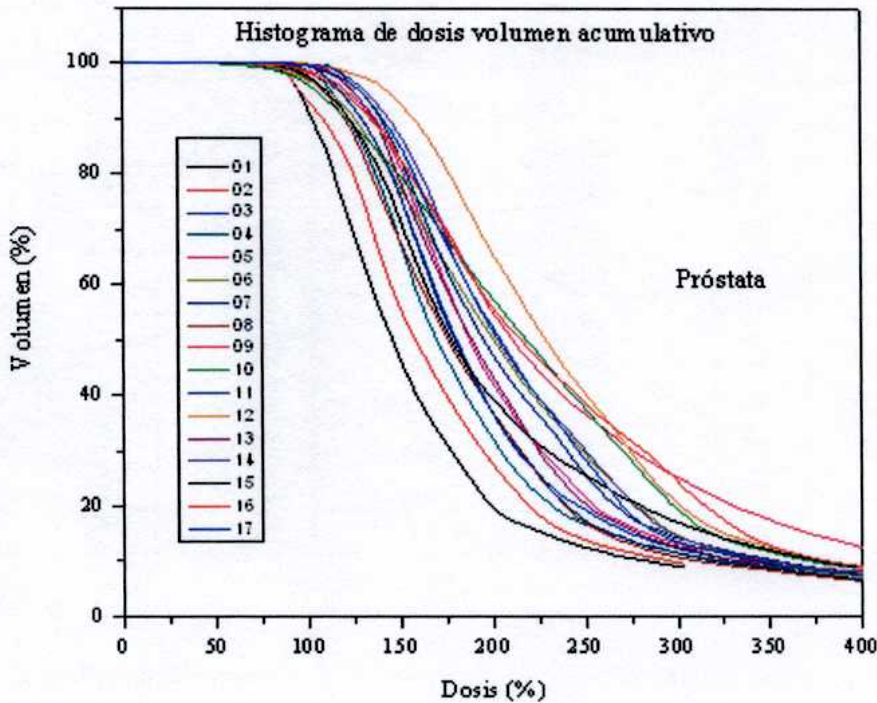


señalar que en este paciente la dosis prescrita fue de 110 Gy, por otro lado el valor máximo de D90 fue de 229,69 Gy en el paciente 12.

En la gráfica 5.4 se presenta el histograma acumulativo de dosis volumen de todos los pacientes.

La media del cuantificador V100 fue de 101,1 % por encima de 90 %, aceptable para este tipo de implantes.

Las medias de los cuantificadores V150 y V200 fueron 80,23 y 47,28 % respectivamente. Ambas medias se encuentran en valores por encima de los recomendados.



**Gráfica 5.4.** Histogramas de dosis- volumen acumulativos de la próstata de los 17 pacientes

**Tabla 5.7.** Descripción estadística de las dosis y volúmenes de la próstata

	V totalI (cc)	D100Ip (Gy)	D90Ip (Gy)	D80Ip (Gy)	V200Ip (%)	V150Ip (%)	V100Ip (%)
Media	31,22	114,28	188,67	213,35	47,28	80,23	101,06
Mediana	28,53	108,04	188,52	215,39	47,31	80,66	100,35
Desviación Std	10,84	20,22	19,46	20,83	9,20	6,57	1,16
Mínimo	17,27	75,63	149,00	166,15	32,37	67,89	100,00
Máximo	52,40	143,10	229,69	256,95	65,81	92,91	103,73

I: intraoperatoria p: próstata

En la tabla 5.8 se presentan los valores porcentuales de dosis y volumen en la próstata (D90, V100, V150, V200) para todos los pacientes con implantes de <sup>125</sup>I.

La tabla 5.8 corresponde a la planificación intraoperatoria y por lo tanto, no se considera como el punto final de la dosimetría de los pacientes, sino una aproximación ideal para el implante.

**Tabla 5.8. Volumen y dosis de próstata**

Pac.	# de fuentes	D90 (%)	Vtotal (cc)	V200 (%)	V150 (%)	V100 (%)
1	18	135,45	17,27	45,05	80,66	100,35
2	17	143,15	21,10	54,55	87,63	100,05
3	22	129,46	22,09	36,85	76,46	101,56
4	16	122,81	17,39	32,37	69,58	100,75
5	23	135,61	24,63	42,22	81,93	101,32
6	25	126,17	45,87	50,38	77,74	102,92
7	28	139,95	26,97	47,31	83,35	100,00
8	19	120,14	28,53	36,94	67,89	102,44
9	29	136,95	37,36	55,09	83,08	100,21
10	22	121,32	31,94	57,70	79,71	103,73
11	16	130,01	22,10	36,74	76,61	100,32
12	35	158,41	48,53	65,81	92,91	100,00
13	22	136,50	30,46	43,40	78,79	100,23
14	24	144,61	38,09	51,67	87,35	100,08
15	27	122,68	25,86	39,37	71,96	102,21
16	28	134,92	52,40	55,97	83,02	101,55
17	28	141,14	40,13	52,35	85,30	100,35

### Recto y uretra

En la tabla 5.9 se muestra la descripción estadística de las dosis y volúmenes del recto y la uretra.

**Tabla 5.9. Descripción estadística de las dosis y volúmenes del recto y la uretra**

	Vtotalu (cc)	D90Iu (Gy)	D30Iu (Gy)	D10Iu (Gy)	Vtotalr (cc)	D30Ir (Gy)
Media	0,92	165,24	220,28	233,36	11,36	80,85
Mediana	0,89	166,21	221,88	234,15	12,28	80,86
Desviación Std	0,35	23,52	24,22	24,22	3,01	17,34
Mínimo	0,52	109,86	161,32	170,38	4,38	52,86
Máximo	1,85	212,25	256,18	266,73	15,39	116,93

La media calculada del volumen uretral fue  $0,92 \pm 0,35$  cc.

Aunque la bibliografía sugiere tomar como referencia el cuantificador D30 de uretra [2], siendo aceptable un valor de 220 Gy para este volumen, no se han realizado estudios suficientes para presentar este límite como un valor a reportar; sin embargo, en este trabajo el valor de D30 en uretra está en el rango de 161,31 – 256,18 Gy, con una media de  $220,28 \pm 24,22$  Gy, lo cual nos mantiene alrededor de un valor de D30 de uretra aceptable.

La media calculada de volumen del recto fue de  $11,36 \pm 3,01$  cc.

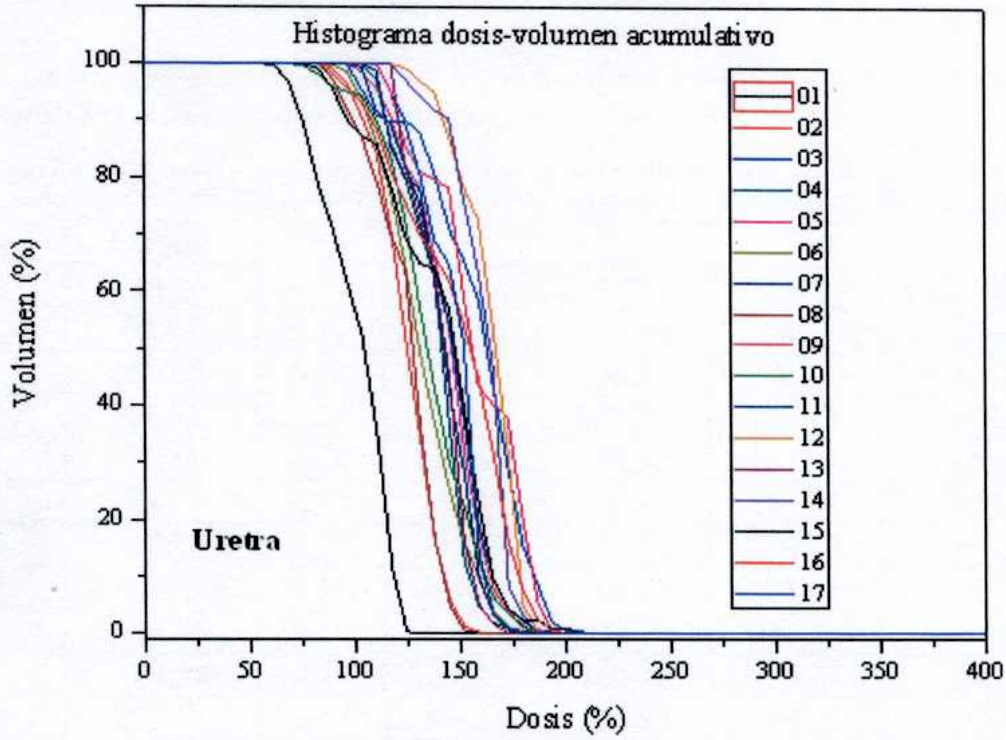
La dosis en recto medida con el cuantificador D30 tiene una media de  $80,85 \pm 17,34$  Gy; dicho valor es aceptable teniendo en cuenta posibles complicaciones en el recto. El menor valor fue de 52,86 Gy (36,46 %) en el paciente 1 y el mayor valor fue de 116,93 Gy (80,64 %) en el paciente 7.

En la tabla 5.10 se muestra el porcentaje de dosis en la uretra y el recto. Puede observarse que cumplen con los límites de dosis recomendados para evitar posibles complicaciones en los órganos mencionados.

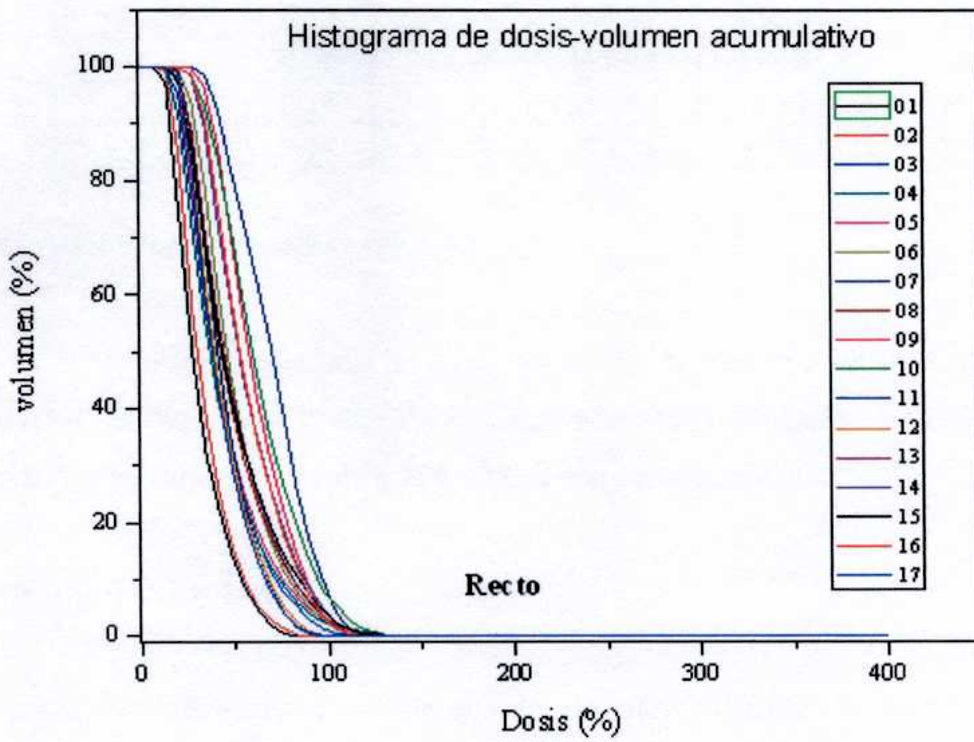
**Tabla 5.10. Porcentajes de dosis de en la uretra y el recto**

Paciente	D30Iu (Gy)	D30Iu (%)	D30Ir (Gy)	D30r (%)
1	111,25	146,65	36,46	48,05
2	132,19	174,25	38,70	51,02
3	171,35	171,35	45,42	45,42
4	149,23	149,23	47,33	47,33
5	153,02	153,02	51,01	51,01
6	141,70	141,70	57,06	57,06
7	150,74	150,74	80,64	80,64
8	133,58	133,58	55,77	55,77
9	176,68	176,68	69,70	69,70
10	144,58	144,58	73,03	73,03
11	154,26	154,26	50,52	50,52
12	172,76	172,76	49,15	49,15
13	147,37	147,37	57,31	57,31
14	167,21	167,21	64,86	64,86
15	155,40	155,40	57,94	57,94
16	166,52	166,52	65,10	65,10
17	154,72	154,72	47,89	47,89

Las gráficas 5.5 y 5.6 muestran la distribución de dosis en la uretra y el recto para todos los pacientes.



*Gráfica 5.5. Histograma dosis – volumen acumulativo de la uretra para los 17 pacientes.*



*Gráfica 5.6. Histograma dosis – volumen acumulativo del recto para los 17 pacientes.*

### 5.2.2. Evaluación de homogeneidad y uniformidad de dosis.

En la tabla 5.11 se muestran los datos correspondientes a los indicadores de homogeneidad y uniformidad de la dosis.

**Tabla 5.11. Medida de uniformidad y homogeneidad de dosis en implantes de I - 125**

Pac, #	FWHM (Gy)	DHI	NDR				
			PkD (Gy)	LD (Gy)	NPD (Gy)	PD(D100) (Gy)	NDR
1	99,94	0,19	226,16	111,78	79,97	89,09	0,90
2	81,22	0,12	290,71	136,72	96,84	105,62	0,92
3	84,55	0,22	234,41	196,75	157,68	112,51	1,40
4	71,66	0,30	218,61	155,22	123,93	105,23	1,18
5	80,19	0,17	264,47	196,38	159,97	100,11	1,60
6	162,07	0,20	370,48	175,39	124,39	91,37	1,36
7	80,02	0,17	234,41	166,75	133,25	141,77	0,94
8	115,96	0,30	234,41	146,19	111,20	100,27	1,11
9	108,58	0,17	264,47	164,76	125,27	133,04	0,94
10	208,31	0,17	400,31	235,83	176,25	75,63	2,33
11	75,92	0,23	234,41	184,82	155,17	128,65	1,21
12	145,71	0,07	400,31	233,03	173,55	143,10	1,21
13	98,98	0,21	306,49	168,32	123,40	132,61	0,93
14	71,51	0,13	370,48	204,43	150,05	135,00	1,11
15	71,35	0,26	243,45	157,03	120,81	108,04	1,12
16	112,69	0,16	436,96	210,90	150,15	107,92	1,39
17	136,15	0,14	370,48	206,99	152,43	132,79	1,15

#### FWHM (Full Width at Half Maximun)

El FWHM intraoperatorio presentó una media de  $106,16 \pm 38,10$ . Gy La menor uniformidad de dosis dada mediante este indicador es el paciente 10 y la mayor, el paciente 14; con valores de 71,42 y 208,13 Gy, respectivamente.

#### NDR (Natural Doses Ratio)

Para el estudio intraoperatorio el valor de NDR presentó una media de  $1,22 \pm 0,18$ , su valor mínimo fue de 0,90 y máximo 2,33. Según este indicador el paciente 10 recibió la mayor dosis en el blanco y el paciente 1 la menor.

El paciente 10 presenta un sesgo del valor de NDR, tomando un valor de 2,33, que supone una alta dosis en el blanco, sin embargo, en general el tratamiento se

encuentra alrededor de los valores recomendados para la distribución de dosis en todo el blanco y no presenta toxicidad en la uretra.

### **DHI (índice de homogeneidad de dosis)**

El índice de homogeneidad de dosis (DHI) esta dado por una media de  $0,189 \pm 0,061$ , la menor homogeneidad está en el paciente 12 con un valor DHI de 0,07 y el mayor índice de homogeneidad es 0,30 en el paciente 4.

### **5.2.3. Análisis de la probabilidad de control tumoral (TCP) y complicación del tejido normal (NTCP)**

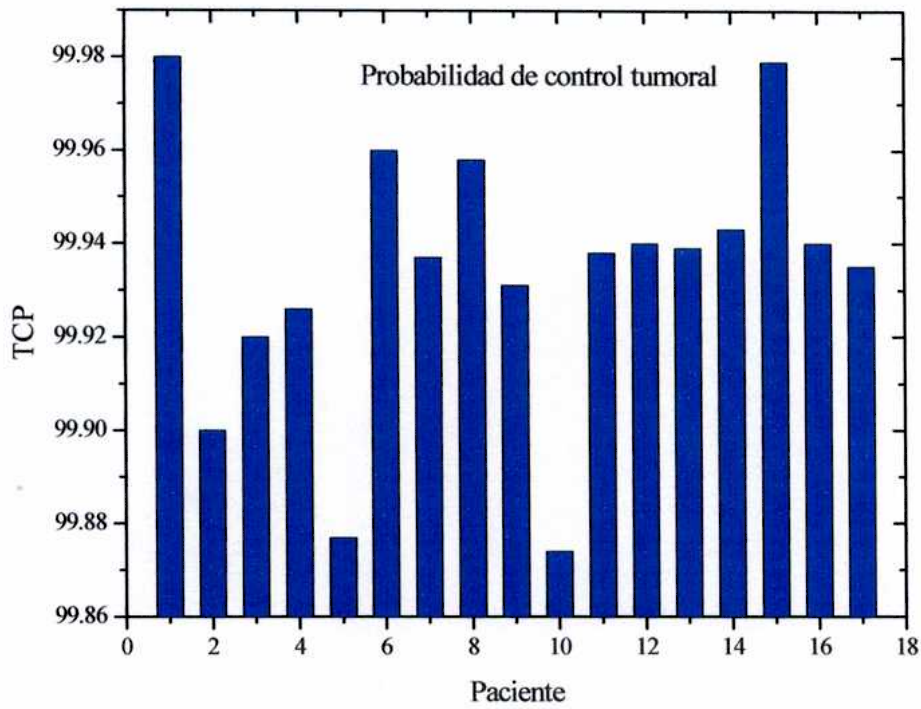
#### **Probabilidad de control tumoral (TCP)**

En la tabla 5.10 se muestra la descripción estadística de la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicación en el recto.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Std
TCPI (%)	99,87	99,98	99,93	0,03
NTCP recto (%)	0,00	0,64	0,051	0,15

La media de la probabilidad de control tumoral en los pacientes a los que se les realizó implante de  $^{125}\text{I}$  fue de  $99,93 \pm 0,29$  %. El menor valor de TCP fue de 99,87 % en el paciente 10 y la mayor probabilidad fue de 99,98 % en el paciente 1.

En la gráfica 5.7 se muestra la distribución de los valores de TCP en cada paciente.

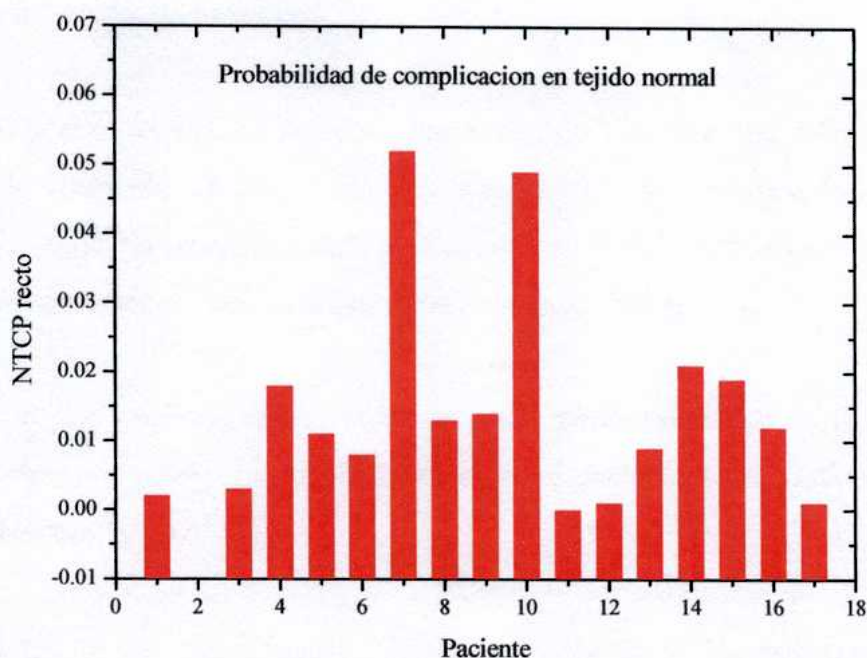


**Gráfica 5.7.** Distribución de TCP en los pacientes en la dosimetría intraoperatoria

**Probabilidad de complicaciones en el recto (NTCP)**

La media de probabilidad de complicaciones en el recto fue de  $0,051 \pm 0,152 \%$ . El valor mínimo de NTCP fue de 0 en el paciente 11 y el valor mayor fue de 0,64 en el paciente 2.

La gráfica 5.8 muestra la distribución de los valores de NTCP en cada paciente.



**Gráfica 5.8.** Distribución del NTCP del recto en los pacientes en la dosimetría intraoperatoria

### 5.3. Reporte dosimétrico postoperatorio

#### 5.3.1. Evaluación Dosimétrica

##### Próstata

La tabla 5.13 presenta los valores estadísticos de los cuantificadores en la próstata utilizados para evaluar los implantes. En el anexo I (tabla 4) se muestra la distribución por paciente.

**Tabla 5.13.** Descripción estadística de las dosis y volúmenes de la próstata

	VtotalP (cc)	D100Pp (Gy)	D90Pp (Gy)	D80Pp (Gy)	V200Pp (%)	V150Pp (%)	V100Pp (%)
Media	38,31	63,72	129,08	162,61	37,71	60,79	84,35
Mediana	35,88	62,93	127,56	163,84	43,25	63,73	85,51
Desviación Std	11,99	6,81	15,57	22,05	10,69	67,73	79,04
Mínimo	24,82	54,37	108,56	133,35	20,06	43,03	75,92
Máximo	56,49	74,73	151,15	190,25	47,15	71,87	91,34

P: postoperatoria p: próstata

Para la evaluación del cuantificador D90, a diferencia con intraoperatorio se considera aceptable si  $D90 \geq 80\%$  basado en reporte del incidente de Filadelfia [2] y



tomando en cuenta la priorización de la distribución de las fuentes en el área con mayor incidencia de cáncer de próstata.

El cuantificador D90 presentó una media de  $129,08 \pm 15,57$  Gy; valor de D90 dentro de lo aceptable. La mayor dosis dada en el 90 % del volumen de la próstata fue 151,15 Gy (104,2 %) en el paciente 7 y la menor fue 108,56 Gy (74,9 %) en el paciente 15. Este último valor se considera por debajo de lo aceptable

En el post implante se obtuvo un volumen medio prostático de  $38,31 \pm 11,99$  cc. El menor volumen prostático fue de 24,82 cc en el paciente 3 y el mayor fue de 56,49 cc en el paciente 16.

La media del cuantificador V100 fue de 84,35 %, este porcentaje puede tomarse como aceptable para este tipo de dosimetría de implantes, sin embargo, el paciente 15 presentó valores de V100 por debajo de lo aceptable (75,92 %).

Las medias de los cuantificadores V150 y V200 fueron 60,79 y 37,71%, respectivamente. Ambas medias se encuentran en valores por encima de los recomendados.

La tabla 5.14 presenta un resumen del valor porcentual de cada cuantificador.

<b>Tabla 5.14. valores porcentuales de cuantificadores dosimétricos de post implante en la próstata</b>					
Pac.	V total (cc)	D90 (%)	V200 (%)	V150 (%)	V100 (%)
3	24,82	80,0	20,06	43,03	78,49
7	27,83	104,2	45,81	70,61	91,34
12	51,16	101,2	46,15	71,87	90,36
13	35,88	83,9	34,09	60,54	82,61
14	41,42	88,0	47,15	65,52	85,51
15	30,60	74,9	27,48	50,20	75,92
16	56,49	91,0	43,25	63,73	86,25

## Uretra y Recto

La tabla 5.15 presenta los valores estadísticos de las dosis y volumen de la uretra y el recto.

**Tabla 5.15. Descripción estadística de las dosis y volúmenes del recto y la uretra**

	Vtotalu (cc)	D90Pu (Gy)	D30Pu (Gy)	D10Pu (Gy)	Vtotalr (cc)	D30Pr (Gy)
Media	1,01	143,68	257,30	295,34	8,64	100,94
Error Std	0,10	13,27	15,81	20,06	1,49	7,10
Mediana	0,95	137,74	235,86	296,80	7,77	95,98
Desviación Std	0,27	35,11	41,84	53,08	3,94	18,78
Mínimo	0,73	105,64	210,62	228,91	3,37	84,91
Máximo	1,35	196,83	327,19	371,92	14,82	140,37

P: postoperatoria u: uretra; r: recto.

El volumen uretral calculado por el planificador fue del  $1,01 \pm 0,27$  cc, este valor se encuentra por encima de la media del volumen uretral calculado en el plan intraoperatorio, tales diferencias se deben al método de marcación de dicho volumen. El volumen menor de uretra fue de 0,73 cc en el paciente 3 y el mayor, fue de 1,35 cc en el paciente 15.

El cuantificador dosimétrico D30 muestra una media de  $257,30 \pm 41,91$  Gy; este valor se considera aceptable. El menor valor del cuantificador D30 de uretra fue 210,62 Gy (145,26 %) en el paciente 3 y el mayor valor fue 327,19 Gy (225,65 %) en el paciente 14.

El volumen del recto tiene una media de  $8,64 \pm 3,94$  cc (tabla 5.12). El mayor volumen marcado fue de 14,82 cc en el paciente 16 y el menor de 3,37 cc en el paciente 3.

El cuantificador D30 para el recto presentó una media de  $100,94 \pm 18,78$  Gy; valor que se encuentra en el límite máximo aceptable. El menor valor del cuantificador D30 en recto fue de 84,91 Gy (58,56 %) en el paciente 14 y su valor mayor fue de 140,37 Gy (96,81 %) en el paciente 12.

La tabla 5.16 muestra el valor porcentual de cuantificadores D30 de uretra y recto.

**Tabla 5.16. Valores porcentuales de cuantificadores dosimétrica de post implante en la uretra y el recto**

Paciente	Vtotalu (cc)	D30Pu (%)	VtotaPr (cc)	D30Pr (%)
3	0,73	145,26	3,37	61,83
7	0,77	202,63	5,86	66,19
12	1,33	187,63	7,77	96,81
13	0,95	157,00	6,68	61,53
14	1,17	225,65	12,40	58,56
15	1,35	161,30	9,60	72,32
16	0,75	162,66	14,82	70,07

### 5.3.2. Evaluación de homogeneidad y uniformidad de dosis.

La tabla 5.17 muestra los datos correspondientes a la homogeneidad y uniformidad de la dosis.

**Tabla 5.17. Medida de homogeneidad y uniformidad de dosis**

Pac,	FWHM	DHI	NDR				
			PkD (Gy)	LD (Gy)	NPD (Gy)	PD (D100) (Gy)	NDR
#	(Gy)						
3	119,73	0,45	205,22	146,72	117,49	57,65	2,04
7	156,54	0,23	276,82	129,05	91,26	62,88	1,45
12	120,46	0,20	264,47	164,85	125,37	54,37	2,31
13	167,81	0,27	290,71	168,80	125,62	69,31	1,81
14	192,66	0,23	324,60	181,40	133,59	64,18	2,08
15	162,99	0,34	306,49	196,50	112,76	62,93	1,79
16	164,88	0,26	483,36	122,71	80,79	74,73	1,08

#### NDR ( Natural doses Ratio)

En NDR para el post implante presenta valores mayores a los valores calculados en la dosimetría intraoperatoria, ya que este valor esta influenciado por la distribución de las fuentes en la próstata.

Los pacientes 3, 12 y 14 presentaron valor altos de NDR lo cual implica poca uniformidad en estos implantes y una alta dosis en el blanco.

### Índice de homogeneidad de dosis (DHI)

El índice de homogeneidad en los implantes presenta valores que van desde 0,20 a 0,45, siendo el implante colocado en el paciente 3 el de mayor homogeneidad y el valor menor de homogeneidad de dosis fue en el paciente 12. La media del índice de homogeneidad fue  $0,28 \pm 0,09$

### FWHM (Full Width at Half Maximun)

El FWHM presentó una media de  $155,01 \pm 26,40$  Gy. El valor menor de FWHM fue 119,73 Gy en el paciente 3 y el mayor, fue 192,66 Gy en el paciente 14.

### 5.3.3. Probabilidad de control tumoral y complicaciones de tejido sano

La tabla 5.18 muestra la descripción estadística de la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de complicación en el recto.

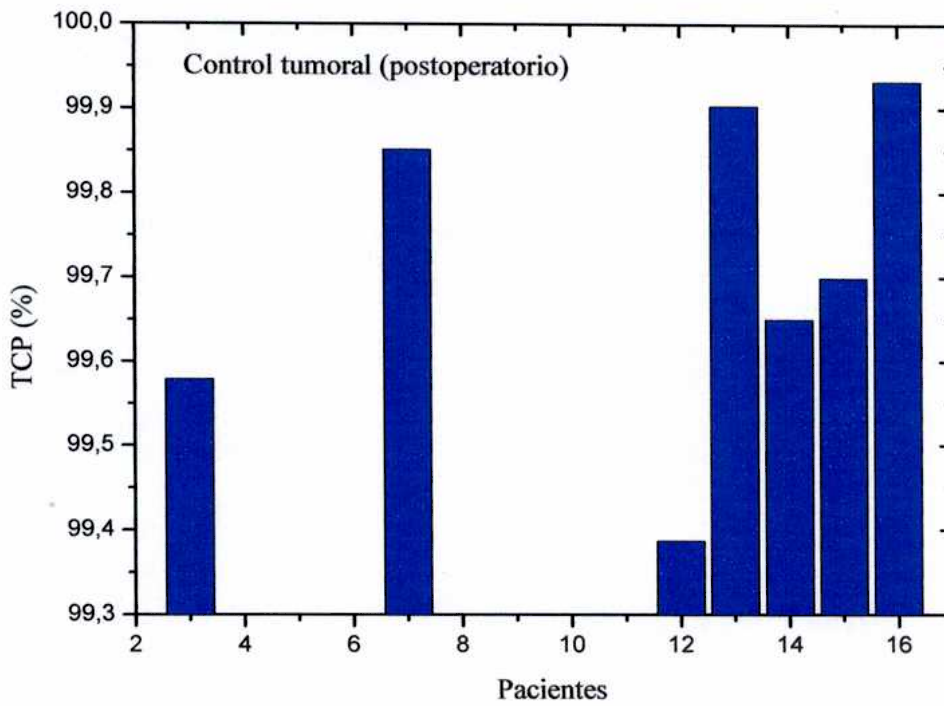
**Tabla 5.18.** Descripción estadística de la probabilidad de control tumoral y complicación en el recto

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Std
TCPI (%)	99,39	99,93	99,71	0,20
NTCP recto (%)	0,00	25,37	5,11	9,32

### Probabilidad de control tumoral (TCP)

La media de la probabilidad de control tumoral fue de  $99,72 \pm 0,20$  %, las desviaciones de los valores son muy pequeñas, lo cual nos indica que en general los valores de TCP están muy cerca de la media. El menor valor de TCP fue de 99,39 % en el paciente 12 y la mayor probabilidad fue de 99,93 % en el paciente 16.

La gráfica 5.9 muestra la distribución de los valores de TCP en cada paciente.

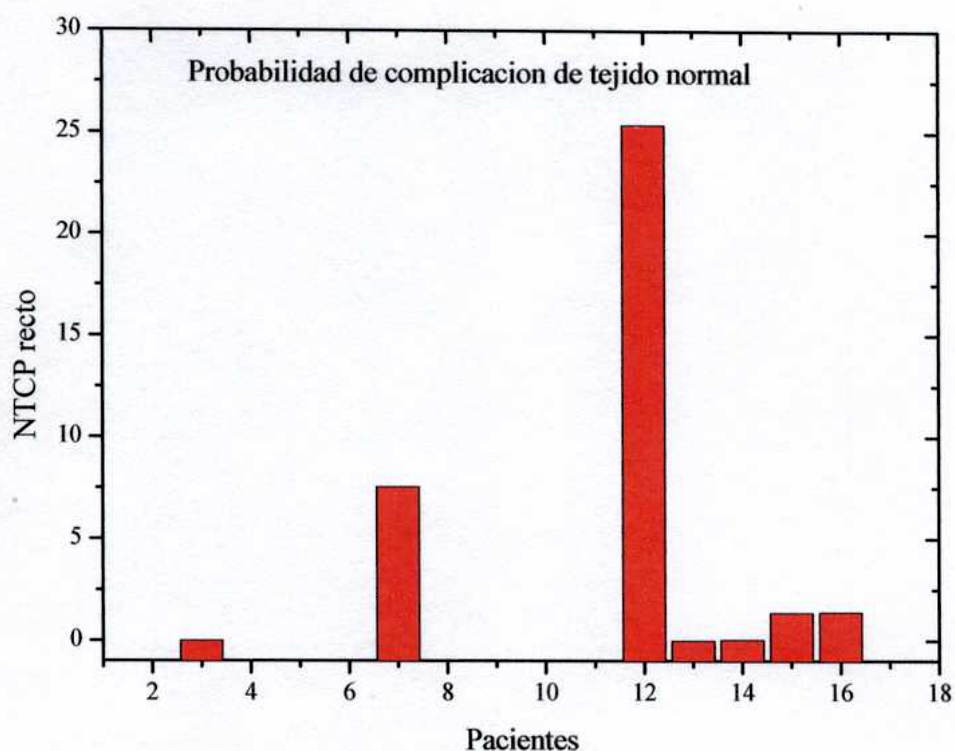


**Gráfica 5.9.** Distribución de la TCP en los pacientes en la dosimetría postoperatoria.

**Probabilidad de complicaciones en el recto (NTCP)**

La media de probabilidad de complicaciones en el recto fue de  $5,11 \pm 9,33$  %. El valor mínimo de NTCP fue de 0,004 % en el paciente 13 y el valor mayor fue de 25,37 % en el paciente 12.

La gráfica 5.10 se muestra la distribución de los valores de NTCP en cada paciente.

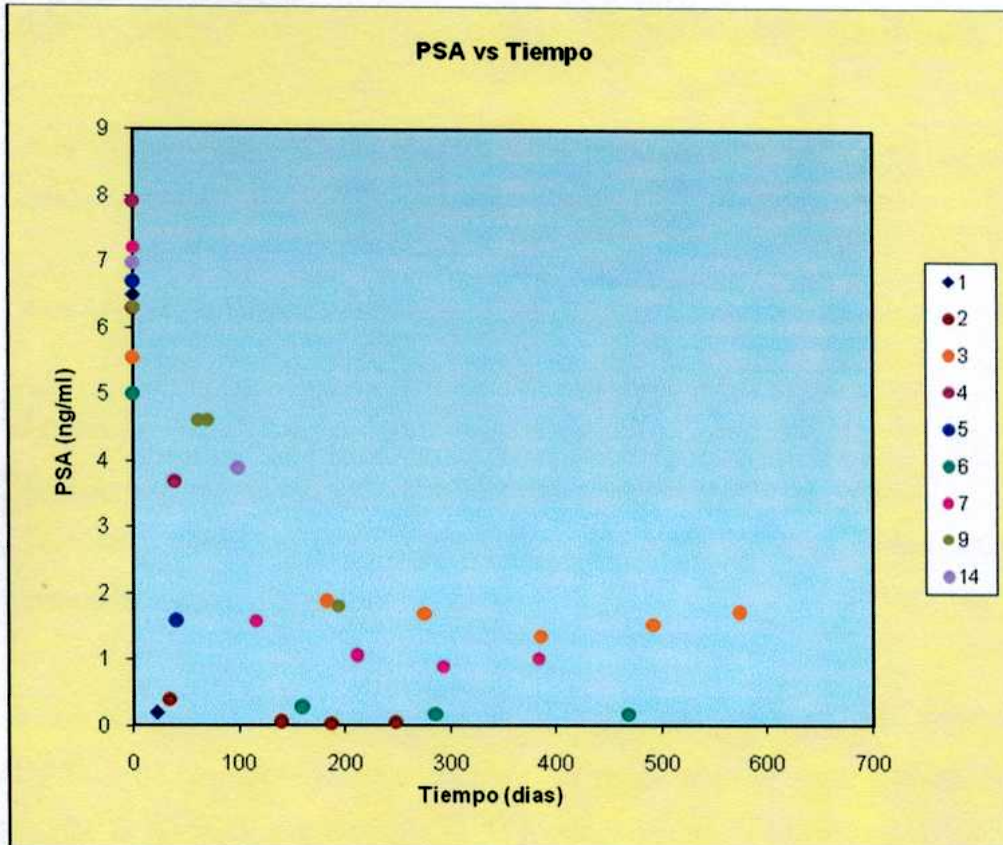


**Gráfica 5.10.** Distribución de la NTCP en los pacientes en la dosimetría postoperatoria

#### **5.4. Análisis clínico de antígeno prostático específico (PSA) post implante**

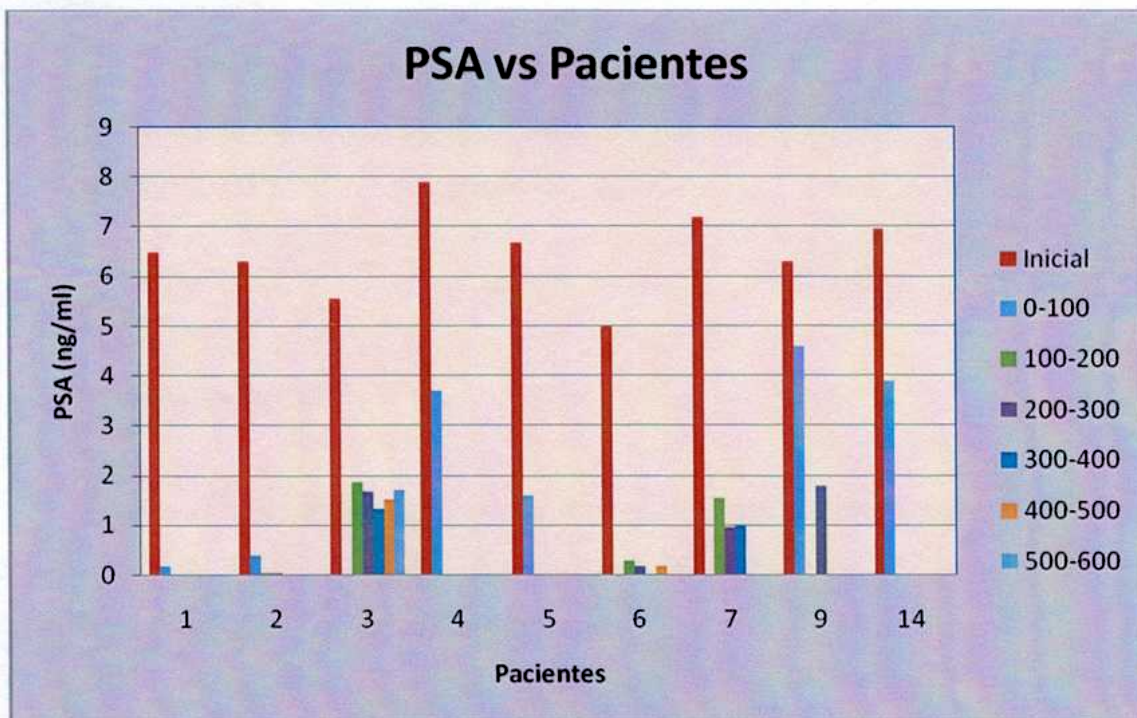
El seguimiento (follow up) clínico de los pacientes a los cuales se les ha realizado implantes es un aspecto importante para evaluar el éxito del tratamiento. Estudios e investigaciones han demostrado la relación entre el PSA de los pacientes y la buena evolución de un tratamiento en cáncer de próstata, considerándose así la disminución del PSA un “end point” de tratamiento.

La gráfica 5.11 muestra la evolución del valor de PSA en los pacientes que se han hecho control a través del tiempo luego del implante. En todos los pacientes ha habido un descenso del PSA luego del procedimiento de implante.



**Gráfica 5.11. Evolución del PSA en los pacientes a través del tiempo**

La gráfica 5.12 muestra nueve de los 17 pacientes que han reportado a la Institución los resultados del análisis de PSA posteriores a la intervención operatoria. En la barra roja se muestra el valor de PSA inicial para cada uno de ellos.



**Gráfica 5.12. PSA reportado de pacientes post implante**

## 5.5. Comparación dosimétrica intraoperatoria y post operatoria

Para la comparación entre la dosimetría intraoperatoria y la post operatoria se utilizaron los siete pacientes que se hicieron tomografía.

Para la comparación de la muestra se realizaron los siguientes test estadísticos:

- a) Test de Kormogorof como prueba de tendencia de normalidad.
- b) Test de Student para muestras apareadas, para comparar las medias.
- c) Test de Levene para comparación de varianza, en el caso que las medias sean estadísticamente diferentes.

Los valores de t y F que se mostraran en las diferentes son los valores de la t Student y la F de Sneedor, respectivamente. El primero es el valor que representa la comparación de las medias y el segundo, la homogeneidad de la varianza. Cualquier t y F tiene su valor de p (sig.) correspondiente.

En todo el estudio se considera como hipótesis nula (H0) que no hay diferencia significativa entre ambas muestras.

Para el contraste de hipótesis se considera que:

1.  $p < 0,05$ : se rechaza la hipótesis nula.
2.  $p > 0,10$ : no rechaza la hipótesis nula.
3.  $p$  entre 0,005 y 0,10, no se puede decidir.

### Próstata

#### Cuantificador D90

Según el test de Student existe diferencia significativa entre las medias de muestra ( $p < 0,0001$ ). El test de Levene, sin embargo presenta un  $p = 0,963$  lo cual sugiere una homogeneidad entre las varianzas.



En la tabla 5.19 y 5.20 se muestran la estadística del cuantificador D90.

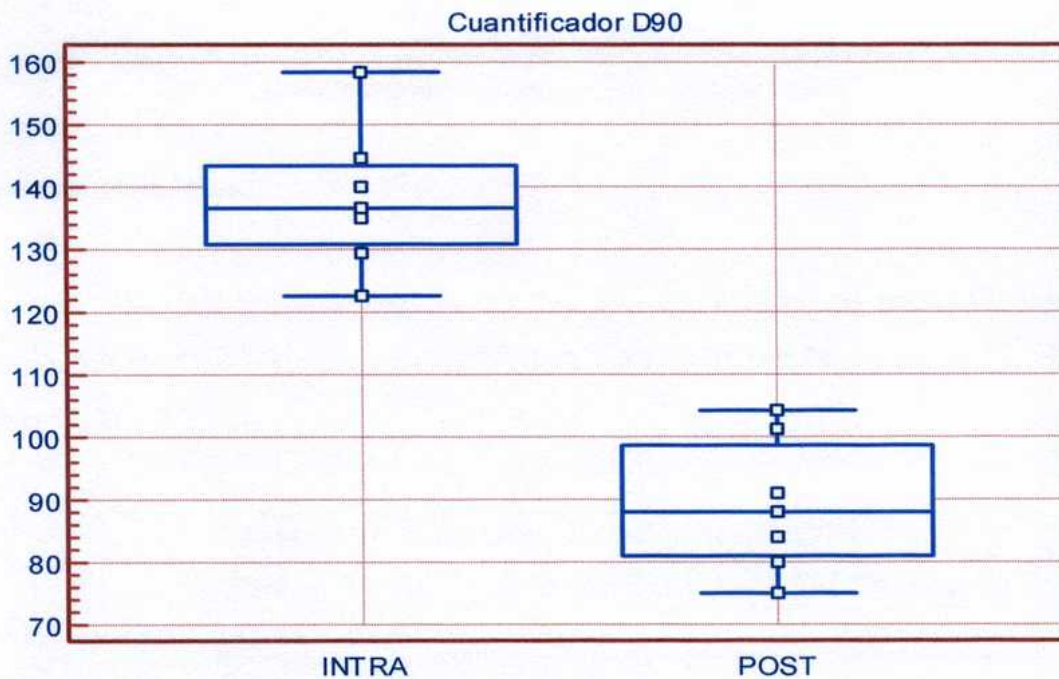
**Tabla 5.19. Estadística del cuantificador D90**

Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de media
D90 INTRA	138,08	11,43	4,32
POST	89,03	10,73	4,06

**Tabla 5.20. Estadística del cuantificador D90**

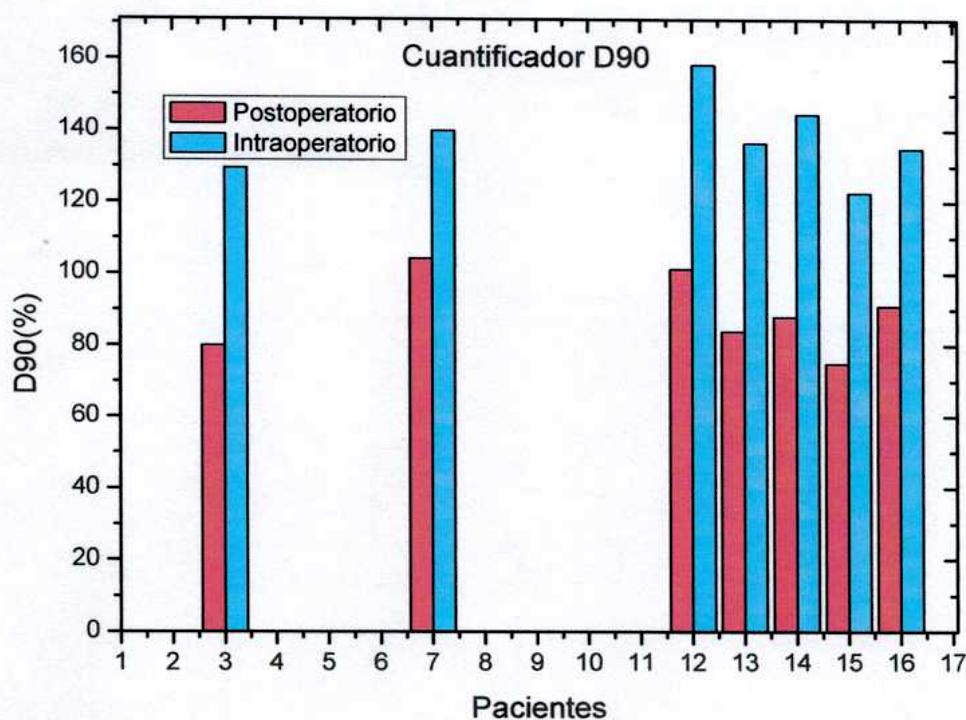
	Test de Levene		t-test para medias iguales					
	F	p	t	p (2-cola)	Diferencia de medias	Diferencia de Error Std.	95% Intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Asume varianza iguales	0,002	0,963	8,279	0,000	49,047	5,924	36,139	61,955

La gráfica 5.13 muestra la comparación del cuantificador D90 intraoperatorio y postoperatorio. Se observa que existe una diferencia de las medias entre ambas dosimetrías.



**Gráfica 5.13** Comparación del cuantificador D90 entre las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

En la gráfica 5.14 se muestra una comparación entre cada uno de los pacientes a los que se le realizó tomografía. Se puede observar que el valor de D90 es menor en el postoperatorio en todos los casos.



**Gráfica 5.14** Histograma del cuantificador D90 en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

### Volumen prostático

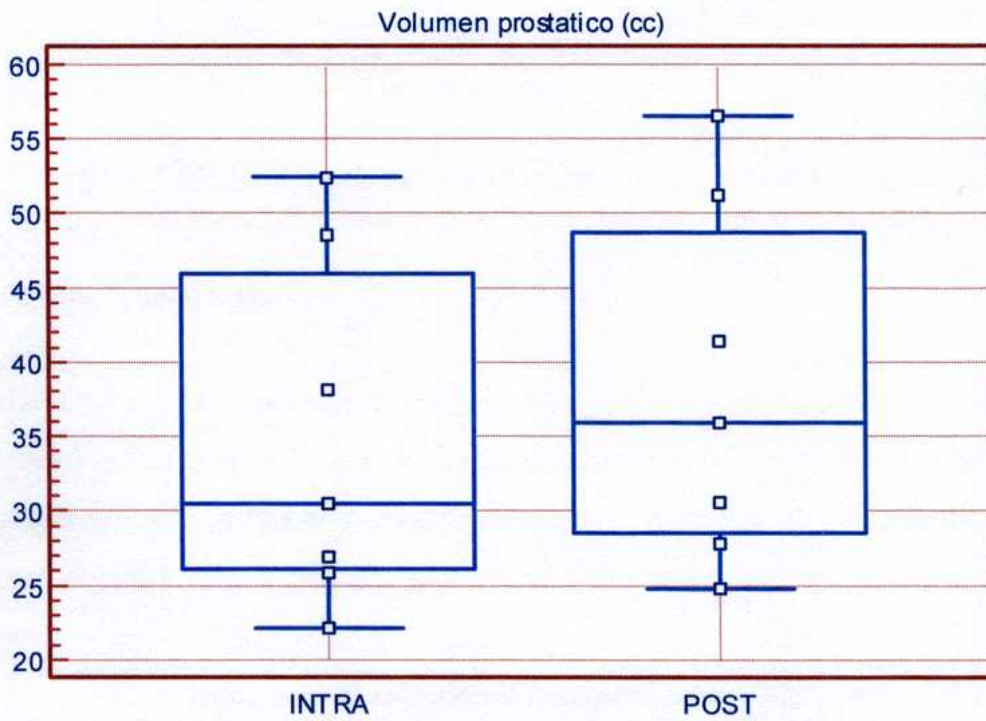
El volumen prostático medio en las dos dosimetrías no presentó diferencia significativa ( $p = 0,602$ ) y no existe diferencia significativa en las varianzas ( $p = 0,988$ ). (Tabla 5.22)

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de la media
VTotal (cc)	INTRA	34,91	11,77	4,45
	POST	38,31	11,99	4,53

**Tabla 5.22. Test de comparación del Volumen Total prostático**

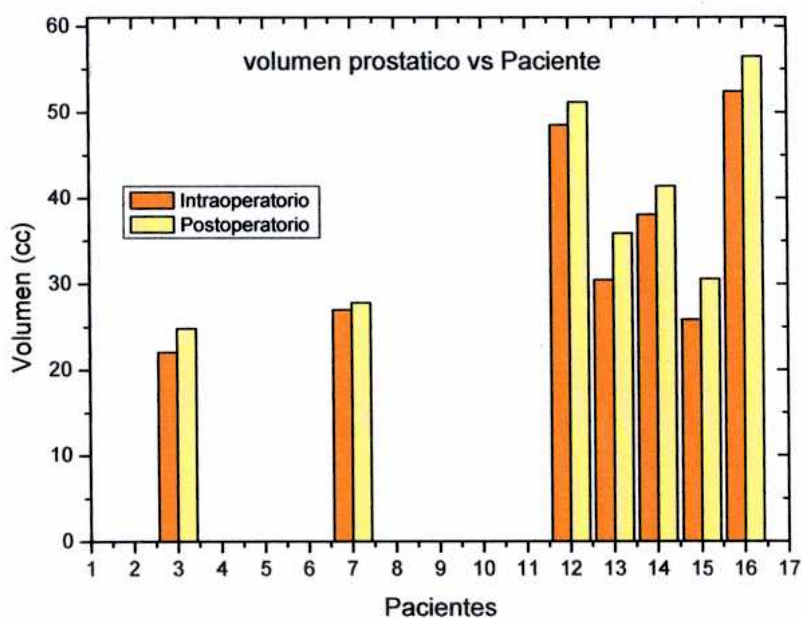
	Test de Levene		t test de igualdad de media					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error Std. de diferencias	Intervalo de confianza de la diferencias al 95 %	
							Inferior	Superior
Asume varianzas similares	0,000	0,988	-0,536	0,602	-3,400	6,349	-17,234	10,434

La gráfica 5.15 muestra la relación entre los volúmenes marcados con una diferencia mínima entre las medias.



**Gráfica 5.15 Comparación del volumen prostático calculado en las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria**

En la gráfica 5.16 se observa la variación del volumen prostático en cada paciente. Obsérvese que la mayor diferencia entre las dosimetrías se da para el paciente 13 (22,7%).



**Gráfica 5.16** Histograma del volumen prostático calculado en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

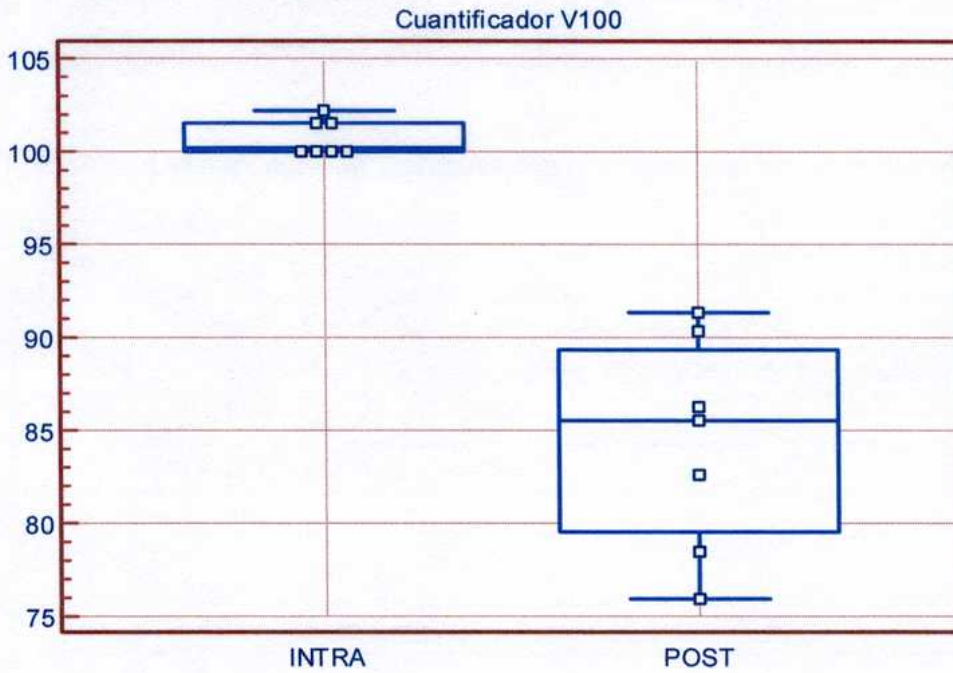
### Cuantificador V100

En la tabla 5.24 se muestra la comparación para el cuantificador V100. El test de Student para medias iguales da una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) y el test de Levene también muestra una diferencia significativa en la varianza ( $p = 0,05$ ). Por tanto, prevalecen algunas diferencias al marcar los volúmenes en las tomografías post implante.

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de las medias
V100	INTRA	100,80	0,94	0,35
	POST	84,35	5,75	2,17

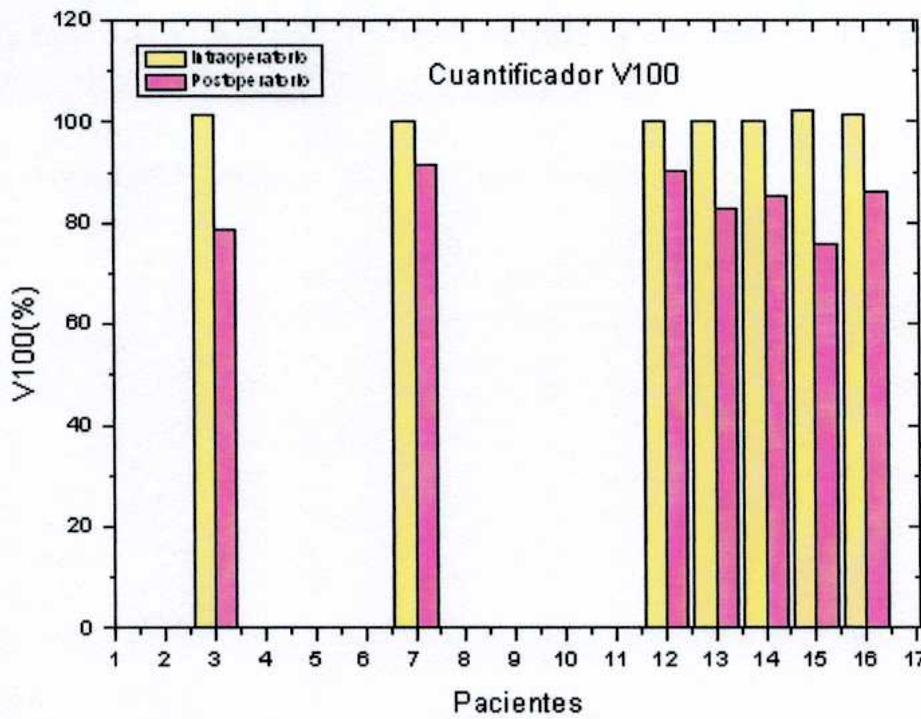
	Test de Levene		t-test para medias iguales					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	error std de la diferencia	Intervalos de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Asumiendo varianza iguales	11,438	0,005	7,471	0,000	16,450	2,202	11,653	21,247

En la gráfica 5.17 se aprecia la marcada diferencia en la media del cuantificador V100 entre ambas dosimetrías



**Gráfica 5.17** Comparación del cuantificador V100 en las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

El paciente 15 muestra la mayor diferencia entre las dosimetrías para el cuantificador V100 (gráfica 5.18).



**Gráfica 5.18** Histograma del cuantificador V100 en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## Cuantificador V150

La comparación del cuantificador V150 mediante el test de Student muestra que existe diferencia significativa ( $p = 0,001$ ) entre ambas dosimetrías (tabla 5.26).

El test de Levene para la comparación de varianza no muestra diferencia significativa ( $p = 0,315$ ).

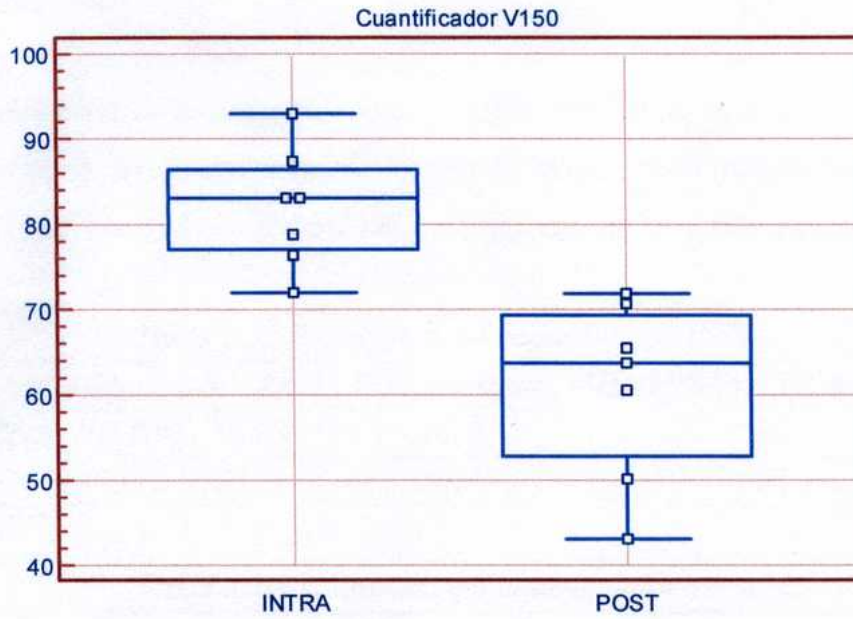
**Tabla 5.25 Estadística del cuantificador V150**

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de las medias
V150	INTRA	81,98	6,98	2,64
	POST	60,79	10,63	4,02

**Tabla 5.26 Estadística del cuantificador V150**

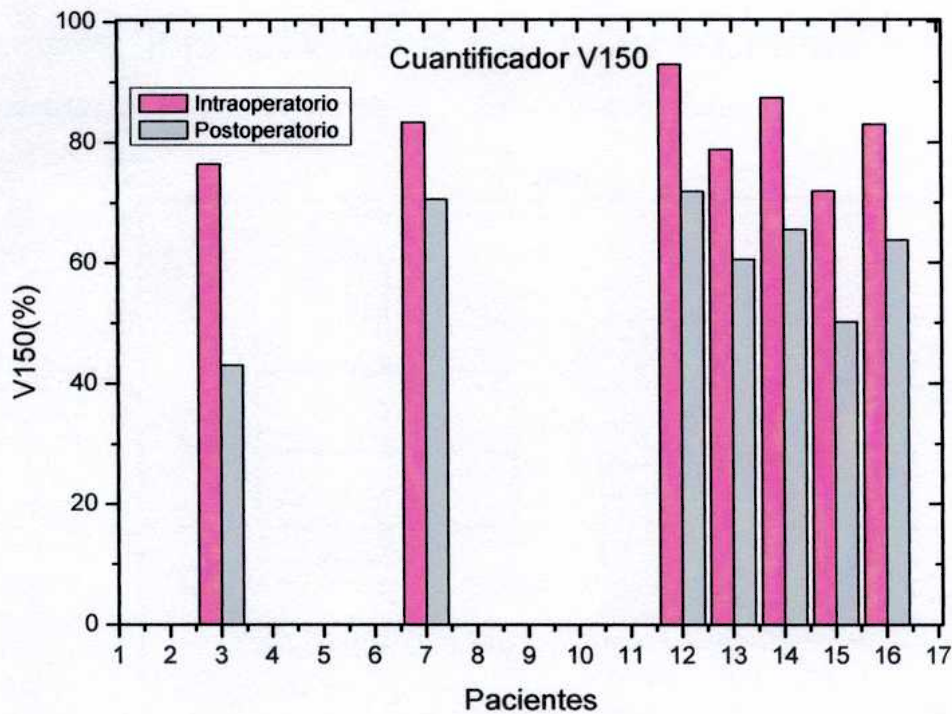
	Test de Levene		t-test para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia medidas	Error tip. de las diferencias	Intervalos de confianza par alas medias	
							Inferior	Superior
asumiendo varianza iguales	1,102	0,315	4,409	0,001	21,191	4,806	10,720	31,663

Se observa en la gráfica 5.19 la distribución del V150.



**Gráfica 5.19** Comparación del cuantificador V150 en las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

La gráfica 5.20 muestra la diferencia del cuantificador V150 en cada paciente. La mayor diferencia entre dosimetrías de este cuantificador está dada en el paciente 3.



**Gráfica 5.20** Histograma del cuantificador V150 en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## Cuantificador V200

Se observa que no existe diferencia significativa en las medias del cuantificador V200 al comparar ambas dosimetrías. El test de Student para medias iguales presentó un  $p = 0,073$  y el test de Levene para varianzas iguales un  $p = 0,679$ . (Tabla 5.28)

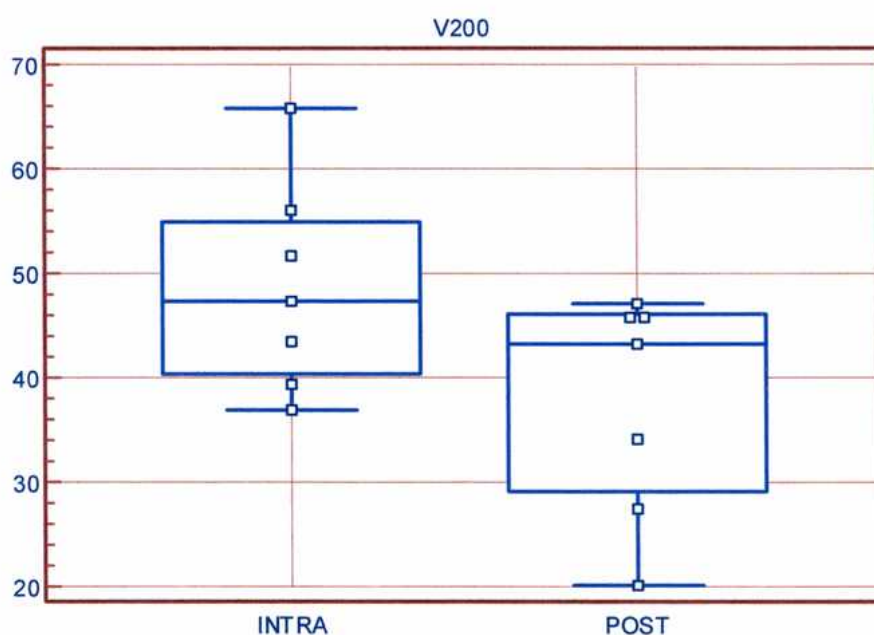
**Tabla 5.27 Estadística del cuantificador V200**

	Plan	Media	Desviación std.	Error Std. de las medias
V200	INTRA	48,63	10,10	3,82
	POST	37,71	10,69	4,04

**Tabla 5.28 Estadística del cuantificador V150**

	Test Levene		t-test para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de las medidas	Error Std. de las diferencias	Intervalos de confianza de las diferencias	
							Inferior	Superior
Asumiendo varianzas iguales	0,179	0,679	1,963	0,073	10,913	5,559	-1,199	23,024

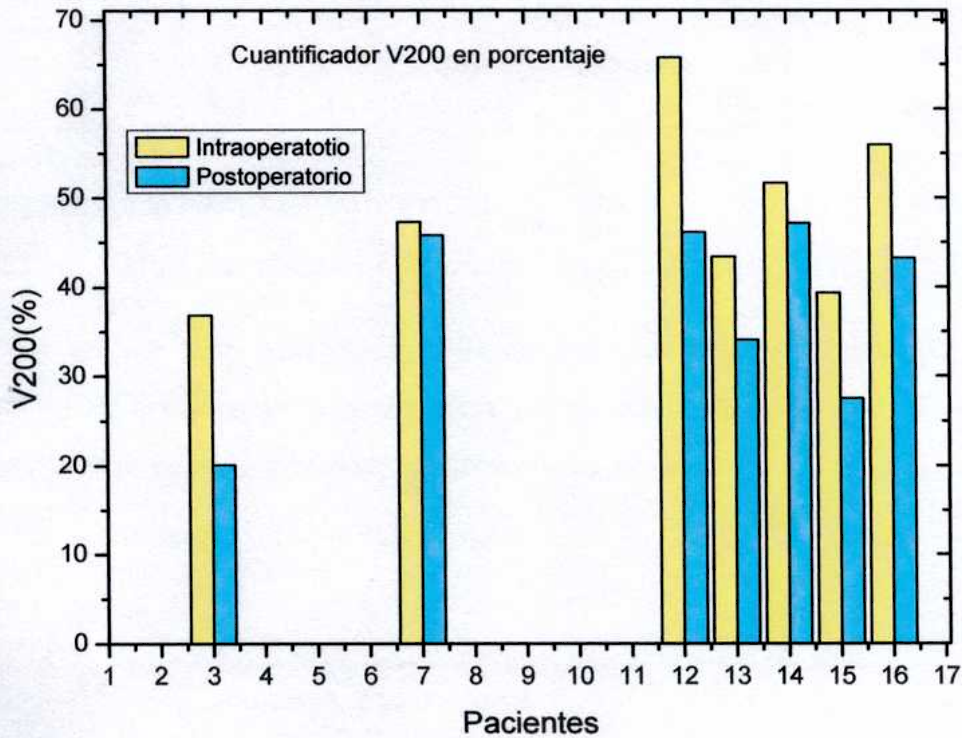
En la gráfica 5.21 se muestra la distribución de los valores de V200 de ambas dosimetrías, dicha gráfica corrobora lo anteriormente dicho.



**Gráfica 5.21** Comparación del cuantificador V200 en las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria



En la gráfica 5.22 se observa la diferencias entre cada paciente, a simple vista se observa la mayor variación en el paciente 12.



**Gráfica 5.22** Histograma del cuantificador V150 en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## Uretra

### Volumen de la uretra

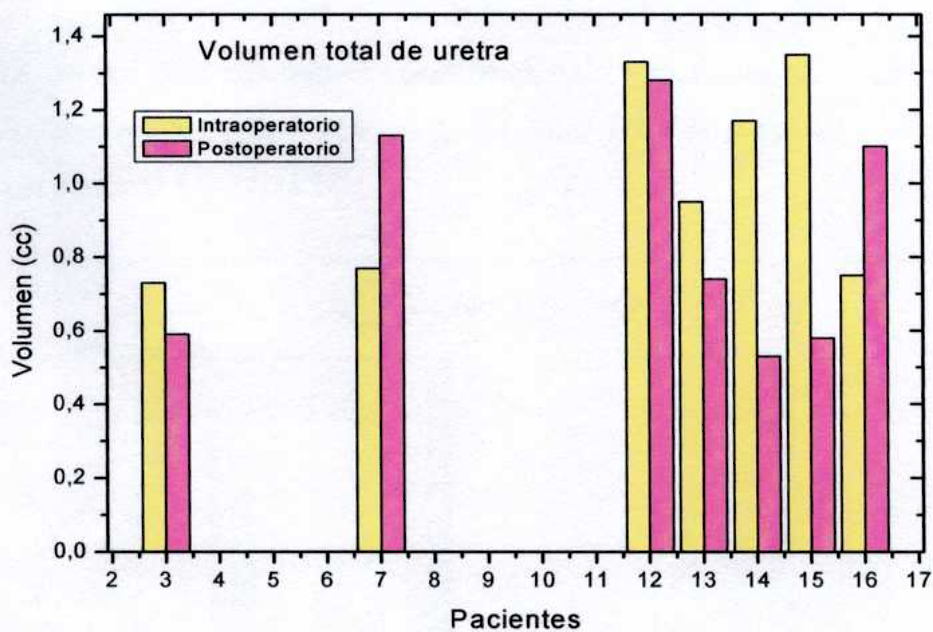
El volumen de la uretra considerado en este tipo de estudio no es el volumen total de la uretra, solo se marca el volumen de la sección de la uretra que pasa por en la sección de la próstata (uretra prostática).

Se observa que no existe diferencia significativa entre las medias de ambas dosimetrías. El test de Student para medias iguales presentó un  $p = 0,336$  y el test de Levene para varianzas iguales un  $p = 0,482$ . (Tabla 5.30).

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de a media
Vtotalu	INTRA	0,85	0,31	0,12
	POST	1,01	0,27	0,10

	Test Levene		t-test para la igualdad de media					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de media	Error Std. de la diferencia	Intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Asumiendo igualdad de varianza	0,526	0,482	-1,003	0,336	-0,157	0,157	-0,499	0,184

La gráfica 5.23 presenta la relación entre el volumen calculado para cada paciente en las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria. La mayor diferencia en el volumen uretral entre dosimetrías se presenta en el paciente 15 con un 30,56 % de diferencia.



**Gráfica 5.23** Histograma del volumen uretral calculado en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

### Cuantificador D30 en uretra

En la tabla 5.31 se muestra la descripción estadística del cuantificador D30 en uretra. Hay una diferencia significativa entre las medias de ambas dosimetrías ( $p < 0,05$ ) y el test de Levene para varianzas muestra diferencia significativa ( $p = 0,028$ ) (tabla 5.32).

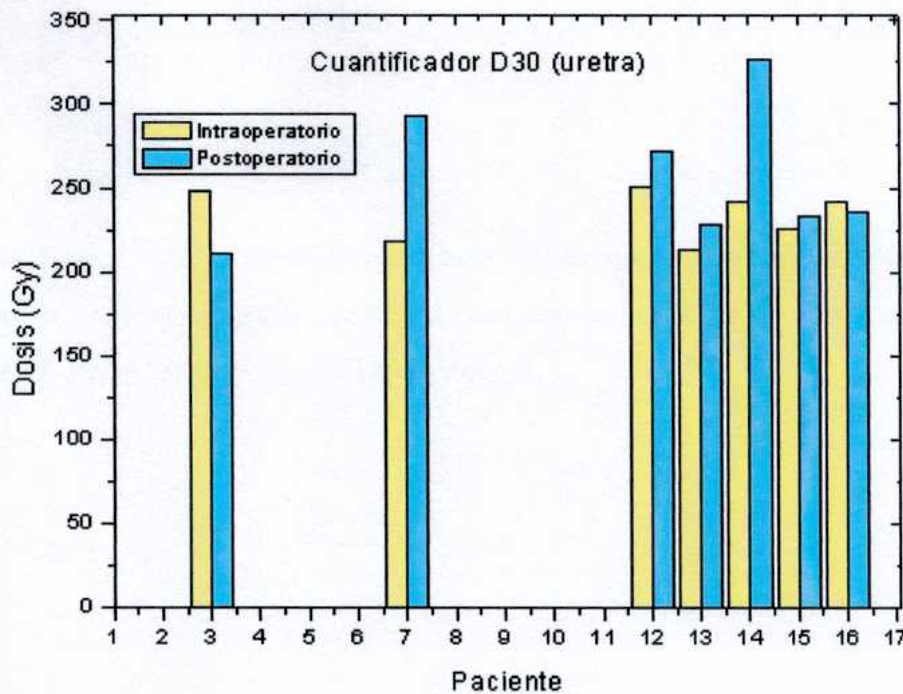
**Tabla 5.31. Estadística del cuantificador D30u**

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de la media
D30u	INTRA	143,68	35,12	13,27
	POST	234,358	14,91	5,63

**Tabla 5.32. Estadística del cuantificador D30u**

	Levene Test		T-test para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de las medias	Error Std. de diferencias	Intervalo de confianza	
							Inferior	Superior
Asumiendo varianzas iguales	6,196	0,028	-6,289	0,000	-90,674	14,417	-122,087	-59,262

La gráfica 5.24 muestra el cuantificador D30 de uretra para cada paciente en ambas dosimetrías. La mayor diferencia del valor D30 de uretra entre dosimetrías la presentó el paciente 14 (34,24 %).



**Gráfica 5.24** Histograma del cuantificador D30<sub>u</sub> en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## Recto

### Volumen de recto

No existe diferencia significativa entre las medias del volumen del recto medido en ambas dosimetrías, mediante un test de Student con un valor de  $p = 0,105$ . No hay diferencia entre las varianzas ( $p = 0,591$ ); por lo tanto se afirma que no existe diferencia significativa entre las muestras (tabla 5.34)

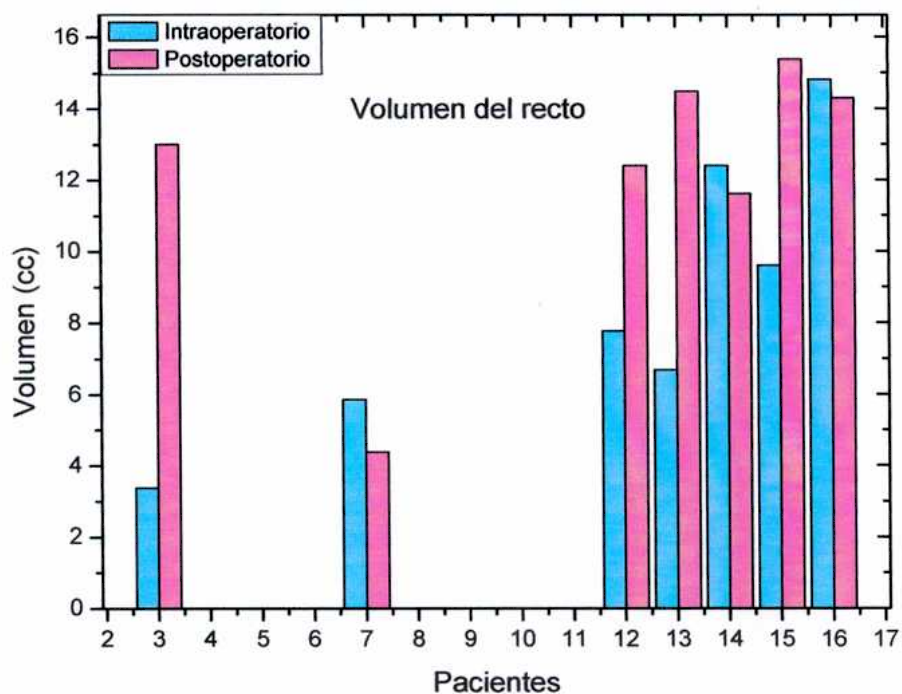
**Tabla 5.33. Estadística del cuantificador volumen del recto**

	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de las medias
Vtotalr	INTRA	12,22	3,70	1,40
	POST	8,64	3,94	1,49

**Tabla 5.34. Estadística del volumen del recto**

	Test Levene		t-test para igualdad de media					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de media	Error Std. de la diferencia	Intervalo de confianza de las diferencias.	
							Inferior	Superior
Asumiendo igualdad de varianza	0,305	0,591	1,752	0,105	3,580	2,043	-0,871	8,031

La gráfica 5.25 muestra la diferencia de volumen marcado en cada paciente al que se realizó a la tomografía. La diferencia mayor entre los volúmenes del recto de ambas dosimetrías fue de 31,64 % en el paciente 3.



**Gráfica 5.25** Histograma del volumen del recto en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

**Cuantificador D30 en el recto**

La media del cuantificador D30 en recto no muestra diferencia significativa entre las dosimetrías según el test de Student ( $p = 0,173$ ). No hay diferencia significativa en la varianza ( $p= 0,994$ ) (tabla 5.36).

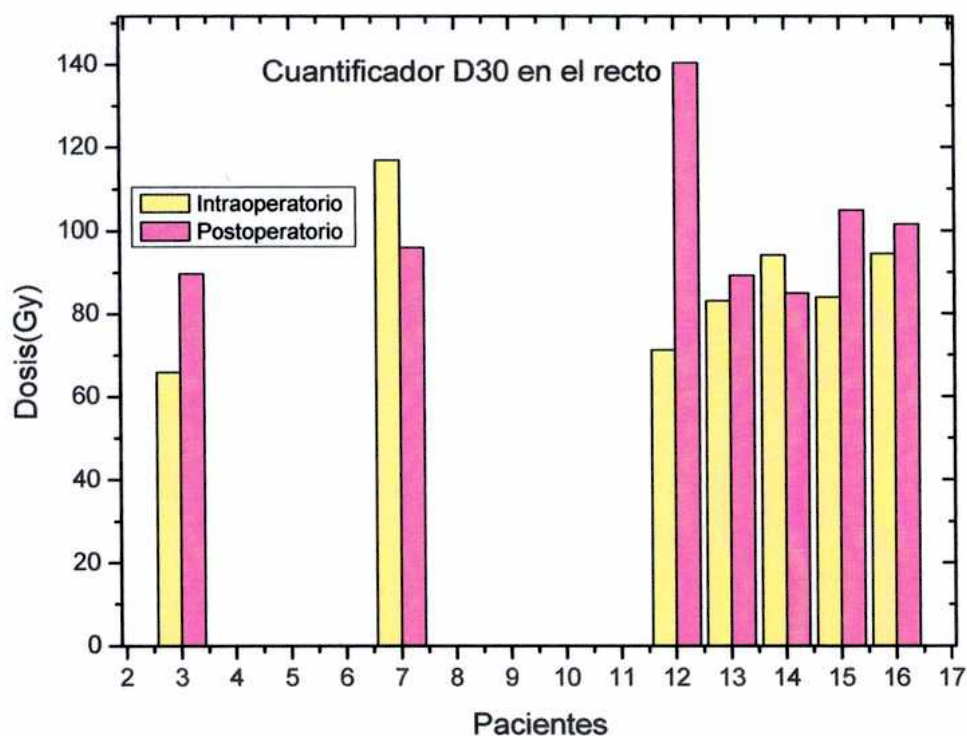
**Tabla 5.35. Estadística del cuantificador D30r**

Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de Media
D30r INTRA	100,92	18,76	7,09
POST	87,09	16,916	6,39

**Tabla 5.36. Estadística del cuantificador D30r**

	Test de Levene		t-test Para igualdad de media					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de Media	Diferencia Error Std.	Intervalo de Confianza para la diferencia	
							Inferior	superior
Asumiendo varianza iguales	0,000	0,994	1,449	0,173	13,837	9,547	-6,963	34,637

La gráfica 5.26 muestra los valores del D30 en recto para ambas dosimetrías. Se observa la mayor variación en el paciente 12.



*Gráfica 5.26 Histograma del cuantificador D30, en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria*

### **Comparación entre dosimetrías de indicadores de homogeneidad y uniformidad**

#### **FWHM (Full width at half maximum)**

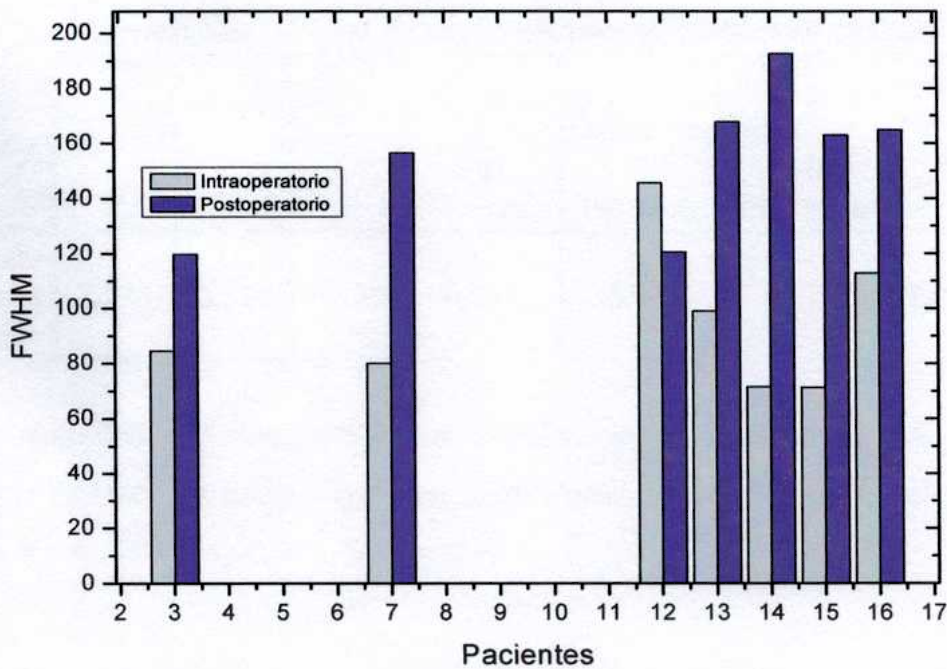
La tabla 5.38 muestra el análisis estadístico del FWHM. No existe diferencia significativa en la varianza evaluado mediante el test de Levene ( $p = 0,927$ ), por lo tanto las varianzas se consideran homogéneas, sin embargo, el test de Student muestra que hay diferencia significativa entre las medias de las dosimetrías ( $p = 0,001$ ).

Plan	Media	Desviación Std.	Error Std.de la media
FWHM INTRA	94,97	26,91	10,17
POST	155,01	26,40	9,980

**Tabla 5.38. Estadística del FWHM**

	Test Levene		t-test para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medidas	Error Std. de la Diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
							Inferior	Superior
Asumiendo igualdad de varianza	0,009	0,927	-4,213	0,001	-60,037	14,250	-91,084	-28,990

La gráfica 5.27 muestra las diferencias del valor del FWHM en ambas dosimetrías para los pacientes que se realizaron tomografías. En todos los pacientes se nota un mayor valor en el FWHM postoperatorio. La mayor diferencia entre dosimetrías esta en el paciente 14.



**Gráfica 5.27** Histograma del FWHM en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## NDR (Natural doses ratio)

No existe diferencia significativa entre las varianzas, según el cálculo realizado mediante el test de Levene ( $p = 0,166$ ), por lo tanto se considera la varianza homogénea. El test de Student muestra que existe diferencia significativa entre las medias del valor de NDR entre las dosimetrías ( $p = 0,003$ ) (tabla 5.40).

**Tabla 5.39. Estadística del NDR**

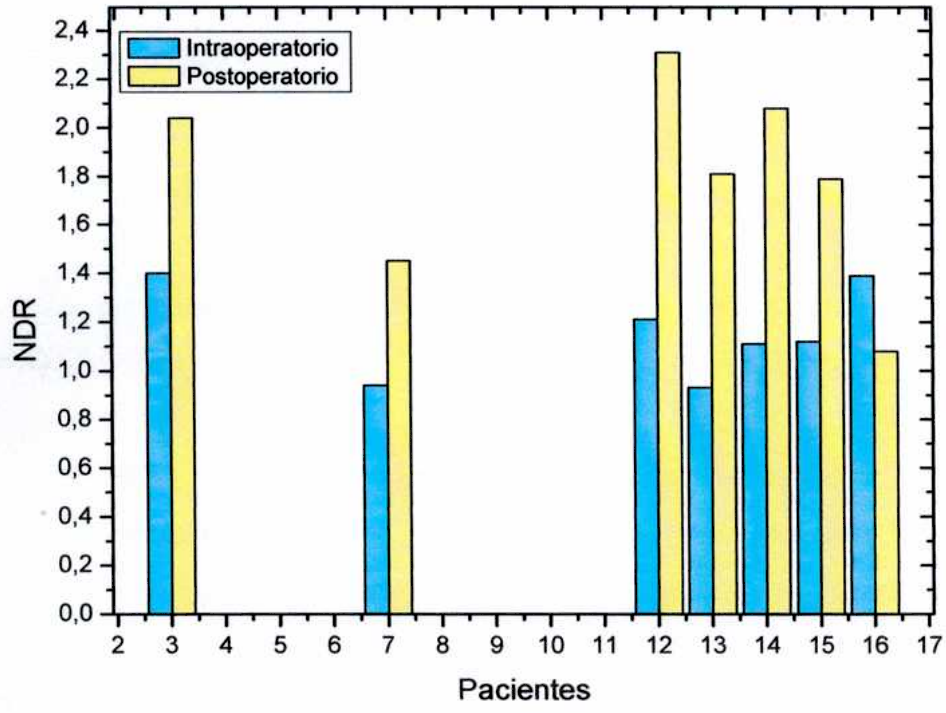
	Plan	Media	Desviación Std.	Error Std. de la media
NDR	INTRA	1,16	0,19	0,07
	POST	1,80	0,42	0,16

**Tabla 5.40. Estadística del NDR**

	Levene Test		t-test para la igualdad de medias					
	F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	Diferencia de medidas	Error Std. de la diferencia	Intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
Asumiendo igualdad de varianzas	2,174	0,166	-3,685	0,003	-0,637	0,173	-1,014	-0,260

La gráfica 5.28 muestra la variación del valor del NDR entre ambas dosimetrías para cada paciente. La mayor diferencia entre ambas dosimetrías esta en el paciente 12 con diferencia de un 21,60 %.





**Gráfica 5.28** Histograma del NDR en cada paciente para las dosimetrías intraoperatoria y postoperatoria

## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 6.1. Conclusiones

La planificación intraoperatoria en todos los implantes se considera aceptable tomando en cuenta la mayoría de los parámetros estudiados en este trabajo.

No existe diferencia en ningún cuantificador estudiado, en cuanto al uso de semillas enhebradas (RAPID – strand) o semillas con separador; sin embargo las semillas simples con separador presentan inconvenientes al ser insertadas en el paciente, entre los cuales se puede mencionar la migración y la estabilidad de las mismas en el tejido.

De los 17 pacientes, revisando las imágenes en 3D y 2D de la planificación intraoperatoria, siete mostraron una cobertura total de la próstata, dos tuvieron puntos fríos del lado derecho y los demás tuvieron puntos fríos en su mayoría en la parte anterior de la próstata. Los puntos fríos en la parte anterior son de poca importancia clínica, ya que la mayoría de los tumores o recaídas se dan en la cara posterior de la próstata.

En la evaluación post implante el valor de D90 estuvo entre el 80 y 90 % de la dosis prescrita en la mayoría de los casos.

En la dosimetría post implante el cuantificador V100 estuvo entre 75 a 91 %, en su mayoría con valores mayores al 80 %. El cuantificador V150 estuvo entre los valores de 43 a 70 % y el V200 entre los valores de 20 a 47 %. En alguno de los pacientes los volúmenes V150 y V200 están por encima de lo aceptado, sin embargo ninguno ha presentado toxicidad.

Seis de los pacientes a los cuales se les realizó dosimetría post implante presentaron subdosaje en la parte súper anterior de la próstata. Esto se da ya que, a

pesar de que la colocación de las fuentes se realiza con la técnica periférica modificada, se suele dar mayor prioridad a la colocación de fuentes en la parte posterior de la próstata porque en esta región, por lo general, se localiza el carcinoma de próstata.

La probabilidad de control tumoral en todos los casos está por encima del 99% en ambas dosimetrías y la probabilidad de complicaciones presentó valores bajos, con la excepción del paciente 12.

La marcación de la uretra no abarca el volumen total de la misma, solo se marca la porción de la uretra que pasa por el medio de la próstata (uretra prostática). En cuanto al recto, en ambas dosimetrías, se marca solo la pared posterior; esto es debido a que la parte marcada del recto en la ecografía es la parte del campo de visión del ecógrafo, que para este caso es transversal anterior.

En este análisis de este estudio el paciente 12 presentó, en general, valores poco aceptables en la mayoría de los cuantificadores. Es importante recalcar que este paciente tenía una próstata de 50 g en diagnóstico y se le aplicó hormonoterapia previa. El gran tamaño de la próstata trajo como consecuencia que se le implantara una gran cantidad de fuentes (74 semillas), aunque se prescribió igualmente a 145 Gy en el volumen blanco. La distribución de las fuentes fue tal, que aumentó la dosis en uretra y recto, teniendo además baja homogeneidad en la distribución de dosis (20%). Los cálculos de TCP fueron muy favorables, aunque presentó el menor valor de todos los pacientes (99,39 %). La NTCP para recto presentó un porcentaje grande en cuanto a la posible toxicidad en recto (>20 %). Un beneficio concluyente en este paciente no se puede evaluar, ya que su historia clínica no presenta aún un seguimiento postoperatorio, por el poco tiempo que ha pasado después de haberse realizado el implante.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la dosimetría intraoperatoria y la postoperatoria en la mayoría de los cuantificadores. Estas diferencias se deben a la diferencia en las posiciones de las fuentes en la próstata entre la planificación intraoperatoria (ideal), y el análisis postimplante. El mayor desplazamiento se produjo en todos los casos, hacia la parte inferior de la próstata, lo cual puede deberse a diferentes motivos, entre ellos la técnica usada en el momento de

la retracción de las agujas. Otra posible causa es el edema existente en las doce horas posteriores de inserción de las fuentes, momento de máximo edema, y donde se produce la mayor parte de la resolución del mismo, el cual puede contribuir al desplazamiento de las fuentes. Se observó también que la posición de las fuentes vista en la placa radiográfica adquirida al día siguiente del procedimiento, es casi idéntica a la que se observa en el análisis postoperatorio, con lo cual cualquier cambio en la posición de las fuentes se produce dentro de las 24 hs posteriores a la inserción. Para evaluar la influencia del edema y de la técnica de retracción de las semillas, se puede usar una placa radiográfica inmediatamente después de finalizado el implante.

Otro aspecto importante observado en comparación de la próstata en la reconstrucción tridimensional de ambas técnicas de imágenes y que también tiene relación directa con las diferencias en el D90, V100, V150 y V200 es una tendencia a marcar en las imágenes tomográficas un volumen anterior que no es consistente con el marcado en la ecografía. Esta tendencia ha sido estudiada por diferentes autores y han llegado a estas mismas conclusiones.

En general, la mayor diferencia en la marcación del volumen de la próstata entre la planificación intraoperatoria y la postoperatoria fue en la dirección anteroposterior, con diferencias menores en la súper–inferior, ambas con valores mayores en la tomografía, sin embargo entre los lados izquierdo y derecho la mayor diferencia la presentó la ecografía. Las diferencias dadas en este estudio son consistentes con las reportadas en la bibliografía. Las diferencias súper–inferior se deben particularmente a la poca precisión en la marcación de los límites del ápex y el vértice de la próstata. En cuanto a las otras dos partes, se da por el pobre contraste de las imágenes en los contornos de la próstata, que suelen confundirse con la grasa y los músculos que la rodean.

En todos los pacientes que llevan un seguimiento bioquímico luego de la intervención se han obtenido valores bajos de PSA. En todos se observó buena evolución y ninguno ha mostrado complicaciones.

Los pacientes que habían tenido recaída bioquímica luego de la radioterapia externa fueron tratados con braquiterapia y presentaron buena evolución en el seguimiento post implante.

## **6.2. Recomendaciones**

### **Intraoperatorio**

- El médico debe realizar una exploración completa de la próstata y, si es necesario agregar en la adquisición de imágenes un corte adicional en la parte superior y otro en la inferior, para poder hacer una correlación precisa del volumen total de la próstata.
- Se deben tener en cuenta todos los parámetros necesarios para la aprobación de un plan con el fin de optimizar el implante. No se debe restringir la planificación sólo a una revisión de isodosis que cubre la próstata. Sin embargo, conociendo las limitaciones de tiempo, se puede optar por dar un pantallazo general de los histogramas de dosis volumen y el NDR dado por el planificador.
- Se debe tomar una imagen radiográfica de control antes de dar el alta al paciente con el fin poder contar las semillas implantadas. Además, el médico debe prescribir una orden para la realización de una tomografía un mes después del implante.
- Se recomienda utilizar semillas enhebradas RAPID STRAND para evitar en la posible la migración de las mismas.
- Se debe realizar la inserción de las semillas con mucho cuidado para evitar en lo posible el desplazamiento de las semillas por la retracción de las agujas y agregar a la inserción de las semillas una mayor dependencia de las imágenes ecográficas para mejorar la ubicación de las semillas en el tejido.
- Se sugiere tomar una imagen radiográfica inmediatamente se le hayan insertado las semillas al paciente o tomar una fotografía clara de la imagen de fluoroscopia final, además de otra el día siguiente del implante, para evaluar la influencia del edema

en el desplazamiento de las semillas en doce o veinticuatro horas después de la inserción de las semillas.

### **Postoperatorio**

- Se deben realizar las tomografías con un mínimo de 30 días post implante. Las especificaciones de las imágenes son de 3 mm de cortes contiguos con espaciado de 3 mm.
- La marcación del volumen del blanco debe ser realizada por un médico que conozca el programa de planificación. Es ideal que el médico que marque los órganos en la tomografía haya sido el mismo que marcó los contornos de los órganos en el ecógrafo.
- Se debe tomar en cuenta la comparación de las imágenes tridimensionales de ambas técnicas para disminuir la tendencia de marcar un volumen mayor de la próstata en las imágenes tomográficas con respecto a las ecográficas, principalmente la tendencia de marcar más volumen en la parte anterior de la próstata.

### **Dosimetría**

- La evaluación debe ser objetiva en cuanto a la valoración de los distintos cuantificadores, tomando en cuenta los criterios utilizados en cada centro. Por ejemplo el cuantificador D90 muchas veces puede estar por debajo de los valores aceptables debido a la forma en que se insertan las agujas, al priorizar la colocación de la mayor cantidad de las mismas en la zona más necrótica.
- Se debe realizar un seguimiento periódico del estado del paciente, con el fin de evaluar la evolución del tumor bajo tratamiento y de posibles complicaciones. Es necesario e imprescindible realizar el seguimiento bioquímico (PSA) para poder correlacionar el éxito o fracaso en este tipo de tratamiento.

# ANEXO I

## TABLAS DE DATOS

### GENERALIDADES DE PACIENTES

*Tabla 1. Generalidades de pacientes e implantes*

Aspectos Generales de pacientes						Aspectos generales de implantes				
Pac.	Provincia	Edad (años)	Peso de Próstata (g)	PSA inicial (ng/ml)	Gleason		Agujas	Semillas	Actividad (mCi)	Dosis (Gy)
1	Chaco	59,61	20,0	6,5	3+4	7	18	30	0,504	110,0
2	Misiones	69,89	30,0	5,6	3+4	7	17	32	0,560	110,0
3	Buenos Aires	60,95	33,0	5,6	3+3	6	22	40	0,538	145,0
4	Buenos Aires	61,67	20,0	7,9	2+3	5	16	33	0,554	145,0
5	Corrientes	61,55	23,0	6,7	3+3	5	23	46	0,550	145,0
6	Capital Federal	76,41	45,0	5,0	3+3	6	25	65	0,572	145,0
7	Buenos Aires	72,48	36,0	7,2	3+3	6	28	54	0,517	145,0
8	Buenos Aires	69,88	30,0	8,0	3+3	6	19	46	0,536	145,0
9	Buenos Aires	61,77	35,0	6,3	3+3	6	29	60	0,585	145,0
10	Entre Ríos	58,63	20,0	9,9	3+3	6	22	55	0,550	145,0
11	Misiones	62,07	19,0	1,8	3+3	6	16	37	0,587	145,0
12	Buenos Aires	59,50	50,0	16,6	3+3	6	35	74	0,613	145,0
13	Buenos Aires	62,56	40,0	21,5	3+3	6	22	49	0,577	145,0
14	Capital Federal	58,95	37,5	9,3	3+3	6	24	59	0,572	145,0
15	Capital Federal	62,00	75,0	5,5	4+3	7	27	40	0,620	145,0
16	Capital Federal	64,00	48,0	7,8	3+3	6	28	71	0,626	145,0
17	Misiones	72,11	52,0	10,0	3+3	6	28	65	0,539	145,0

## INTRAOPERATORIO

**Tabla 2. Datos de volúmenes y dosis en la próstata en dosimetría intraoperatoria**

Pac.	D100Ip (Gy)	D90Ip (Gy)	D80Ip (Gy)	Vtotal (cc)	V200Ip (cc)	V150Ip (cc)	V100Ip (cc)	V90Ip (cc)	V80Ip (cc)
1	89,09	149,00	166,15	17,27	7,78	13,93	17,21	17,25	17,27
2	105,62	157,47	181,51	21,10	11,51	18,49	21,09	21,10	21,10
3	112,51	187,71	210,99	22,09	8,14	16,89	21,75	22,01	22,09
4	105,23	178,08	199,14	17,39	5,63	12,10	17,26	17,33	17,38
5	100,11	196,63	220,56	24,63	10,40	20,18	24,31	24,51	24,61
6	91,37	182,95	211,72	45,87	23,11	35,66	44,57	45,18	45,63
7	141,77	202,93	223,14	26,97	12,76	22,48	26,97	26,97	26,97
8	100,27	174,21	195,13	28,53	10,54	19,37	27,85	28,24	28,47
9	133,04	198,58	225,80	37,36	20,58	31,04	37,28	37,36	37,36
10	75,63	175,91	216,21	31,94	18,43	25,46	30,79	31,32	31,64
11	128,65	188,52	212,08	22,10	8,12	16,93	22,03	22,09	22,10
12	143,10	229,69	256,95	48,53	31,94	45,09	48,53	48,53	48,53
13	132,61	197,93	215,39	30,46	13,22	24,00	30,39	30,46	30,46
14	135,00	209,69	234,51	38,09	19,68	33,27	38,06	38,09	38,09
15	108,04	177,88	203,26	25,86	10,18	18,61	25,30	25,68	25,84
16	107,92	195,63	225,73	52,40	29,33	43,50	51,60	52,12	52,34
17	132,79	204,66	228,74	40,13	21,01	34,23	39,99	40,13	40,13

**Tabla 3. Datos de volúmenes y dosis en la uretra y el recto en dosimetría intraoperatoria**

Pac.	V totalu (cc)	D90Iu (Gy)	D30Iu (Gy)	D10Iu (Gy)	Vtotalr (cc)	D30Ir (Gy)
1	0,97	109,86	161,31	170,38	11,58	52,86
2	0,70	150,88	191,67	204,83	9,19	56,12
3	0,59	181,02	248,46	266,15	13,01	65,86
4	0,70	168,90	216,38	224,38	12,28	68,63
5	1,01	170,69	221,88	238,38	10,33	73,96
6	1,85	155,67	205,47	229,90	14,83	82,73
7	1,13	166,21	218,58	229,90	4,38	116,93
8	1,27	144,28	193,69	204,72	12,80	80,86
9	1,11	174,68	256,18	266,73	9,19	101,07
10	0,89	160,64	209,64	234,15	7,89	105,89
11	0,52	165,35	223,67	237,53	6,96	73,26
12	1,28	205,45	250,50	257,90	12,40	71,27
13	0,74	175,91	213,69	225,30	14,48	83,10
14	0,53	212,25	242,46	247,93	11,61	94,05
15	0,58	140,30	225,33	238,59	15,39	84,02
16	1,10	157,35	241,45	256,66	14,29	94,40
17	0,65	169,58	224,35	233,73	12,5	69,44



## POSTOPERATORIA

**Tabla 4.** Datos de volúmenes y dosis en la uretra y el recto en dosimetría postoperatoria

Pac.	D100Pp (Gy)	D90Pp (Gy)	D80Pp (Gy)	V200Pp (cc)	VtotalP (cc)	V150Pp (cc)	V100Pp (cc)	V90Pp (cc)	V80Pp (cc)
3	57,65	115,95	141,45	4,98	24,82	10,68	19,48	20,99	22,33
7	62,88	151,15	190,25	12,75	27,83	19,65	25,42	26,16	26,67
12	54,37	146,69	190,17	23,61	51,16	36,77	46,23	47,69	48,92
13	69,31	121,72	153,64	12,23	35,88	21,72	29,64	31,28	33,01
14	64,18	127,56	163,84	19,53	41,42	27,14	35,42	36,96	38,55
15	62,93	108,56	133,35	8,41	30,60	15,36	23,23	24,79	26,50
16	74,73	131,91	165,56	24,43	56,49	36,00	48,72	51,06	53,08

**Tabla 5.** Datos de volúmenes y dosis en la próstata en dosimetría postoperatoria

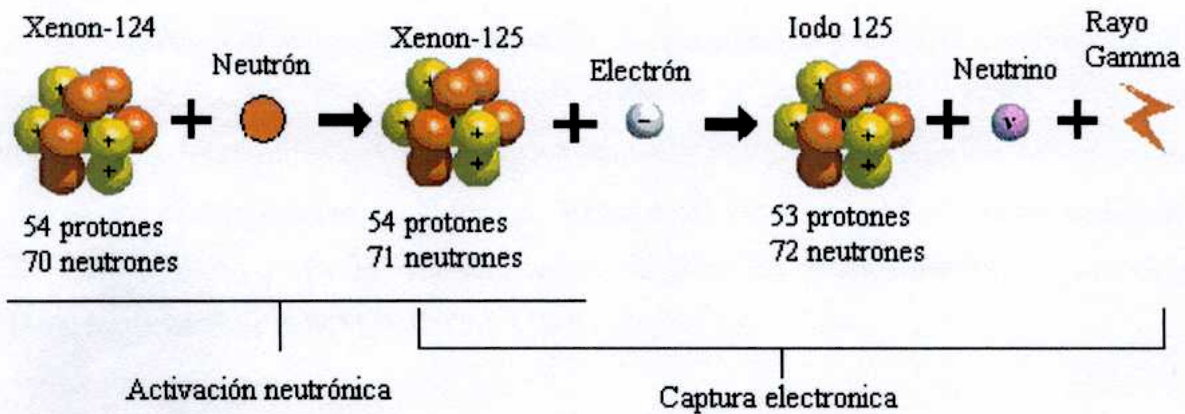
Pac.	Vtotalu (cc)	D90Pu (Gy)	D30Pu (Gy)	D10Pu (Gy)	VtotalPr (cc)	D30pr (Gy)
3	0,73	137,74	210,62	228,91	3,37	89,65
7	0,77	196,83	293,82	322,35	5,86	95,98
12	1,33	179,92	272,07	296,80	7,77	140,37
13	0,95	117,35	227,65	238,63	6,68	89,22
14	1,17	155,36	327,19	371,92	12,40	84,91
15	1,35	112,91	233,89	339,87	9,60	104,87
16	0,75	105,64	235,86	268,91	14,82	101,60

# APÉNDICE I

## ASPECTOS FÍSICOS Y DOSIMETRÍA DE SEMILLAS DE $^{125}\text{I}$

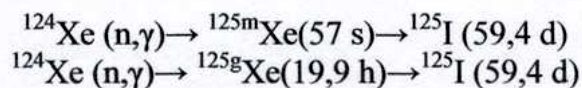
### A1.1. Características Físicas de $^{125}\text{I}$

El  $^{125}\text{I}$  se produce en el reactor. El  $^{125}\text{I}$  se produce por la captura electrones de la desintegración del  $^{125}\text{Xe}$ , que es una síntesis de isotopos de xenón, que a su vez es creado por captura de neutrones del  $^{124}\text{Xe}$  ligeramente radiactivos, que se produce, naturalmente, con una abundancia de alrededor del 0,1% (*Figura A1.1*).

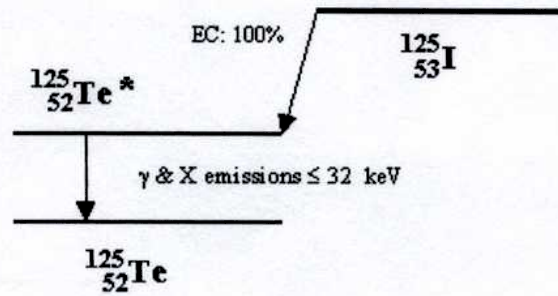


*Figura A1.1. Producción de  $^{125}\text{I}$*

La producción de  $^{125}\text{I}$  se da mediante las siguientes reacciones:



El  $^{125}\text{I}$  posee un período de semidesintegración de 59,43 días: se desintegra por captura electrónica y desexcitación gamma (*Figura A1.2*). En la captura electrónica se emiten fotones X y electrones. La desintegración del  $^{125}\text{I}$  se da en un 95 % por la emisión de los fotones de rayos X (31,4 keV) y el resto por la emisión de fotones gamma (35,5 keV).



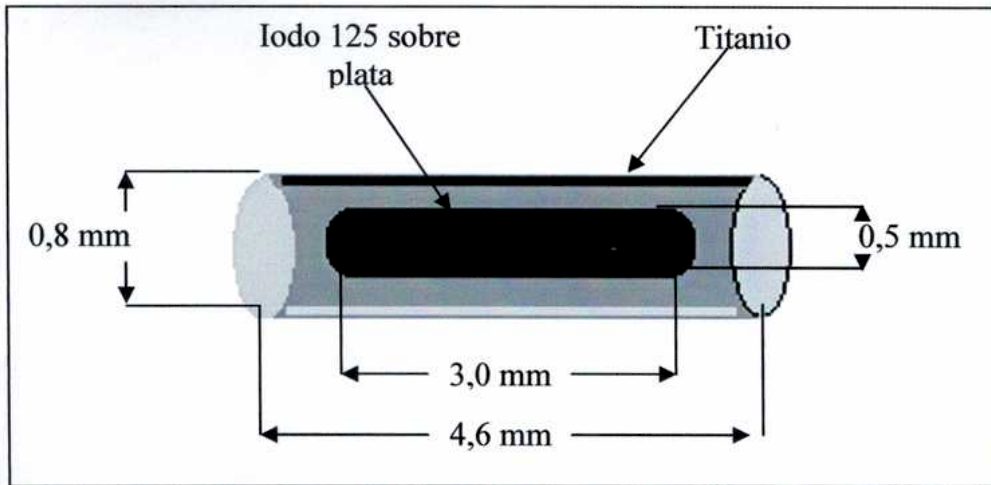
**Figura A3.2.** Esquema de desintegración del  $^{125}\text{I}$

El yodo 125 es un isótopo con baja tasa de dosis, por eso no se utiliza en algunos estadios de la enfermedad, o en algunos tipos de tumores prostáticos.

### A1.2. Descripción comercial del Yodo 125

Existen varios modelos disponibles de semillas de yodo 125 comerciales. El usado en el Instituto Oncológico Ángel Roffo es el modelo 6711 NIST 1999. Las fuentes son distribuidas por Laboratorios Bacon S.A.I.C. con el nombre comercial de Braquibac, aprobados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) (autorización N° 20.526/0/0/10-06) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica A.N.M.A.T. PM-128-1 (Disposición 5020/02). [2]

El  $^{125}\text{I}$  está absorbido sobre una varilla de plata de 3,0 mm de largo y 0,5 mm de diámetro protegida por un cilindro hueco de titanio grado II de 4,5 mm de largo y 0,8 de diámetro externo (Figura A1.3). Las semillas de  $^{125}\text{I}$  llegan al usuario en un vial de vidrio protegido por blindaje de plomo de espesor adecuado para absorber su radiación prácticamente en forma total (Figura A1.4). [2]



**Figura A1.3.** Sección de una semilla modelo 6711 [2]

Aunque la desintegración del  $^{125}\text{I}$  es por captura electrónica, en la semilla los electrones se absorben en las paredes de titanio que la rodean.

Las semillas emiten fotones de fluorescencia X por la interacción con la plata en la que es absorbido, cuya energía es de 22,1 y 25,2 keV. Estos fotones de baja energía se absorben completamente en la zona del implante siendo mínima la irradiación de los tejidos vecinos.

El valor de la capa hemirreductora en plomo para fotones emitidos por el  $^{125}\text{I}$  es 0,025 mm y la protección del personal no es un gran problema para estas bajas energías de fotones, sin embargo en el quirófano debe tomarse muy en cuenta la protección radiológica.

En el Instituto se usan semillas enhebradas en un dispositivo rígido bioabsorbible ( RAPID: Rigid Absorbable Permanent Implant Device), formado por cinco semillas dispuestas en intervalos de 1 cm entre centros en el interior de un hilo de sutura absorbible de Vicryl (poliglactina 910); la sutura que contiene las semillas se introduce y se aloja dentro de los tubos de poliamida y estos a su vez son colocados en tubos de almacenaje que están protegidos por un blindaje de plomo [2] (figura A1.2).



**Figura A1.4.** Contenedor de las semillas de  $^{125}\text{I}$

### A1.3. Algoritmo de cálculo de dosis

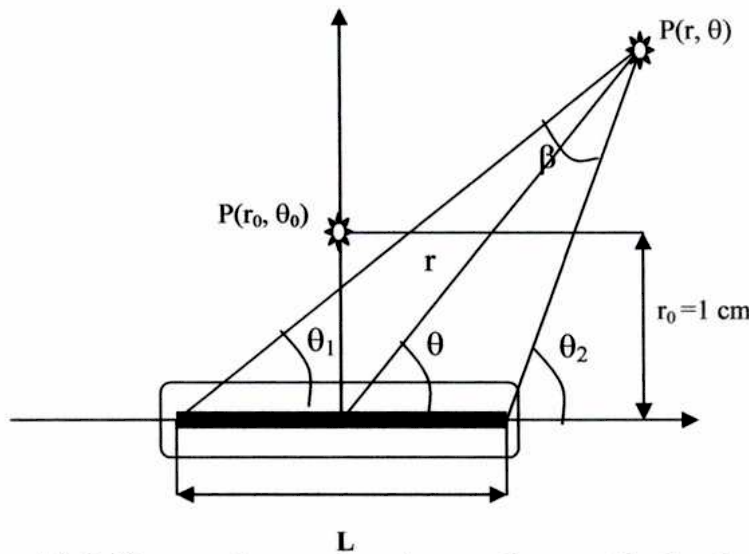
#### Formalismo TG 43

El formalismo supone fuente con simetría cilíndrica, sobre las que se define un sistema de coordenadas polares con origen en el centro de la fuente y origen de ángulos en el eje longitudinal de ésta.

La tasa de dosis en agua para este formalismo se expresa de la siguiente manera:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta)$$

Donde  $r$  denota la distancia en centímetros desde el centro de la fuente activa al punto de interés,  $r_0$  denota la distancia de referencia.  $\theta$  denota el ángulo polar especificando el punto de interés,  $P(r, \theta)$ , relativo al eje longitudinal de la fuente. El ángulo de referencia,  $\theta_0$ , lo define el plano transverso y es  $90^\circ$  o  $\pi/2$  radianes. (Figura A1.3) [3]



**Figura A1.3.** Sistema de coordenadas usadas en cálculos dosimétricos de braquiterapia

## Intensidad de Kerma en aire

La intensidad de kerma en aire,  $S_k$ , es la tasa de kerma en aire,  $\dot{K}_\delta(d)$ , en el vacío y debido a la energía de los fotones mayores que la energía de corte  $\delta$ , a una distancia  $d$ , multiplicado por el cuadrado de esta distancia,  $d^2$ ,

$$S_k = \dot{K}_\delta(d)d^2$$

La cantidad  $d$  es la distancia desde el centro de la fuente al punto de especificación  $\dot{K}_\delta(d)$  (usualmente pero no necesariamente asociado con el punto de medida) el cual puede ser localizado en el plano transversal de la fuente.

### Constante de tasa de dosis:

La constante de tasa de dosis es la relación de la tasa de dosis en agua a la distancia de 1 cm en el eje transversal de la fuente por unidad de intensidad de kerma ( $S_k$ ), siendo esta una magnitud absoluta.

$$\Lambda = \frac{D(r_0, \theta_0)}{S_k}$$

La constante de dosis depende del radio nucleído y el modelo de la fuente y varía con el diseño interno de la semilla y la metodología experimental usada para determinar la tasa de dosis en el punto de referencia.

### Función Geométrica

En el contexto del cálculo de la dosis en la braquiterapia clínica, el propósito de la función geométrica es mejorar la exactitud con la cual puede ser calculada la tasa de dosis por interpolación de datos tabulados en puntos discretos. Físicamente la función geométrica no toma en cuenta la dispersión y la atenuación, y proporciona una efectiva corrección de la ley del inverso del cuadrado de la distancia basado en un modelo aproximado de distribución espacial de radiactividad dentro de la fuente. El protocolo recomienda el uso de modelos de fuentes puntuales y lineales dando lugar a las siguientes aproximaciones de función geométrica:

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{Lr \sin \theta} & \text{si } \theta \neq 0^\circ \\ \left(r^2 - \frac{L^2}{4}\right)^{-1} & \text{si } \theta = 0 \end{cases}$$

Donde  $\beta$  es el ángulo, en radianes, subtendido entre los extremos de la longitud activa de la fuente [3] (figura A1.3).

### **Función radial $g_L(r)$**

Esta función tiene en cuenta la caída de dosis en el plano transversal debido a la absorción y dispersión. La función radial esta definida por la siguiente expresión:

$$g_L(r) = \frac{D(r, \theta_0)G_L(r_0, \theta_0)}{D(r_0, \theta_0)G_L(r, \theta_0)}$$

Donde  $g_L(r_0) = 1$ . El valor para  $g_L$  está determinado experimentalmente y por simulación de Montecarlo. Esta función incluye el efecto de filtrado y material de la fuente.

### **Función de anisotropía $F(r, \theta)$**

Esta función describe la variación de la dosis en función del ángulo polar relativo al plano transversal. La función de anisotropía tiene en cuenta la variación en la distribución de dosis alrededor de la fuente. Proporciona la variación de la dosis a cada distancia  $r$  debida a la auto absorción, filtración oblicua, la atenuación y dispersión de fotones en el medio.

La función de anisotropía se define como:

$$F(r, \theta) = \frac{D(r, \theta)G_L(r, \theta_0)}{D(r, \theta_0)G_L(r, \theta)}$$

El rol de la función de anisotropía es corregir por la influencia de la ley del inverso del cuadrado de la distancia en la distribución de dosis alrededor de la fuente [3]

#### **A1.4. Bibliografía**

[1] Perez C. y Brady L. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Chap. 59, Philadelphia, U.S.A., 1997.

[2] Manual de Fuentes, Laboratorios Bacon S.A.I.C

[3] Rivard Mark, Coursey Bert, *et al.* A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations, Update of AAPM Task Group 43 Report. *Med Phys*, 200, 31:633-674.

[4] User guide, Variseed 7, 1. Varian Medical Systems, 2003

[5] Yu Y, Anderson L, Li A, *et al.* Permanent Prostate seed implant brachytherapy: Report of American Association of Physicists in Medicine Task Group 64. *Med Phys* 1999; 26: 2054-2076.



## APÉNDICE II

# ALGORITMOS DE CÁLCULOS DE VOLÚMENES E IDENTIFICACIÓN DE LAS FUENTES EN EL PLANIFICADOR

### A2.1. Algoritmo de cálculo de volúmenes en el planificador

El planificador realiza el cálculo del volumen de los órganos dependiendo del método de imágenes que se utilice, en esta sección se presentarán solo los algoritmos para imágenes de ultrasonido y para imágenes importada de las tomografías.

En general el método utilizado para el cálculo de volúmenes más aceptado y que el programa utiliza es la planimetría [3,4].

#### **Algoritmo de Ultrasonido.**

El algoritmo que se utiliza para calcular el volumen en imágenes de ultrasonido es:

$$V = \frac{1}{3} \sum_{i=0}^{N-2} [pA_i + pA_{i+1} + \sqrt{pA_i \cdot pA_{i+1}}] \cdot \delta$$

Donde  $i$  indica el número de corte o de imagen;  $N$  es el número de cortes (imágenes); la expresión  $pA_i$  representa el área de la estructura de un corte o una imagen;  $\delta$  es la resolución  $Z$ .

#### **Algoritmo para importación de imágenes.**

El algoritmo que utiliza el planificador para el cálculo del volumen de estructuras en estudios de importación de imágenes es:

$$V = \sum_{i=0}^{N-1} pA_i \cdot \delta$$

Donde  $i$  indica el número de corte o de imagen;  $N$  es el número de cortes (imágenes); la expresión  $pA_i$  representa el área de la estructura de un corte o una imagen;  $\delta$  es la resolución  $Z$ .

Si la relación de la distancia entre imágenes respecto a la resolución  $Z$  es un número par, el algoritmo utiliza la siguiente ecuación modificada:

$$V = pA_0 \cdot \frac{\delta}{2} \sum_{i=0}^{N-2} pA_i \cdot \delta + pA_{N-1} \cdot \frac{\delta}{2}$$

Donde  $i$  indica el número de corte o de imagen;  $N$  es el número de cortes (imágenes); la expresión  $pA_i$  representa el área de la estructura de un corte o una imagen;  $\delta$  es la resolución  $Z$ .

## **A2.2. Algoritmo de identificación de fuentes en el planificador**

La identificación de las semillas en el análisis postoperatorio es una parte importante en el proceso de la calidad de los implantes en la próstata. Anteriormente se ha mencionado algunas de las consideraciones para realizar la identificación de semillas. En esta sección se presentaran los distintos algoritmos que pueden ser utilizados a la hora de identificar las semillas. Es a consideración de cada usuario el uso de uno u otro algoritmo.

### **Corrección manual**

La corrección manual no utiliza ningún algoritmo de cálculo para la localización de las semillas, es directo y muy dependiente del operador.

Este tipo de corrección puede ser utilizada para verificar y discriminar ciertas anomalías dadas por otros métodos, de tal manera que se eliminen algunas ambigüedades en la ubicación de las semillas. Por ejemplo en el sistema seedfinder muchas veces se marca como semilla una región en el hueso con mucho brillo y es necesario eliminar manualmente esta seudosemilla marcada por dicho algoritmo [2].

## Corrección de redundancia

Es posible que una misma semilla aparezca en varias imágenes contiguas del volumen del estudio. Para detectar este tipo de semillas en la evaluación postoperatoria el planificador utiliza el algoritmo detector de semillas redundantes. Sin embargo, para poder detectar las redundancias, el algoritmo utiliza dos parámetros proporcionados por las imágenes médicas DICOM: la distancia en el plano (ubicación de la semilla en el plano XY) y la distancia tridimensional (espesor de corte).

El planificador determina el número de semillas de sustitución con la siguiente expresión:

$$N = \text{entero sup} \left( \frac{L_s}{L_l} \right) + 1$$

Donde N es el número de imágenes afectadas por la semilla,  $L_s$  la longitud estimada de la fuente y  $L_l$  el incremento del corte de las imágenes.

La expresión para el cálculo del número de semillas es:

$$n = \text{entero sup} \left( \frac{D_{\max}}{(N \cdot L_l)} \right)$$

Donde n el número de semillas en sustitución,  $D_{\max}$  la distancia tridimensional máxima aproximada entre dos semillas. La función entero superior devuelve el valor entero más aproximado mayor o igual que su argumento [2].

## Sistema SeedFinder

Este identificador toma en cuenta el brillo de las imágenes tomográficas en un rango de escala de grises y en un área marcada y así asigna un grupo de puntos a los cuales se considera semillas. Este tipo de identificador tiene entre sus ventajas que se puede ingresarle la cantidad de semillas y verifica si existe tal cantidad de semillas. Sin embargo, es necesario un análisis crítico del operador. La toma de decisión si acepta o no lo propuesto por el seedfinder puede ser cambiada utilizando la corrección manual.

### **A2.3. Bibliografia**

- [1] Yu Y, Anderson L, Li A, *et al.* Permanent Prostate seed implant brachytherapy: Report of American Association of Physicists in Medicine Task Group 64. *Med Phys* 1999; 26: 2054-2076.
- [2] User guide, Variseed 7, 1. Varian Medical Systems, 2003
- [3] Littrup PJ, Williams ChR, *et al.* Determination of prostate Volume with transrectal US for cancer screening. Part I. Comparason with prostate Antigen Assays. *Radiology*, 1991;178:537-542.
- [4] Littrup PJ, Williams ChR, *et al.* Determination of prostate Volume with transrectal US for cancer screening. Part I. Accurady of in vitro and in vivo techniques. *Radiology*, 1991;179:49-53.

## APENDICE III

### RELACIÓN DOSIS VOLUMEN

#### A3.1. HISTOGRAMAS DE DOSIS – VOLUMEN (DVHs)

La planificación de tratamientos involucra una gran cantidad de información en cuanto a dosis y volumen. Siendo la interpretación de las mismas compleja. Sin embargo, esta gran cantidad de información puede ser condensada en gráfica conocida como “*histogramas de dosis volumen*” (DVHs). Por lo tanto, los histogramas dosis volumen son el resumen de la distribución de radiación en el volumen blanco y en las estructuras anatómicas de interés. [1]

Los histogramas de dosis volumen son herramientas para evaluar la planificación del tratamiento de un paciente, donde se verifica si la dosis dada es suficiente y uniforme en el blanco. También revela la presencia de áreas calientes en órganos adyacentes. Los DVHs pueden en este caso ser usados como un paso preliminar para la evaluación de un plan de tratamiento, como una herramienta para seleccionar el plan más aceptable y en nuestro caso, para obtener diversos parámetros necesarios para presentar un reporte o resumen de una planificación.

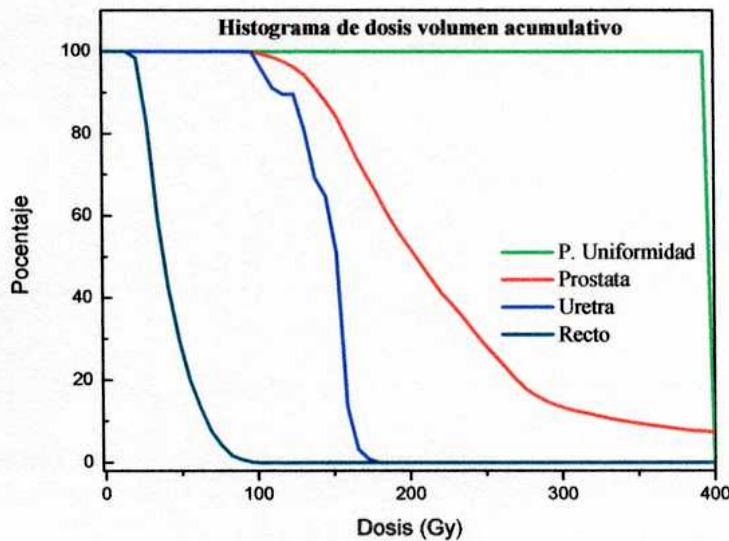
Los DVHs proveen los datos necesarios para estimar la probabilidad de control tumoral (TCP) y la probabilidad de complicaciones en tejido normal (NTCP).

En general, se considera el volumen dividido en una matriz 3D de elementos volumétricos llamados voxels cuyo tamaño es mínimo, y se considera la dosis constante en cada uno de ellos. La distribución de dosis volumen es dividido en bins de dosis y los voxeles agrupados de acuerdo al bin de dosis correspondiente, sin considerar la localización anatómica. [2]

En braquiterapia prostática con implantes se usan tres tipos de histogramas para la evaluación del plan y el reporte dosimétrico, estos son: histograma de dosis volumen acumulativo (CDVH), histograma de dosis volumen diferencial (DDVH) e histograma de dosis volumen natural (NDVH).

### A3.1. Histograma de dosis-volumen acumulativo

Normalmente es el más frecuente tipo de histograma dosis volumen encontrado en la literatura de braquiterapia, conocido también como histograma de dosis volumen integral. Este histograma representa la suma de voxeles (o píxeles) con respecto a la dosis, partiendo de la mayor dosis. Es usualmente limitado para una específica estructura anatómica. La tasa de caída de la curva con el incremento de dosis es una indicación de uniformidad de dosis en la estructura; una perfecta uniformidad estaría representada por una función escalón. Para una dada dosis, el volumen (área) irradiado para alta dosis se pueden leer directamente desde la gráfica. Alternativamente, la fracción o porcentaje de las estructuras involucradas pueden ser graficada, así facilita la comparación entre la dosis que recibe el blanco y el tejido normal (*figura A3.1*).



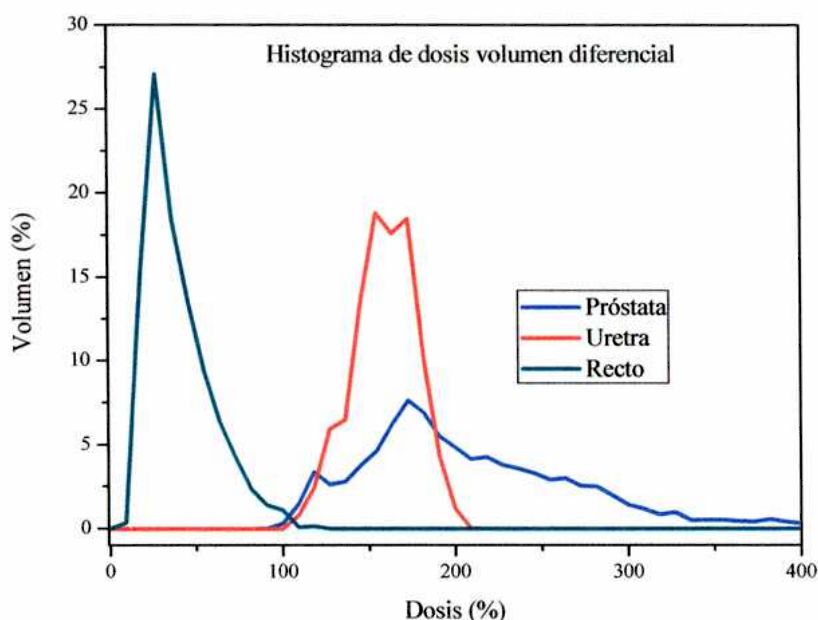
**Figura A3.1.** Histograma de dosis volumen acumulativo (integral) para implante de próstata de semillas de  $^{125}\text{I}$ .

### A3.2. Histograma de dosis-volumen diferencial

Para un histograma diferencial, la escala de la abscisa es dividida en intervalos iguales de dosis y la ordenada representa el volumen en cada intervalo. Alternadamente, el volumen por unidad de dosis ( $dV/dD$ ) puede ser graficado como función de la dosis; la curva generada del mismo muestra valores dispersos alrededor de un máximo, como en un histograma convencional (Gaussiano). El área bajo la curva entre dos valores de dosis es el volumen irradiado entre estos valores. Como el histograma acumulativo, el

histograma diferencial puede ser limitado por una estructura definida, es este caso este mostrara un pico asociado con una dosis baja de corte y que es particularmente útil.

La curva que presenta este tipo de histograma se aproxima a una función de Dirac y la dispersión con respecto al pico muestra la mayor o menor homogeneidad de dosis en el blanco o la estructura marcada. En la figura A3.2 se muestra un histograma de dosis volumen diferencial.



*Figura A3.2. Histograma de dosis volumen diferencial*

### 3.3. Histograma de dosis volumen natural

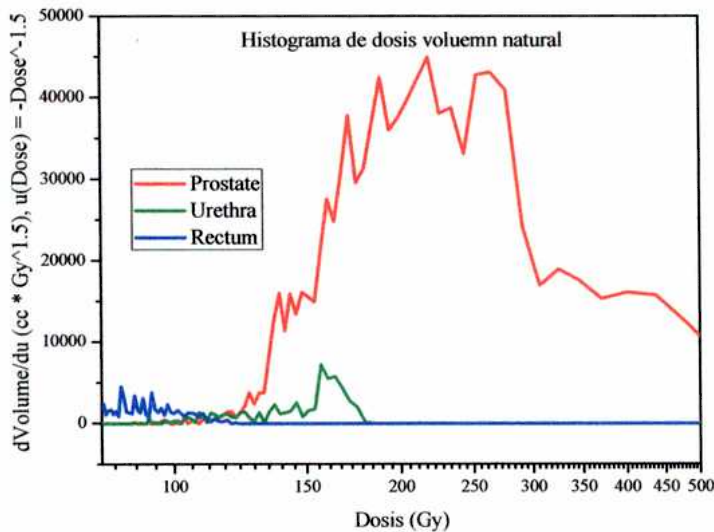
En el capítulo III se mencionó algunas características de este tipo de histograma de dosis volumen. Siguiendo con tales lineamientos en esta sección se hará hincapié en la construcción de los mismos.

La manera en la cual los datos de dosis- volumen se presentan generalmente es poco satisfactoria, debido a la influencia de la ley del inverso cuadrado, ya que en la ausencia de una baja dosis de corte limitada por el borde de una estructura, el volumen por unidad de dosis continúa subiendo rápidamente, mientras que la dosis disminuye. Si se mueve más y más lejos del implante, el implante se muestra como una fuente puntual, para la cual se puede demostrar que el volumen incrementa con la potencia de  $-5/2$  de dosis. Este rápido incremento tiende a opacar algún pico asociado con las

regiones de relativa uniformidad de dosis entre las fuentes individuales constituida por el implante. Por lo tanto se opta por representar el histograma de dosis volumen diferencial, con una base variable para el cual la derivada con respecto a la dosis es proporcional al poder de  $-5/2$ . Tal variable es:

$$u = D_b^{-3/2} - D^{-3/2}$$

En la cual  $D_b$  es un nivel base de dosis que corresponde a  $u=0$ . Con un simple paso más se puede demostrar que  $dV/du$  es constante para una fuente puntual, si  $V$  es el volumen encerrado por un contorno de isodosis. Una gráfica de  $dV/du$  vs.  $u$  mantiene la característica que el volumen irradiado entre dos valores de dosis es proporcional al área bajo la curva entre esos dos valores. La dosis es colocada directamente en la abscisa con el uso de una escala de “potencia de  $-3/2$ ” (figura A3.3).



**Figura A3.3.** Histograma de dosis volumen natural

Existen en este tipo de histograma se ubican algunos parámetros que son de interés conocer su significado y ubicación:

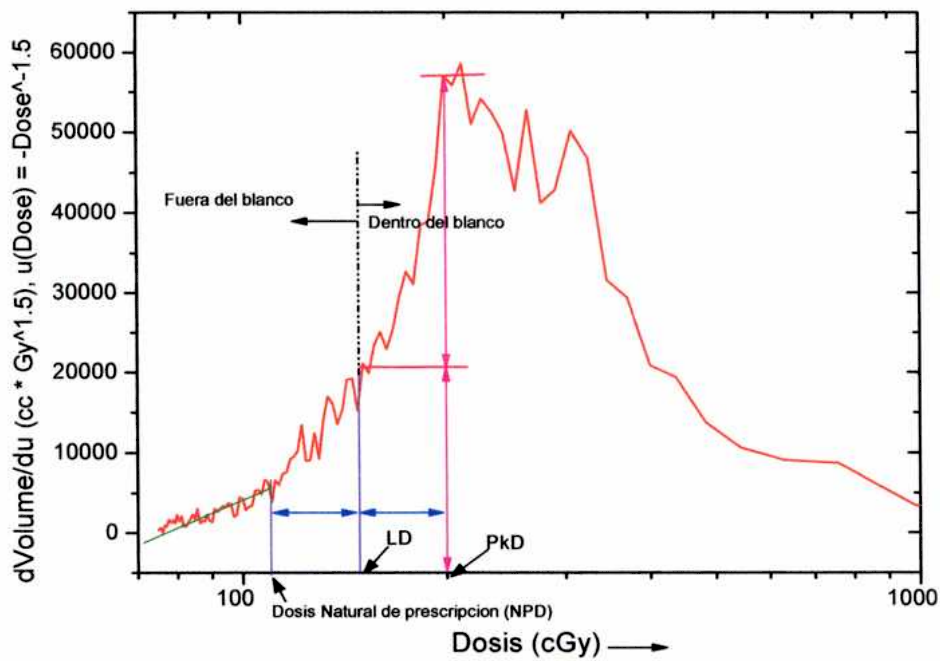
- a) La dosis pico (PkD): este parámetro muestra el valor máximo de dosis en el implante, es dependiente de las fuentes y el grado de homogeneidad de la misma.
- b) La dosis prescrita (PD): este parámetro se ubica idealmente en la base del pico, de tal forma que el área del pico del implante quede dentro de la isodosis



prescrita y el área de la disminución de dosis debido a la ley de inversos cuadrado de la distancia quede fuera de él. Este óptimo PD se conoce como dosis natural (NPD).

- c) La dosis inferior (LD): este parámetro se ubica en el medio del PD y el PkD y muestra la dosis mas baja que recibe el implante.

En la figura A3.4 se muestra la ubicación de los parámetros anteriormente mencionados.



**Figura A3.4.** Histograma de dosis volumen natural (NDVH) y parámetros importantes.

### **A3.4. Bibliografia**

[1] Drzymala, R. E., Moran, R. et el “Dose-volume Histogram”, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.21, No1, pp.71-78, 1991.

[2] Purdy J, Chapter 12: Three-Dimensional Physics and Treatment Planning: Principles and Practice of Radiation Oncology in “Principles and Practice of Radiation Oncology”, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 3<sup>rd</sup> Edition, 1998

## APENDICE IV

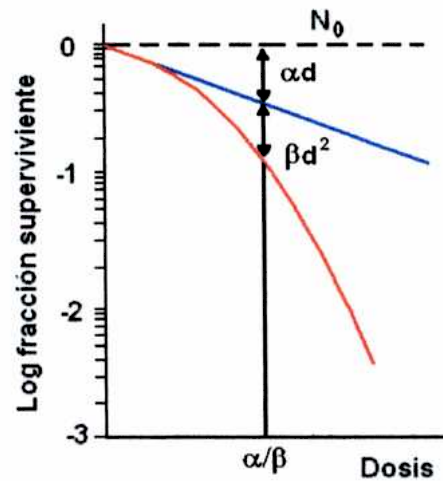
### MODELO PARA EL CÁLCULO DE LA PROBABILIDAD DE CONTROL TUMORAL (TCP) Y LA PROBABILIDAD DE COMPLICACIONES EN TEJIDO SANO (NTCP)

#### A4.1. Modelo lineal cuadrático

El modelo lineal cuadrático da una descripción de la supervivencia celular frente a la radiación y permite evaluar los efectos diferenciales entre los tejidos de rápida y lenta proliferación con gran exactitud.

En cuanto a la capacidad de predecir la supervivencia celular, está determinada por dos términos, uno proporcional a la dosis ( $\alpha d$ ) y otro proporcional al cuadrado de la dosis ( $\beta d^2$ ) [1] (figura 1). Presentando la siguiente relación:

$$S = e^{-\alpha d - \beta d^2}$$



*Figura A.4.1. Gráfica de supervivencia celular*

#### Factor de fraccionamiento ( $\alpha/\beta$ )

Este factor indica la sensibilidad de un tumor u órgano dado con el cambio en la dosis por fracción o tasa de dosis. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  son los coeficientes de

sensibilidad lineal y cuadrático del modelo lineal cuadrático, respectivamente (*figura 1*) Estos parámetros determinan la pendiente y el grado de curvatura de la curva de sobrevida de la célula. Si la dosis por fracción (o tasa de dosis) decrece, los tejidos que poseen bajo valores de  $\alpha/\beta$  serán preferiblemente reducidos en comparación con los que tiene alto  $\alpha/\beta$ . Subsecuentemente tejidos normales de reacción tardía tienen más bajo  $\alpha/\beta$  que los tumores. [2]

Aunque la radiosensibilidad está especificada en términos de los parámetros de  $\alpha$  y  $\beta$  del modelo lineal cuadrático, para irradiación continua a baja tasa de dosis,  $\alpha$  es el principal parámetro determinante y los efectos de la tasa de dosis (dependiente de  $\beta$ ) son muy reducidos.

#### **A4.2. Probabilidad de control tumoral (TCP)**

La probabilidad de control tumoral en terapia radiante es una función de dos factores: la cantidad de células muertas y la proliferación de las células. Por muchos años se consideró las células cancerígenas de la próstata como tejidos de respuesta rápida, sin embargo se ha visto que este tipo de tumores responden lentamente incluso si las células clonogénicas han sido esterilizadas.

El concepto de TCP se deriva de la idea que el control clínico de un determinado tumor se produce cuando la supervivencia de las células clonogénicas del mismo se reduce a cero. En función de esto la TCP se puede definir como:

$$TCP = e^{-M(S)^N}$$

Donde M es el número de clonogenos, S es la fracción celular de supervivencia y N es el número de fracciones, para el caso tratado en este estudio se considera N=1

Para el cálculo de la TCP se utiliza en este estudio el formalismo del modelo lineal cuadrático [1]

$$TCP = e^{\left( -M \cdot e^{\left( -N \cdot (\alpha D + \beta D^2) \right)} \right)}$$

En este estudio la heterogeneidad (dispersión) en radiosensibilidad ( $\alpha_i$ ) celular tumoral se calcula mediante una ecuación que describe valores generados aleatoriamente simulando una distribución Gaussiana.

Esta heterogeneidad puede ser asumida como poblacional (interpacientes) dado que no se puede asignar un valor concreto de alfa ( $\alpha$ ) para un paciente individual porque no se ha determinado este parámetro y cual es la variación intertumoral que padece dicho paciente. Por lo tanto, para simular una heterogeneidad en  $\alpha$  se utilizara la siguiente expresión:

$$\alpha_i = \alpha + \sigma \cdot (-1)^n \cdot \sqrt{(-2 \cdot \sqrt{2 \cdot \pi} \cdot \sigma \cdot \ln(R))}$$

En esta ecuación 'n' es un número aleatorio cuyo valor es 0 ò 1 y 'R' un número aleatorio entre 1 y el valor de cortes que hace que:

$$\alpha \in [\bar{\alpha} \pm 3 \cdot \sigma]$$

Para cada uno de estos valores de  $\alpha_i$  se evalúa una  $TCP_j$  para el histograma de dosis volumen diferencial según la expresión:

$$TCP_j = e^{-\rho v_j e^{-\alpha_i \cdot D_j \cdot \left(1 + \frac{D_j}{\alpha/\beta}\right) \cdot \left(\frac{\ln 2}{\alpha T_d}\right) T}}$$

En esta expresión  $\rho$  es la densidad clonogénica,  $v_i$  y  $D_j$ , el volumen y la dosis de cada 'bin' del histograma, T es el tiempo total del tratamiento y  $T_d$  es el tiempo potencial de doblaje de las células [3]

En la mayoría de los tumores se desconoce el valor preciso de  $T_d$  y de  $\alpha$ . Por esta razón, en la práctica suele reemplazarse la expresión  $\left(\frac{\ln 2}{\alpha T_d}\right)$  por una constante k con un

valor de 0 para tejidos de respuesta lenta y valores sugeridos de 0,1 Gy/d y 0,6 Gy/d para tumores de proliferación lenta y tumores de repoblación rápida respectivamente. [3]

En general, mediante los histogramas de dosis volumen diferencial se consideran todos los subvolumenes independientes y la TCP esta dado por:

$$TCP = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \prod_{j=1}^{HDV} TCP_j$$

Donde K es el número de muestreos de alfa ( $\alpha$ ) y puede variar entre, 200 a 5000, para este caso es de 5000. El valor de  $\beta$  queda fijado de tal forma que cualquiera sea el valor de alfa se mantenga el cociente de  $\alpha/\beta$  constante.

#### **A4.3. Probabilidad de complicaciones de tejido normal (NTCP)**

La distribución de dosis obtenida a partir del histograma dosis – volumen diferencial es heterogénea. Para realizar el análisis de probabilidad de complicación de tejido sano debe tener una distribución homogénea, por lo tanto se hace necesario reducir el HDV a un histograma de dosis volumen homogéneo. Para realizar esta reducción se utiliza el modelo de “volumen efectivo” dados en detalles por Kutcher y Burman [4, 5]. Este modelo estima un volumen efectivo ( $V_{eff}$ ) tal que, una dosis igual a la dosis máxima distribuida uniformemente en ese volumen, produce el mismo efecto que la distribución real de la dosis

La ecuación que relaciona este volumen es

$$V_{eff} = \sum v_i \cdot \left( \frac{D_i}{D_{max}} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Donde  $v_i$  y  $D_i$  son el volumen y la dosis de cada bin, respectivamente, obtenidas del histograma dosis volumen y se realiza la suma para cada “bin” del histograma.

Dmax es la dosis máxima del histograma y “n” es un parámetro del modelo de Lyman [6] que tiene en cuenta la dependencia de la dosis de tolerancia con el volumen.

Para el cálculo de la NTCP se utiliza el modelo de Lyman a partir del volumen efectivo, que propone que la probabilidad sigue una distribución gaussiana cuya función se muestra a continuación

$$NTCP(D,V) = NTCP(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^t e^{-\left(\frac{x^2}{2}\right)} \cdot dx$$

En esta expresión el limite superior t está dado por

$$t = t(D,V) = \frac{D - TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}}\right)}{m \cdot TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}}\right)}$$

Siendo ‘m’ otro parámetro del modelo de Lyman que representa la pendiente de la curva de probabilidad complicaciones [6]

El TD<sub>50</sub> es la dosis para que en el volumen efectivo exista una probabilidad del 50 % de que exista daño a dicho volumen, sigue la siguiente expresión

$$TD_{50} \left(\frac{V}{V_{ref}}\right) = \frac{TD_{50}^{V_{ref}}}{\left(\frac{V}{V_{ref}}\right)}$$

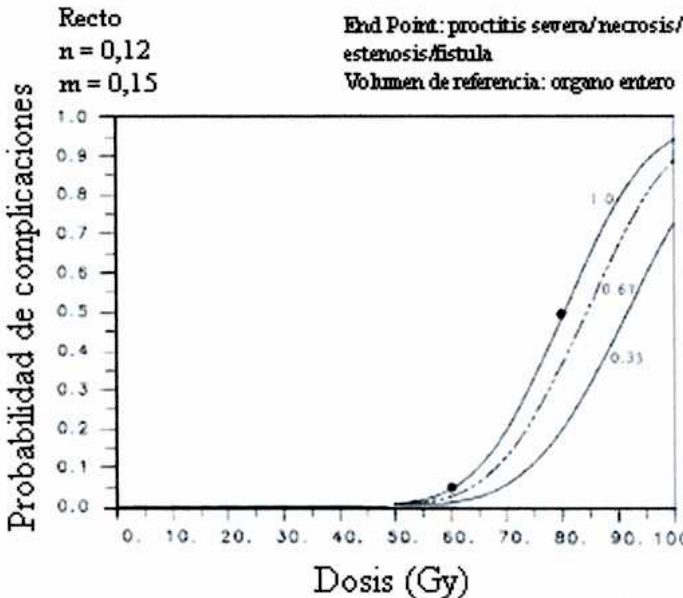


Figura A.4.2. Probabilidad de complicación vs dosis en el recto

#### A4.4. Bibliografia

- [1] Fowler JF: The Linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 62: 679, 1989
- [2] Dale R and Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *The British Journal of Radiobiology* (1998). 71, 465 – 483.
- [3] Manual de software Albireo Target, version 4.0.1.2008, Cygnus X1, Marzo 2004.
- [4] D. R. Wigg. Applied Radiobiology and Bioeffect Planning. *Medical Physics Publishing. Madison, Wisconsin* (1997).
- [5] Li X, Wang Jian et al. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: dosimetric and biological considerations. *Phys. Med. Biol* (2003); 48: 2753 – 2765.
- [6] G. J. Kutcher, C. Burman. Calculation of complication probability factors: for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1989) 16: 1623-1630.
- [7] G. J. Kutcher, C. Burman, L. Brewster, M. Goitein, R. Mohan. Histogram reduction method for calculating complications probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21: 137-146.
- [8] C. Burman, G.J. Kutcher. B. Emami M. Goitein. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21(1): 123-135.
- [9] B. Emami, J. T. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Sank, L. J. Solin, M. Wesson. Tolerante of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (1991) 21: 109-122.



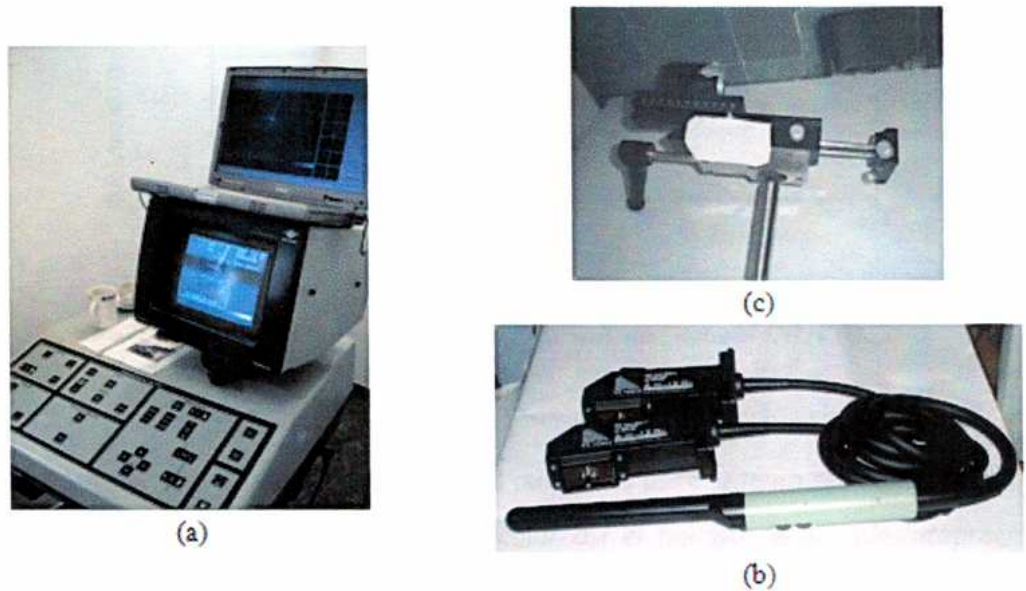
## FE DE ERRRATA

Lamentando los errores involuntario cometido en la edición de la tesis "ANALISIS Y CONTROL POST- IMPLANTE EN BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS EN CANCER DE PROSTATA".

Por causa ajena a nuestra voluntad estos errores no pudieron ser advertidos antes de la impresión de la tesis.

Pág. 27 –

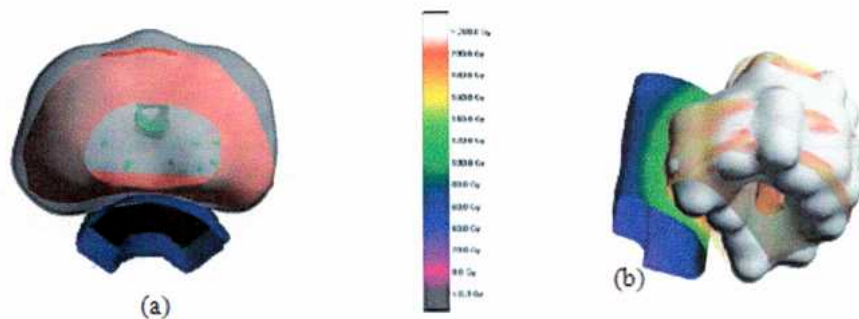
La figura 2.2 y su enunciado muestran un error en cuanto a la colocación de las letras b y c con respecto al texto, por lo tanto debe de ser reemplazada por:



*Figura 2.2. Equipamiento utilizado para la realización del implante. a) Ecógrafo Brüel & Kjær Panther 2002 b) Transductor biplanar multifrecuencia c) Estabilizador*

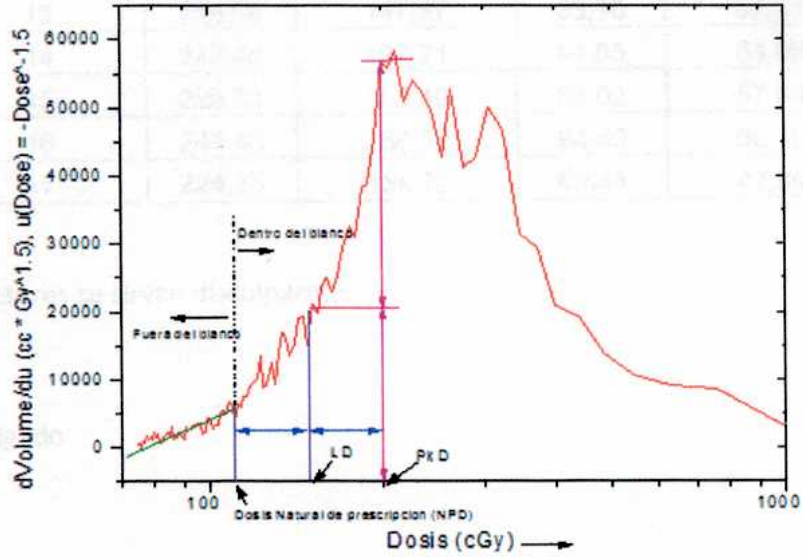
Pág. 33 –

La figura 2.12 muestra un error en cuanto a la letra asignada a la distribución de dosis de la estructura la misma, por tanto debe de ser reemplazada por la siguiente:



*Figura 2.12. Vista en tres dimensiones. a) Isodosis que envuelve la prostata, b) Distribucion de dosis de las estructuras*

La figura 3.2 presenta un error en cuanto a la posición de la línea divisoria de la dosis fuera y dentro del blanco, por lo tanto la figura debe ser reemplazada por la siguiente:



**Figura 3.2. Histograma de dosis volumen natural (NDVH)**

Dice en párrafo 4 de la pagina 52, en el parágrafo a: *“El edema se reduce en el tiempo en forma exponencial y se puede calcular así el tiempo de semidesintegración del mismo ( $T_{edema}$ ), que para su estudio fue de 9,3 días. “*

Debe decir: *“El edema se reduce en el tiempo en forma exponencial y se puede calcular así el tiempo de semidesintegración del mismo ( $T_{edema}$ ), que para su estudio estuvo entre los 4 a 25 días con un promedio de 9,3 días. “*

La tabla 5-10 presenta ciertos errores en los cálculos de porcentajes, por lo tanto debe ser reemplazada por la siguiente:

**Tabla 5.10. Porcentajes de dosis de en la uretra y el recto**

Pacientes	D30lu	D30lu (%)	D30lr	D30lr (%)
1	161,31	146,65	52,86	48,05
2	191,67	174,25	56,12	51,02
3	248,46	171,35	65,86	45,42
4	216,38	149,23	68,63	47,33
5	221,88	153,02	73,96	51,01
6	205,47	141,70	82,73	57,06
7	218,58	150,74	116,93	80,64
8	193,69	133,58	80,86	55,77

9	256,18	176,68	101,07	69,70
10	209,64	144,58	105,89	73,03
11	223,67	154,26	73,26	50,52
12	250,50	172,76	71,27	49,15
13	213,69	147,37	83,10	57,31
14	242,46	167,21	94,05	64,86
15	225,33	155,40	84,02	57,94
16	241,45	166,52	94,40	65,10
17	224,35	154,72	69,44	47,89

Ruego a los lectores se sirvan disculparme.

Atentamente,

Lic. Donato Delgado