

**Universidad CEU Cardenal Herrera**

**Departamento de Cirugía**



# **Estudio sobre radioterapia adaptativa hipofraccionada del cáncer de próstata localizado**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Rodrigo Martín Muelas Soria

Dirigida por:

Prof. Dr. Carlos Ferrer Albiach

Prof. Dra. Belén Merck Navarro

Prof. Dr. Antonio José Conde Moreno

CASTELLÓN

2016







## INFORME DIRECTORES TESIS

El **Dr. D. Carlos Ferrer Albiach**, Doctor en Medicina y Cirugía y Director del Instituto Oncológico del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera.

La **Dra. D<sup>a</sup>. Belén Merck Navarro**, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora de Universidad del Departamento de Cirugía de la Universidad CEU Cardenal Herrera.

El **Dr. D. Antonio José Conde Moreno**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe Clínico del Servicio de Oncología Radioterápica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera.

Por la presente, HACEN CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada **“Estudio sobre radioterapia adaptativa hipofraccionada del cáncer de próstata localizado”**, elaborada por D. Rodrigo Martín Muelas Soria, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Fdo. Dr. D. Carlos Ferrer

Fdo. Dra. D<sup>a</sup> Belén Merck

Fdo. Dr. D. Antonio J. Conde



## AGRADECIMIENTOS

A mi Padre, por enseñarme la entrega y el espíritu de superación constante que han sido requeridos para este enorme desafío. Por mostrarme el camino a seguir, por tu enorme sacrificio y por tu descomunal esfuerzo y ayuda. Por haberme hecho comprender la fugacidad inmóvil: “todo pasa y todo queda”. Sin ti no hubiera sido posible.

A mi Mujer, por ser mi compañera de viaje, de tristezas, de alegrías, por ese hombro acogedor en el que he podido llorar, en definitiva, por quererme.

A mis hijos, por ser la alegría de mi vida y la auténtica razón de mi existencia. Por haber completado nuestras vidas para formar una familia capaz de soportar las numerosas ausencias que ha supuesto este proyecto.

A mi Madre, por haber estado toda la vida pendiente de mí, por cuidarme, por quererme, por desvivirse y por haberme ayudado a llegar hasta aquí.

A mi Hermano, por ser siempre mi amigo y confidente.

A toda mi familia, por su interés y ánimos.

A mis directores de tesis:

Al Dr. Carlos Ferrer, por haber confiado en mí desde el momento en que nos conocimos, por haberme iniciado en el mundo de la investigación, por esa palmada en la espalda en los momentos críticos y por mostrarme la integridad moral que debe tener un Médico. Eternamente agradecido.

A la Dra. Belén Merck, por todo su tiempo, tanto en horas lectivas como in-tempestivas y por hacerme entender la importancia de que los buenos manuscritos son aquellos que conjugan contenido y forma.

Al Dr. Antonio Conde, por sus consejos tanto científicos como vitales y por ayudarme a entender los pasos y los tiempos que son requeridos en una tesis.

A Rafael García, por su introducción a la Radioterapia adaptativa y por su paciencia y desinteresada ayuda durante estos años.

A Inma, Mati, Silvia y Eva por la ayuda en la medición y recogida de las variables estudiadas de forma semanal y que tanto tiempo les ha robado de la consulta de enfermería, pero que han realizado siempre con una sonrisa.

A Ana, Sonia y Marisa, por estar siempre pendientes de los inicios, pausas y demás inconvenientes de los pacientes del estudio. Gracias por vuestra paciencia y ayuda.

A Patricia Sorribes y a Carolina Beltrán, por el excelente estudio y control nutricional realizado de forma totalmente desinteresada y por la ayuda prestada en la comprensión de los datos obtenidos.

A todos los Técnicos del acelerador por su ayuda en la correcta adquisición y envío de las imágenes del estudio.

A la Fundación del Hospital Provincial de Castellón por su excelente programa de “Becas de ayuda a la investigación”, con las que ha sido posible contratar a dos Radiofísicos (Jorge y Laura) que han realizado un excelente trabajo de registro de imágenes y cálculo de planes de tratamiento. Con dichas ayudas también se ha podido costear el laborioso análisis estadístico que de manera impoluta ha realizado Francisco García, cuya paciencia y comprensión ha sido fundamental. Mención especial merece Berta por su ayuda en la solicitud y gestión de dichas becas.

A todos mis Compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón por el apoyo, ayuda y soporte prestados para completar el desarrollo de esta tesis.

A todos mis Compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Instituto Valenciano de Oncología por haberme enseñado y ayudado en mis primeros pasos en la Especialidad.

A mis Abuelos, por su cariño y por mostrarme la “intrahistoria” que aún hoy me siguen transmitiendo a través de mis Padres.



# ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE. ABSTRACT AND KEYWORDS	1
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Epidemiología.	9
1.2 Anatomía	10
1.3 Etiología y factores de riesgo	14
1.3.1 Edad	14
1.3.2 Factores genéticos	14
1.3.3 Factores ambientales	15
1.3.4 Factores hormonales	15
1.4 Manifestación clínica	16
1.5 Detección temprana	16
1.6 Diagnóstico	20
1.7 Estadificación	23
1.8 Histopatología	25
1.8.1 Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)	27
1.8.2 Desarrollo del cáncer de próstata	28
1.8.3 Gradación histológica del cáncer de próstata	29
1.9 Factores pronóstico y grupos de riesgo	31
1.10 Hormonoterapia	34

1.11 Tratamiento del cáncer de próstata. Evolución y estado actual de la radioterapia externa.	38
1.12 Definición de volúmenes de tratamiento. Prescripción y evaluación del tratamiento con radioterapia externa.	40
1.12.1 Volúmenes de tratamiento	40
1.12.2 Prescripción y evaluación del tratamiento con radioterapia externa	41
1.13 Radiobiología del cáncer de próstata	44
1.14 Radioterapia hipofraccionada del cáncer de próstata	45
1.15 Variaciones anatómicas durante el tratamiento con radioterapia externa hipofraccionada del cáncer de próstata	46
1.16 Evaluación del estado nutricional en los pacientes con cáncer	47
1.17 Evolución y estado actual de la radioterapia adaptativa en el cáncer de próstata	49
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
2.1 Justificación del estudio	55
2.2 Hipótesis	58
2.3 Objetivos	59
<b>3. PACIENTES Y MÉTODO</b>	<b>61</b>
3.1 Esquema resumen del estudio	63
3.2 Diseño del estudio	65
3.3 Población	67
3.4 Cálculo del tamaño de la muestra	68
3.5 Protocolo de tratamiento	68
3.5.1 Preparación y condiciones de la TAC de planificación	68
3.5.2 Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo. Plan VMAT	69
3.5.3 Prescripción de dosis, restricciones a órganos de riesgo, indicadores de calidad y técnica de radioterapia	70
3.5.4 Preparación del paciente y control IGRT durante el tratamiento	72

3.6 Técnica empleada de radioterapia adaptativa guiada por la imagen (IGART)	74
3.6.1 Recuperación y exportación de las imágenes de kVCBCT al planificador	75
3.6.2 Asignación de imágenes de kVCBCT a cada paciente	75
3.6.3 Registro rígido de imágenes	75
3.6.4 Registro deformable de imágenes	76
3.6.5 Cálculo de dosis acumuladas y administradas totales	78
3.7 Protocolo de evaluación nutricional	80
3.8 Variables evaluadas	80
3.9 Análisis estadístico	83
4. RESULTADOS	85
4.1 Estadística descriptiva de la serie	87
4.1.1 Características generales	88
4.1.2 Parámetros antropométricos y bioquímicos	90
4.1.3 Valores dosimétricos y volumétricos de la planificación	91
4.2 Análisis de inferencia	93
4.2.1 Comparación dosimétrica del tratamiento planificado y el realmente administrado sobre el CTV 57	93
4.2.2 Comparación volumétrica del CTV 57 en la planificación y durante el tratamiento	97
4.2.3 Análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado	98
4.2.4 Comparación dosimétrica del tratamiento planificado y el realmente administrado sobre el recto	106
4.2.5 Comparación volumétrica del recto en la planificación y durante el tratamiento	110
4.2.6 Análisis de subgrupos del V51 del recto administrado.	113
4.2.7 Análisis de subgrupos del V36,5 del recto administrado total.	118
4.2.8 Análisis evolutivo de las dosis acumuladas en recto	123
4.2.9 Análisis de subgrupos del D50 acumulado en recto en la sesión 1	127

4.2.10	Análisis evolutivo de las dosis administradas al CTV 57	129
4.2.11	Análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado total	131
4.2.12	Análisis evolutivo de valores antropométricos y bioquímicos	132
5.	DISCUSIÓN	139
5.1	Discusión sobre las características de los pacientes	142
5.2	Discusión sobre la comparación de la dosimetría planificada y administrada al CTV 57.	144
5.3	Discusión sobre la comparación de la dosimetría planificada y administrada al recto.	148
5.4	Discusión sobre la comparación volumétrica del recto planificado y durante el tratamiento.	151
5.5	Discusión sobre el análisis evolutivo de las dosis acumuladas en recto	152
5.6	Discusión sobre el análisis evolutivo de las dosis administradas al CTV 57	154
5.7	Discusión sobre la evolución de los valores antropométricos y bioquímicos.	154
6.	PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: PROPUESTA Y DISCUSIÓN	157
7.	CONCLUSIONES	163
8.	ANEXOS	167
8.1	Anexo I: Documento de consentimiento informado	169
8.2	Anexo II: Documento de aprobación CEIC del CHPC	177
8.3	Anexo III: Dieta laxante	179
9.	BIBLIOGRAFÍA	181

## ACRÓNIMOS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AR: receptor androgénico

AUC: área bajo la curva.

3D: tridimensional.

BED: dosis biológica efectiva.

CBCT: tomografía computarizada con haz cónico.

cGy: centigray

CHPC: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CM: circunferencia de la muñeca.

CTV 45: volumen tumoral clínico que está previsto recia 45 Gy.

CTV 57: volumen tumoral clínico que está previsto recia 57 Gy.

CTV: volumen tumoral clínico.

D2 CTV 57: dosis que cubre el 2% del volumen del CTV 57.

D2 PTV 57: dosis que cubre el 2% del volumen del PTV 57.

D20 recto: dosis que recibe el 20% del recto.

D50 recto: dosis que recibe el 50% del recto.

D98 CTV 57: dosis que cubre el 98% del volumen del CTV 57.

D98 PTV 57: dosis que cubre el 98% del volumen del PTV 57.

DLP: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

EORTC: Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer.

ERSPC: European randomized study of screening for prostate cancer.

FSH: hormona foliculoestimulante.

GTV: volumen tumoral macroscópico.

Gy: gray.

HBP: hiperplasia benigna de próstata.

HDV: histograma dosis volumen.

HT: hormonoterapia.

HTA: hipertensión arterial.

IC: índice de conformidad.

ICC: índice de comorbilidad de Charlson.

ICRU: International Commission on Radiation Units & Measurements.

IGART: radioterapia adaptativa guiada por imagen.

IGRT: radioterapia guiada por imágenes.

IH: índice de homogeneidad.

IMC: índice de masa corporal.

IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

ITV: volumen tumoral interno.

kvCBCT: tomografía computarizada con haz cónico de kilovoltaje.

LH: hormona luteinizante.

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NTCP: probabilidad de complicación en el tejido normal.

OAR: órgano de riesgo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIN: neoplasia intraepitelial prostática.

PLCO: ensayo de cribado prostate, lung, colorectal and ovarian.

PSA: antígeno prostático específico.

PTV 45: volumen tumoral planificado que está previsto recia 45 Gy.

PTV 57: volumen tumoral planificado que está previsto recia 57 Gy.

PTV: volumen tumoral planificado.

QUANTEC: análisis cuantitativo de los efectos en los tejidos sanos en la clínica.

RDI: registro deformable de imágenes.

RM: resonancia magnética.

RMM: resonancia magnética multiparamétrica.

RO: rastreo óseo.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

ROI: región de interés.

RTE: radioterapia externa.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SM: margen de seguridad.

TAC: tomografía axial computarizada.

TCP: probabilidad de control tumoral.

TNM: tumor, ganglios, metástasis.

V36,5 recto: volumen de recto que recibe 36,5 Gy.

V51 recto: volumen de recto que recibe 51 Gy.

V57 vejiga: volumen de vejiga que recibe 57 Gy.

VMAT: arcoterapia volumétrica.

VVSS: vesículas seminales.



## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Vejiga y próstata, corte sagital mediano de la pelvis.

Figura 2. Zonas de la próstata descritas por McNeal.

Figura 3. Ilustración del tacto rectal.

Figura 4. Imagen de ecografía transrectal.

Figura 5. Biopsia prostática guiada por ecografía transrectal.

Figura 6. Imagen multiparamétrica del cáncer de próstata. A: secuencia T2.  
B: espectroscopia. C: perfusión. D: difusión.

Figura 7. Rastreo óseo con metástasis por carcinoma de próstata.

Figura 8. Distribución y relaciones entre epitelio y estroma, (AR: receptor androgénico; PSA: Antígeno específico prostático; GF: Factores de crecimiento).

Figura 9. Esquema de sistema de gradación de Gleason.

Figura 10. Histograma dosis volumen. Volumen en eje y. Dosis en eje x.

Figura 11. Esquema resumen del estudio.

Figura 12. Resumen de la fase de tratamiento del estudio IGART.

Figura 13. Flujo de trabajo seguido en el cálculo de las dosis administradas empleando el RDI.

Figura 14. Curvas de dosis del CTV 57 (salmón) y recto (verde) proyectadas por el RDI desde todas las imágenes kvCBCT a la TAC de planificación.

Figura 15. Esquema de asignación de los 9 kvCBCT para el cálculo de dosis total administrada.

Figura 16. Distribución del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a edad.

Figura 17. Distribución del Índice de Gleason.

Figura 18. Distribución de afectación local por RMM.

Figura 19. Comparativa de dosis planificadas y administradas sobre imagen TAC de planificación.

Figura 20. Histograma dosis volumen. Dosis planificada CTV 57 (azul continuo) y administrada (azul punteado). Dosis planificada recto (verde continuo) y administrada (verde punteado).

Figura 21. Diagrama de cajas D98 CTV 57 planificado y administrado.

Figura 22. Comparativa de dosis planificada (superior) y administrada(inferior).  
Paciente 24.

Figura 23. HDV recto (rojo) y CTV 57 (amarillo) planificado (punteada) y administrado (continua). Paciente 24.

Figura 24. Imagen de fusión tras registro rígido de TAC planificación y kvCBCT sesión 13.

Figura 25. Correcciones diarias IGRT paciente 24.

Figura 26. Proyección recto y vejiga sobre fusión TAC planificación (estructuras en línea continua) y kvCBCT sesión 13 (estructuras punteadas).

Figura 27. Diagrama de cajas V51 recto planificado y administrado.

Figura 28. Diagrama de cajas D20 recto acumulado hasta total.

Figura 29. Diagrama de cajas V36,5 recto planificado y administrado.

Figura 30. Diagrama de cajas D50 recto acumulado hasta total.

Figura 31. Diferencias en HDV pacientes 6 y 15. Recto (rojo), planificado (punteada) y administrado (continua).

Figura 32. Comparativa de dosis planificada (izquierda) y dosis administrada (derecha) paciente 15.

Figura 33. Proyección recto y vejiga sobre fusión TAC planificación (estructuras en línea continua) y kvCBCT sesión 5 (estructuras punteadas). Paciente 15.

Figura 34. Diferencia en HDV paciente 13. Recto (rojo) y CTV 57 (verde) planificado (punteada) y administrado (continua).

Figura 35. Comparativa de dosis planificada (izquierda) y dosis administrada (derecha) paciente 13.

Figura 36. Registro deformable de la TAC de planificación (estructuras en línea continua) y el kvCBCT sesión 8 (estructuras punteadas). Paciente 13.

Figura 37. Diferencias en HDV en pacientes 2,3, 4,14, 16 y 19. Planificado (punteada) y administrado (continua).

Figura 38. Curva ROC D50 acumulado recto sesiones 1,3 y 5.

Figura 39. Curva ROC diferencia D50 acumulado recto sesiones 1 a 5.

Figura 40. Curva ROC D98 CTV 57 acumulado sesiones 1,3 y 5.

Figura 41. Variación del peso durante el estudio.

Figura 42. Variación del peso por paciente durante las 38 fracciones.

Figura 43. Comparación niveles albúmina en TAC planificación y sesión 15.

Figura 44. Comparación niveles prealbúmina en TAC planificación y sesión 15.

Figura 45. Propuesta de protocolo de radioterapia adaptativa en cáncer de próstata.

Tabla 1. Resumen de objetivos de prescripción y restricciones para órganos de riesgo.

Tabla 2. Pacientes excluidos del análisis final del estudio.

Tabla 3. Parámetros antropométricos y bioquímicos en la TAC de planificación.

Tabla 4. Valores dosimétricos en TAC de planificación.

Tabla 5. Indicadores de calidad de planificación.

Tabla 6. Comparación D98 y D2 CTV 57 planificado y administrado.

Tabla 7. Pacientes con D98 CTV 57 administrado inferior al 100% de la dosis prescrita.

Tabla 8. Comparación volúmenes del CTV 57 en la TAC de planificación y durante el tratamiento.

Tabla 9. Subgrupos según el valor del D98 CTV 57 administrado.

Tabla 10. Análisis de subgrupos según el valor del D98 CTV57 administrado.

Tabla 11. Análisis de subgrupos según el valor del D98 CTV57 planificado.

Tabla 12. Análisis de subgrupos según valor del D98 PTV57 y del D2 PTV 57 planificados.

Tabla13. Comparación V51 y V36,5 planificado y administrado.

Tabla 14. Comparación volúmenes recto en la TAC y durante el tratamiento.

Tabla 15. Análisis de subgrupos según valor del D98 CTV57 administrado.

Tabla 16. Pacientes en los que el V51 del recto administrado supera el 20%.

Tabla 17. Análisis de subgrupos según valor V51 recto administrado.

Tabla 18. Descriptivo V36,5 recto en función de si administrado supera 50%.

Tabla 19. Análisis de subgrupos según valor V36,5 recto administrado.

Tabla 20. Relación entre el D50 acumulado recto en sesiones 1,3 y 5 y el V36,5 administrado > 50%.

Tabla 21. Relación entre diferencia del D50 acumulado recto desde sesión 1 a la 5 y el V36,5 administrado > 50%.

Tabla 22. Relación entre el D50 acumulado recto sesión 1 y la diferencia D50 acumulado sesiones 1 a 5.

Tabla 23. Relación entre el D50 acumulado recto sesión 1 y el volumen rectal en la sesión 1.

Tabla 24. Relación entre D98 acumulado CTV 57 sesiones 1,3 y 5 y D98 CTV 57 total administrado  $\geq 57,3$  Gy.

Tabla 25. Relación entre el D98 CTV 57 acumulado en sesiones 1,3 y 5 y un D98 CTV 57 administrado total  $\geq 57,3$  Gy.

Tabla 26. Tabla 26. Comparación peso TAC y peso medio de semanas 1, 2 y 3.

Tabla 27. Relación entre la variación del peso de la TAC y que el D98 CTV 57 y V36,5 no cumplan las exigencias planificadas.

Tabla 28. Comparación de medias de niveles de albúmina y prealbúmina de TAC planificación y de sesión 15.

Tabla 29. Test t-Student niveles albúmina y prealbúmina.

**RESUMEN Y PALABRAS CLAVE**

**ABSTRACT AND KEYWORDS**





**Título:** Radioterapia adaptativa hipofraccionada del cáncer de próstata localizado.

**Objetivo:** Identificar las variaciones dosimétricas significativas del tratamiento administrado al CTV 57 y al recto respecto al tratamiento planificado para determinar puntos de adaptación en las dosis acumuladas.

**Pacientes y método:** Se han reclutado veinticuatro pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio o alto que iban a recibir radioterapia. Una TAC de planificación y nueve conebeam (kVCBCT) de verificación fueron adquiridos de forma prospectiva durante las tres primeras semanas de un tratamiento convencional con radioterapia guiada por la imagen (IGRT), hasta completar un total de 240 TAC. Todos los participantes han seguido una dieta laxante suave y un protocolo de vejiga llena. En cada paciente, se ha realizado un registro deformable de imágenes (RDI) entre la TAC de planificación y cada uno de los nueve kVCBCT, empleando el planificador RayStation. Todas las imágenes resultantes de estos registros han sido revisadas y corregidas por un Oncólogo Radioterápico, estableciendo regiones de interés (ROIs) para un segundo registro deformable con control de dichas ROIs. Para cada paciente, se ha calculado un tratamiento hipofraccionado con VMAT (15 x 3,82 Gy) y se ha correlacionado con los kVCBCT, lo que ha permitido calcular tanto las dosis totales como las acumuladas que se hubieran administrado realmente. Desde el día de la TAC de planificación, para cada paciente se ha realizado un control con evaluación nutricional que incluía parámetros antropométricos y bioquímicos.

**Resultados:** Se ha observado una diferencia estadísticamente significativa entre el D98 CTV 57 ( $p=0,026$ ) y el D2 CTV 57 ( $p=0,005$ ) planificados y administrados; sin embargo la media del D98 CTV 57 administrado ha sido superior a la dosis de prescripción. Aunque no hayan existido diferencias significativas entre el V 36,5 del recto planificado y administrado, en el 37,5% de los pacientes las dosis administradas al 50% del recto han superado las restricciones de la planificación. Se ha observado una variación significativa del volumen rectal durante la primera semana de tratamiento. Una dosis acumulada al 50% del recto  $> 1194$  cGy en la sesión cinco es un predictor significativo de que se van a sobrepasar los límites planificados. Desde el día de la TAC de planificación al primer día de tratamiento se ha observado un aumento medio del peso de 668 gr, pero no se ha observado una relación significativa con no cumplir los objetivos ni las restricciones de la planificación.

**Conclusiones:** Las diferencias significativas entre las dosis prescritas y administradas al CTV 57 no tienen repercusión clínica, dado que la media del D98 CTV 57 es superior a la dosis de prescripción. El V36,5 administrado al recto es superior al planificado en el 37,5 % de los pacientes, a pesar de que dicha diferencia no es significativa. Al analizarla por subgrupos, ha permitido identificar variaciones anatómicas significativas. El punto de adaptación establecido en el D50% acumulado del recto en la sesión cinco (1194 cGy) permite predecir de forma estadísticamente significativa un riesgo alto de incumplir la restricción del V36,5. El aumento significativo del peso medio de los pacientes entre el día de la TAC y la primera sesión no influye en que el D98 CTV 57 y el V36,5 administrados no cumplan con las exigencias planificadas.

**Palabras clave:** Radioterapia adaptativa, Cáncer de próstata, Dosis acumulada, Aplicación clínica, Hipofraccionamiento.

**Title:** Adaptive hypofractionated radiotherapy in localized prostate cancer.

**Purpose:** To evaluate if planned doses for prostate and rectum are equal to the doses which are actually delivered to determine adaptation points for the accumulated dose.

**Material and methods:** Twenty four patients with intermediate and high-risk prostate cancer who were going to be treated with image guided radiotherapy were enrolled. A plan-CT (pCT) and nine treatment kilovoltage conebeam-CT (kVCBCT) scans were acquired prospectively during the first three weeks of a conventional prostate IGRT treatment, a total of 240 CTs. A rectal emptying preparation and a full bladder protocol were used. For each patient, a deformable image registration (DIR) from the pCT to each of the nine kVCBCT was performed with RayStation treatment planning system. All the registers were revised and recontoured by a Radiation Oncologist, establishing regions of interest (ROIs) for a second DIR with control of such ROIs. For every patient, a hypofractionated VMAT schedule (15 x 3.82 Gy) was planned and correlated with their kVCBCT images, being able to determine accumulated and total doses that would have been actually delivered. Since the pCT day, a nutritional evaluation control with anthropometric and biochemical parameters was performed for each of the twenty four patients.

**Results:** A significant difference between planned and delivered D98 CTV 57 ( $p=0.026$ ) and D2 ( $p=0.005$ ) was observed; however, the average D98 CTV 57 delivered was higher than the prescription dose. Despite not having observed a significant difference in V36.5 of the rectum planned and delivered, the delivered doses to 50% of rectum exceeded the planned constraints in 37.5% of the patients. A significant rectum volume variation was observed during the first week of treatment. An accumulated delivered dose to 50% of rectum  $> 1194$  cGy in fraction five was a significant predictor for exceeding the rectum constraints. There was an average weight gain of 668 gr between the pCT day and the first day of treatment, but no significant relation with not fulfilling the prescription goals or organ at risk constraints was observed.

**Conclusions:** The significant differences between CTV 57 prescribed doses and those actually delivered do not have a clinical impact because the average D98 CTV 57 is higher than the prescribed dose. The V 36.5 delivered to the rectum in 37.5% of the patients exceed the planned constraints, although this difference is not significant. The subgroup analysis has shown significant anatomical variations. The fraction five D50% adaptation point for the accumulated doses in the rectum (1194 cGy) allows to significantly predict when the risk of not fulfilling the rectum V36.5 constraint is high. The significant weight gain between the pCT day and the first day of treatment has no significant relation with not fulfilling the prescription goals or organ at risk constraints.

**Keywords:** Adaptive radiotherapy, Prostate cancer, Dose accumulation, Clinical application, Hypofractionation.

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata se ha incrementado en los países desarrollados durante las últimas décadas, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de la población masculina y el avance del diagnóstico precoz<sup>1</sup>.

Según la “American Cancer Society”<sup>2</sup>, en el año 2015 el cáncer de próstata fue el más común en la población masculina de Estados Unidos, con una incidencia de 220.800 nuevos casos al año y una mortalidad de 27.590 fallecimientos.

Los datos actualizados del registro nacional del cáncer de próstata de la Sociedad Española de Urología confirman que este tipo de cáncer se incrementa en España con 22.000 casos al año<sup>3</sup>. En el 90% de estos casos, la enfermedad se diagnostica en fase precoz y tan sólo un 5% de estos tumores se detecta en fase avanzada. La mortalidad anual por esta causa alcanza la cifra de 6.000 pacientes.

El informe de la Sociedad Española de Oncología Médica presentado en 2015<sup>4</sup> predice para dicho año 27.853 nuevos casos, con una mortalidad estimada de 5.481 pacientes. Este crecimiento se produce a costa de la población mayor de 65 años.

Cuando se examina al microscopio el tejido prostático obtenido tras una intervención quirúrgica o en una autopsia, en el 50 por ciento de los hombres mayores de 70 años, se encuentra cáncer de próstata. Está presente en la práctica totalidad de los mayores de 90 años, aunque la mayoría no presenta síntomas reconocibles.

## 1.2 Anatomía

La próstata es un órgano que se desarrolla alrededor de la parte inicial de la uretra. Forma parte de los órganos genitales masculinos internos. Su posición anatómica la unen a la vejiga y a la uretra, órganos urinarios. Está compuesta por una porción glandular, que ocupa aproximadamente las dos terceras partes del tejido contenido dentro de la cápsula prostática; el tercio restante es fibromuscular. Produce el 20% del volumen del semen.

Está situada por debajo de la vejiga urinaria, detrás de la sínfisis del pubis, delante del recto, encima de la membrana perineal y el espacio perineal profundo o diafragma urogenital. Rodea el origen de la uretra masculina y está atravesada por los conductos eyaculadores. Tiene estrechas relaciones anatómicas con los esfínteres vesicoureterales.

La próstata mide alrededor de 3,5 cm en su base y aproximadamente 2,5 cm en sus dimensiones vertical y anteroposterior. Su peso normal es de unos 18 gr.

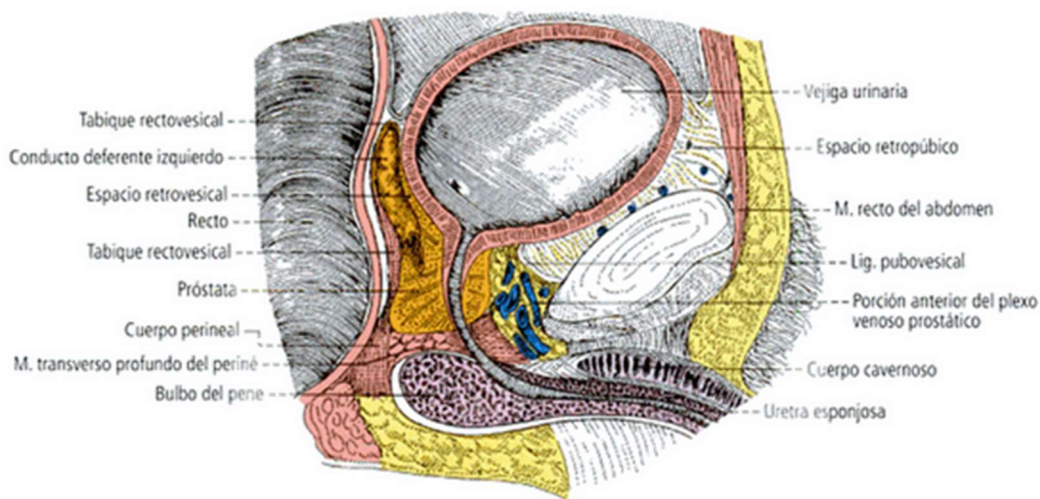


Figura 1. Vejiga y próstata, corte sagital mediano de la pelvis. Tomado de Latarjet<sup>5</sup>.



Entre 1968 y 1997, McNeal realizó una descripción zonal de la próstata que todavía hoy sigue siendo válida<sup>6</sup>. Detalla este autor la existencia de un componente glandular, de porcentaje variable según la edad del sujeto, un componente no-glandular constituido por los sistemas esfinterianos y la porción predominantemente fibromuscular. Distingue las siguientes zonas:

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

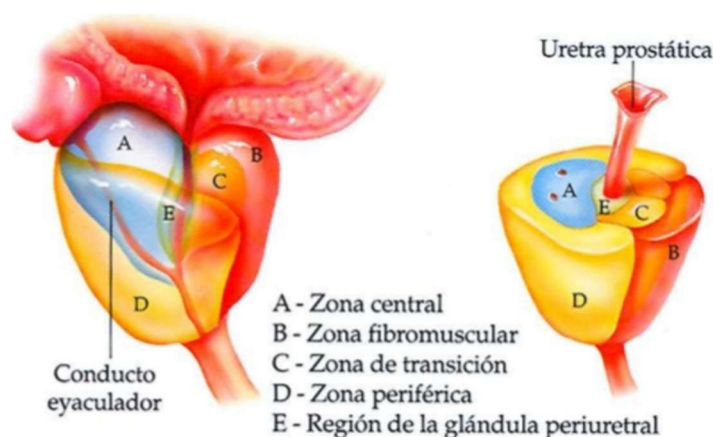


Figura 2. Zonas de la próstata descritas por McNeal. Tomado de De Marzo<sup>7</sup>.

La próstata se desarrolla en la pubertad y sufre una involución fibrosa a partir de los 50 años. Puede ser entonces asiento de neoformaciones benignas como adenomas prostáticos e hipertrofia prostática benigna, o malignas, el cáncer de próstata.

Las vesículas seminales son otras glándulas accesorias del aparato reproductor masculino. Están situadas por detrás del fondo vesical, por encima de la próstata, debajo del fondo de saco de Douglas y por delante del recto, del cual se separan por la fascia rectovesical o de Denonvilliers. Su función no es almacenar los espermatozoides, sino segregar una serie de fluidos que favorecen su motilidad al mezclarse con el espermatozoides a su paso por los conductos eyaculadores y la uretra.

Las glándulas de la próstata están formadas en su mayor parte por células secretoras y de ellas derivan los adenocarcinomas, que son los tumores más frecuentes de este órgano<sup>8</sup>. Dichas células secretoras producen antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida prostática, ácido cítrico, fibrinolisisina, etc.

Las arterias que irrigan la próstata nacen de la arteria ilíaca interna o arteria hipogástrica. Los linfáticos drenan hacia los ganglios ilíacos externos, los ganglios hipogástricos medios e inferiores, los sacros laterales y los prevesicales.

Siguiendo los textos de Rouvière<sup>9</sup> y Moore<sup>10</sup>, la próstata está encerrada en la celda prostática en la pelvis menor del varón. Está situada caudalmente a la vejiga y rodeando la uretra. La celda prostática está formada por varias hojas que provienen de las diferentes aponeurosis vecinas, lo que le confiere una estructura laxa, adherida a la próstata que, por tanto, admite el clivaje quirúrgico.

Sus relaciones anatómicas se dan con los siguientes órganos:

En la parte anterior:

Esfínter uretral.

Ligamento transversal periné y lámina pre-prostática.

Grasa y plexo venoso.

Sínfisis del pubis.

En la parte posterior:

Recto (cara anterior).

Tabique rectovesical o rectoprostático (o de Denonvilliers).

Lámina cuadrilátera transversal.

Saco rectovesical o de Douglas y diafragma urogenital.

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

En la parte inferior-lateral:

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

En la parte superior:

Vejiga (cuello y región del triángulo vesical).

En la parte inferior:

Fascia superior del diafragma urogenital o plano medio del periné.

## **1.3 Etiología y factores de riesgo.**

El cáncer de próstata se genera habitualmente en la zona periférica de la glándula prostática, que es la más accesible al tacto por el recto. La etiología del cáncer de próstata es multifactorial y algunos de los factores de riesgo son:

### **1.3.1 Edad**

Es el factor de riesgo más importante en el desarrollo del cáncer de próstata. Se estima que un 33.3% de los hombres en la octava década de la vida<sup>11</sup> y hasta un 70% de los varones con más de 80 años tiene cambios histológicos compatibles con cáncer de próstata<sup>12</sup>. A pesar de lo anterior, se considera que un 10% de los tumores prostáticos no progresan clínicamente y resulta poco probable que se produzcan manifestaciones clínicas a lo largo de la vida del paciente por esta causa.

### **1.3.2 Factores genéticos**

Estudios genéticos han demostrado que existe un gen específico del cromosoma 1 o gen HPC-1 que aumenta la probabilidad de tener un cáncer de próstata<sup>13</sup>.

En estudios epidemiológicos se ha observado que el riesgo de padecer cáncer de próstata se duplicaba si existía el antecedente en un familiar directo. Este riesgo se multiplicaba por cuatro si existían dos o más familiares directos afectados<sup>14</sup>.

La predisposición genética a padecer cáncer de próstata se establece como el diagnóstico de cáncer de próstata con alguna de las siguientes características: aparece en tres generaciones, lo padecen más de tres individuos familiares directos entre sí, o dos varones de la misma generación han sido diagnosticados antes de los 55 años de edad.

### **1.3.3 Factores ambientales**

Este tipo de tumor se ha asociado con los hábitos sedentarios, el tabaquismo, la obesidad y las dietas hipercalóricas, entre otros factores<sup>15,16</sup>.

Los emigrantes de regiones de baja incidencia a regiones de alta incidencia mantienen una baja incidencia de cáncer prostático durante una generación, para luego aumentar hasta una incidencia intermedia.

También se han identificado otros factores ambientales que podrían ser promotores del cáncer de próstata<sup>17</sup>:

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

### **1.3.4 Factores hormonales**

Datos recientes sugieren que los factores hormonales pueden tener importancia en el desarrollo del cáncer de próstata<sup>18</sup>. Se constata con los siguientes hechos:

- La mayoría de los cánceres de próstata depende de los andrógenos.
- El hecho de que el cáncer prostático no aparece en los eunucos.
- La inducción de cáncer prostático en ratas mediante la administración crónica de estrógenos y andrógenos.
- La frecuente asociación del cáncer prostático con áreas de atrofia prostática esclerótica.

Un meta-análisis<sup>19</sup> ha descrito que los varones con valores de testosterona o IGF-1 en el límite superior de la distribución normal de la población estudiada tenían un riesgo dos veces superior a desarrollar cáncer de próstata. Sin embargo, los valores de dihidrotestosterona y estradiol no se relacionaban con un aumento de la incidencia.

## **1.4 Manifestación clínica**

Se trata de una enfermedad cuyos síntomas pueden tardar mucho tiempo en manifestarse, incluso años. Al estar el tumor limitado a la próstata, puede ser asintomático en fases iniciales o causar síntomas obstructivos leves fácilmente atribuibles a una hiperplasia benigna. Estos síntomas pueden ser incontinencia urinaria, disminución del calibre o interrupción del flujo de orina, aumento de la frecuencia de la micción, disuria e incluso hematuria<sup>20</sup>.

## **1.5 Detección temprana**

El cáncer de próstata puede diagnosticarse de forma sencilla, incluso antes de que los síntomas se presenten, mediante un examen digital o tacto rectal y un análisis de sangre con niveles de PSA. Esta es una breve descripción de ambos:

- Examen digital o tacto rectal. Se introduce un dedo en el recto del paciente para detectar la existencia de algún área irregular de consistencia dura, que podría ser indicio de cáncer. A pesar de ser incómoda, se trata de una prueba rápida e indolora.

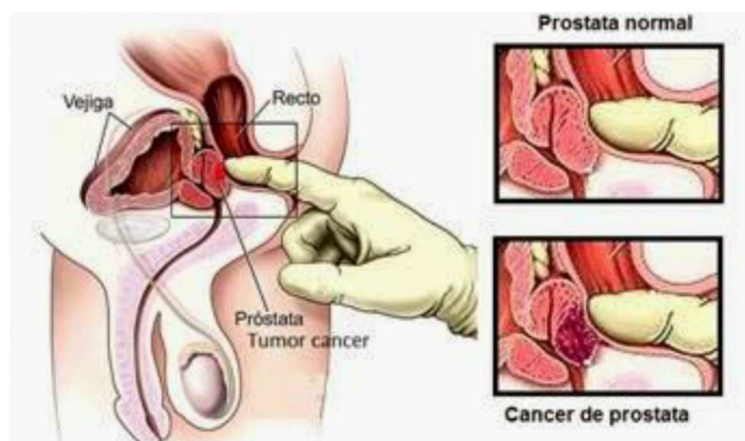


Figura 3. Ilustración del tacto rectal. Tomado de <http://www.monografias.com> <sup>21</sup>

- Análisis de sangre con niveles de PSA. Se realiza para la determinación del antígeno prostático específico (PSA). Prueba de gran utilidad que consiste en la extracción de sangre para detectar los niveles de dicha proteína producida por las células de la glándula prostática. Debido a su facilidad y comodidad, es la prueba más empleada en el cribado del cáncer de próstata<sup>22</sup>.

La implantación de un programa organizado de cribado de cáncer y la oferta de este cribado de manera oportunista debe estar basada en el cumplimiento de unos requisitos relativos a la enfermedad<sup>23</sup>. Estos son los requisitos:

- La enfermedad debe ser importante y con una fase pre-sintomática detectable
- La prueba de cribado debe ser simple, segura y válida.
- El cribado debe reducir la mortalidad debida al cáncer que se criba
- Debe haber un balance favorable entre los beneficios y los posibles efectos adversos del cribado como son los falsos positivos, los falsos negativos, el sobrediagnóstico, etc.

Tal y como se recoge en un informe de la Sociedad Española de Epidemiología <sup>24</sup>, el cribado de cáncer de próstata mediante determinación del antígeno prostático específico (PSA) ha sido motivo de una larga controversia. Esta viene dada por su utilización generalizada de manera oportunista, especialmente en determinados países. Con frecuencia, se ha hecho sin tener resultados de ensayos que demostraran su beneficio y por la ausencia de efectos adversos importantes derivados de un sobrediagnóstico.<sup>25</sup>

En 2009 se publicaron los primeros resultados del ensayo de cribado US prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) <sup>26</sup> y del ensayo European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC)<sup>27</sup>. Posteriores actualizaciones, con seguimiento de 13 y 11 años respectivamente<sup>28,29</sup>, han aportado valiosa información sobre este cribado, pero no han despejado todas las dudas.

El estudio PLCO, con una estrategia intensiva de cribado (PSA anual más tacto rectal los primeros 4 años y con punto de corte del PSA de 4ng/mL), no ha demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata.

Por su parte, la última actualización del estudio ERSPC, con un protocolo de actuación menos intensivo (PSA cada 4 años con punto de corte de 3 ng/mL), ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad por este tumor. La reducción en términos absolutos a los 11 años de seguimiento ha sido de 1,07 por mil hombres. El beneficio se observa en el grupo de edad comprendido entre 55 y 69 años, pero no fuera de este rango, y dicho beneficio tarda más de 9 años en materializarse. Los dos ensayos coinciden en un aumento significativo de los casos diagnosticados en el grupo cribado en comparación con el grupo control. Esto puede ser debido al adelanto en el momento del diagnóstico de tumores que sin el cribado se hubieran diagnosticado posteriormente, o bien al sobrediagnóstico.

En el ERSPC se observó un exceso de casos del 63% en el grupo cribado, con una diferencia absoluta de 34,8 casos por mil hombres. En este ensayo, el sobrediagnóstico se estimó en el 50% de los casos detectados mediante el cribado<sup>30</sup>. Por su parte, en el PLCO, el exceso relativo de casos fue del 12%, sin que se evitara ninguna muerte.



Aunque los diagnósticos sobredimensionados ya conllevan efectos adversos como el impacto psicológico o las complicaciones de las biopsias de estudio, las mayores consecuencias se derivan del tratamiento del cáncer de próstata. Dicho tratamiento se puede asociar a efectos secundarios como la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria, las complicaciones cardiovasculares, e incluso la muerte<sup>31</sup>. Por ello hay que considerar los efectos adversos que se pueden derivar del cribado en los casos sobrediagnosticados.

Los falsos positivos, que fueron del 12-13% en el PLCO<sup>32</sup>, son otro de los efectos adversos del cribado. En el ERSPC, el 76% de las biopsias de próstata realizadas no detectaron cáncer.

La divergencia entre los resultados de estos dos ensayos puede ser debida a diferencias en el diseño y ejecución de los estudios<sup>33</sup>. Pero, sobre todo, a la contaminación del grupo control por la realización de cribado oportunista en el PLCO, que diluye el posible efecto del cribado. El 52% del grupo control en el PLCO se cribó con PSA, mientras que en el ERSPC los resultados publicados se refieren sólo a un centro y sitúan la contaminación en el 20%<sup>34</sup>.

Además, se debe tener en cuenta el largo tiempo hasta el diagnóstico de este cáncer, que va de 4 a 8 años<sup>35</sup>. Esto exige un largo seguimiento para tener una cuantificación sólida de los potenciales beneficios y efectos adversos de este cribado y de su balance.

Las diferencias de diseño y ejecución en estos ensayos, con un impacto evidente en el resultado y los problemas metodológicos de otros ensayos de menor tamaño, plantean dudas sobre la utilidad de los meta-análisis en casos como éste<sup>36</sup>.

En conclusión, los datos publicados sugieren un beneficio moderado del cribado de cáncer de próstata con PSA, pero que va acompañado de efectos adversos importantes. Por ello, es prudente esperar análisis adicionales que confirmen el beneficio y permitan una mejor cuantificación del balance beneficios/efectos adversos antes de recomendar la generalización o no de este cribado.

Es necesario investigar estrategias para disminuir el sobrediagnóstico y/o el sobretratamiento del cribado con PSA mediante marcadores que permitan seleccionar los casos que conviene biopsiar o tratar<sup>37</sup>.

## 1.6 Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de próstata está basado inicialmente en la combinación de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal. Si los hallazgos son sospechosos, se procede a la realización de las siguientes pruebas diagnósticas:

- Ecografía transrectal. Consiste en la introducción por el recto de una sonda que emite ondas de ultrasonido que producen ecos al chocar con la próstata. Estos ecos son captados de nuevo por la sonda y procesados por una computadora para reproducir la imagen de la próstata en una pantalla de vídeo. Es el primer método utilizado para valorar la presencia de un cáncer prostático ya que, además, ofrece la posibilidad de realizar biopsias de la próstata. La sensibilidad y especificidad de esta técnica oscila entre un 15 y un 50 % y entre un 55 y un 70%, según las series<sup>38</sup>.

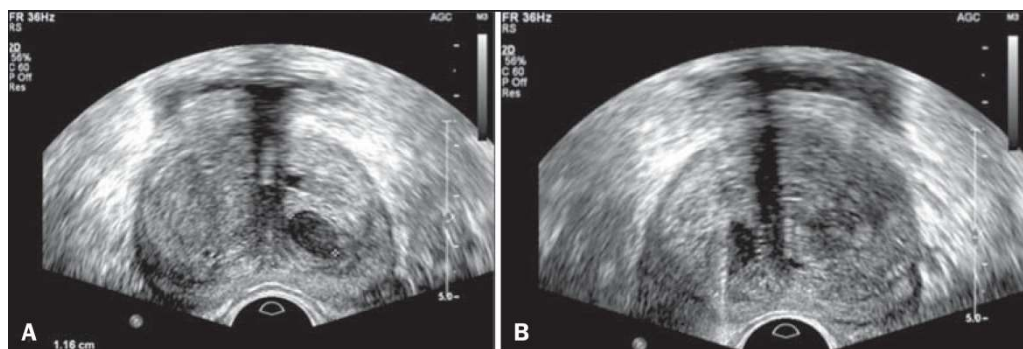


Figura 4. Imagen de ecografía transrectal del Complejo Hospitalario Provincial de Castellón.

- Biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal. El diagnóstico del cáncer de próstata sólo puede confirmarse tomando una muestra de tejido mediante biopsia<sup>39</sup>. Consiste en la inserción en la próstata de una aguja por vía transperineal, con la intención de extraer parte de su tejido celular y analizarlo.

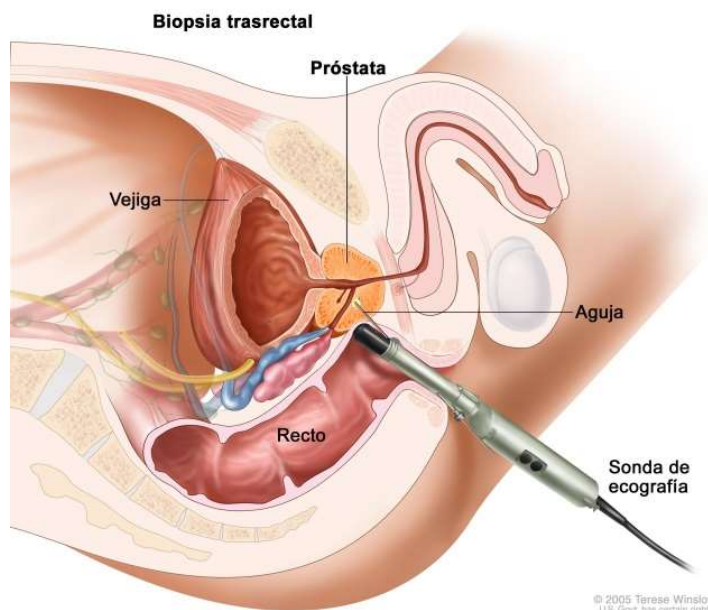


Figura 5. Ilustración de biopsia prostática guiada por ecografía transrectal.

Tomado de <https://www.oncolink.org><sup>40</sup>

- Resonancia Magnética (RM). Comparada con la tomografía computarizada, la ecografía y el tacto rectal, es la técnica más fiable para la estadificación tras una biopsia positiva de carcinoma<sup>41,42</sup>. Esta fiabilidad viene dada por su mayor capacidad de resolución de contraste y por su buena resolución espacial. En la actualidad, se está valorando su utilidad como paso previo a la biopsia<sup>43</sup>.

Dicha prueba aporta información acerca de si existe enfermedad extracapsular, si hay afectación de vesículas seminales o afectación del eje neurovascular; por tanto, ayuda a distinguir si el tumor es un T3<sup>44</sup>.

La evolución tecnológica de la RM permite realizar un estudio completo con secuencia morfológica en T2 y una o dos secuencias funcionales como la difusión, la perfusión y la espectroscopia<sup>45</sup>. La integración de las distintas secuencias en resonancia magnética configura el estudio de RM multiparamétrica (RMM). En la actualidad, se considera la técnica de elección en el diagnóstico del cáncer de próstata<sup>46</sup>.

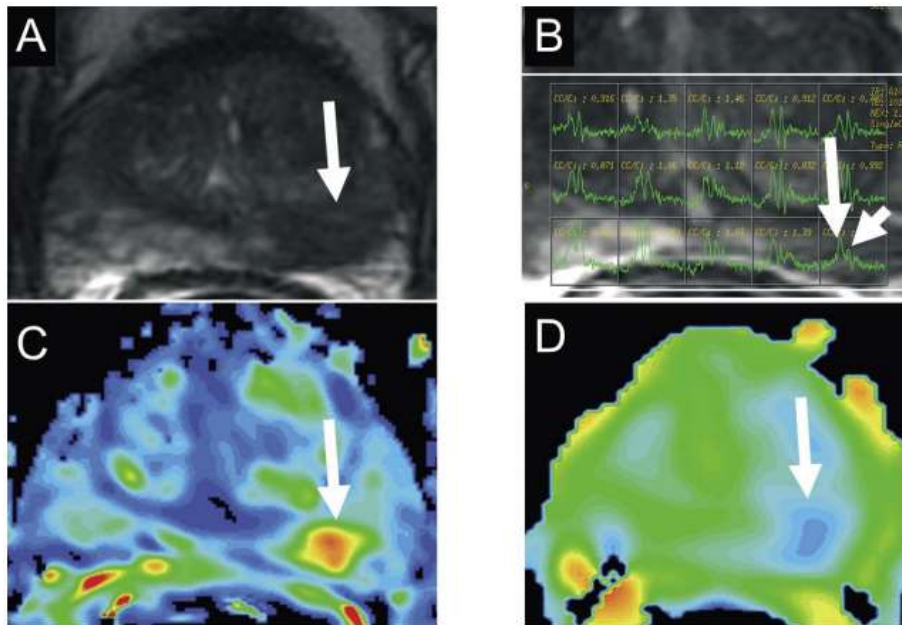


Figura 6. Imagen multiparamétrica del cáncer de próstata. A: secuencia T2.

B: espectroscopia. C: perfusión. D: difusión. Tomado de Vilanova<sup>47</sup>.

- Rastreo Óseo (RO). Se basa en la adsorción de difosfonatos en cristales de hidroxapatita en la matriz mineral del hueso. Aunque presenta baja especificidad, es la prueba diagnóstica más empleada para evaluar la afectación ósea por cáncer de próstata<sup>48</sup>.

Su uso se recomienda en el diagnóstico de todos los pacientes que presenten un cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto y en todos aquellos que presenten molestias a nivel óseo<sup>46</sup>.

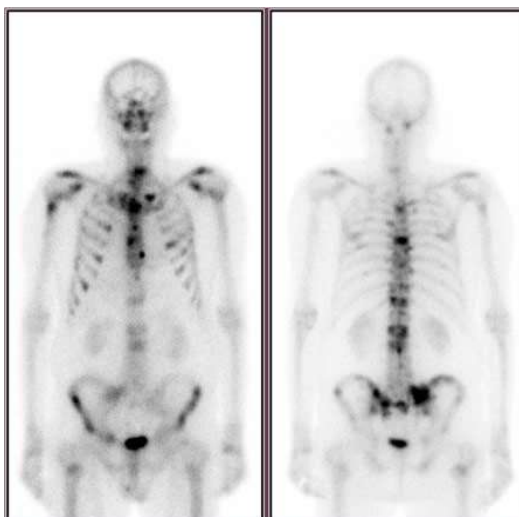


Figura 7. Rastreo óseo con metástasis por carcinoma de próstata del Complejo Hospitalario Provincial de Castellón.

## **1.7 Estadificación**

El objetivo de un sistema de estadificación es agrupar a los pacientes con características clínicas similares. Esto permite el diseño de ensayos clínicos con poblaciones de pacientes relativamente homogéneas y comparar los datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales de todo el mundo. Esta comparación permite hacer recomendaciones sobre su tratamiento.

El sistema de estadificación más empleado es el elaborado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), el denominado TNM<sup>49</sup>. Valora la extensión del tumor a nivel loco-regional y a distancia:

- **T** : Valora la extensión del tumor primario.
  - **Tx**: No se puede evaluar el tumor primario
  - **T0**: No hay pruebas de tumor primario
  - **T1**: Tumor clínicamente indetectable, no se aprecia en pruebas de imagen ni se palpa con tacto rectal.

- **T1a:** Cáncer detectado de manera incidental. Habitualmente tras una resección transuretral (RTU) por una hiperplasia benigna de próstata (HBP). El tumor no ocupa más del 5% del tejido reseado.
- **T1b:** Cáncer detectado por RTU, pero la extensión del tumor es superior al 5% del tejido reseado.
- **T1c:** Cáncer detectado por biopsia debido a un incremento del PSA.
- **T2:** Tumor confinado a la próstata. Se aprecia en pruebas de imagen o bien se palpa con tacto rectal
  - **T2a:** El tumor afecta a menos de la mitad de un lóbulo de la próstata.
  - **T2b:** El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo de la próstata, pero no a ambos lóbulos.
  - **T2c:** El tumor es bilateral, afecta a ambos lóbulos de la próstata.
- **T3:** El tumor se extiende a través de la cápsula de la próstata.
  - **T3a:** El tumor atraviesa la cápsula prostática. Puede afectar a uno o ambos lóbulos.
  - **T3b:** El tumor invade una o ambas vesículas seminales.
- **T4:** El tumor invade las estructuras vecinas a la próstata distintas de las vesículas seminales. Puede estar afectados los esfínteres externos, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.
- **N:** Valora la extensión del tumor a las áreas ganglionares regionales.
  - **NX:** No se han evaluado los ganglios linfáticos regionales.
  - **N0:** No hay extensión del tumor a ganglios linfáticos regionales.
  - **N1:** El tumor se ha extendido a uno o más ganglios de la pelvis.
- **M:** Valora la presencia de metástasis a distancia.

- **M0:** No hay extensión del tumor más allá de los ganglios linfáticos regionales.
- **M1:** hay extensión del tumor más allá de los ganglios linfáticos regionales.
  - **M1a:** el tumor se ha extendido a ganglios linfáticos fuera de la pelvis.
  - **M1b:** el tumor se ha extendido afectando a algún hueso.
  - **M1c:** el tumor se ha extendido a otros órganos, con o sin extensión a huesos.

## **1.8 Histopatología**

La glándula prostática está formada por dos componentes, el estroma y el epitelio glandular. Estos componentes están delimitados por la cápsula prostática. El estroma rodea el epitelio y ambos tejidos interaccionan entre sí mediante la secreción de andrógenos, hormonas esteroideas, citoquinas y reguladores del crecimiento, diferenciación y homeostasis. El epitelio glandular está formado por glándulas ramificadas y sus conductos. Epitelio y estroma están separados por una membrana basal, una capa de tejido conjuntivo y una capa de glucosaminoglicanos, polisacáridos y glucolípidos que forman la matriz extracelular. Dicha matriz tiene una función conectora y de comunicación<sup>50,51</sup>.

El estroma está formado por músculo liso, colágeno y fibroblastos. También lo componen terminales nerviosos, vasos sanguíneos y células del sistema inmune.

El epitelio está formado por diferentes tipos celulares:

- Las células lumbinales secretoras. Son altas, con citoplasma pálido, las más abundantes en próstata normal y las más cercanas a la luz de la glándula. Son células diferenciadas que secretan antígeno específico prostático (PSA) y fosfatasa ácida prostática (PAP). También expresan altos niveles de receptores de andrógenos.
- Las células basales se sitúan por debajo de las células secretoras y neuroendocrinas. Tienen forma fusiforme o fibroblástica y se orientan de modo paralelo a la base de la membrana de las células secretoras. Pueden identificarse por su reacción histoquímica con anticuerpos específicos para citoqueratinas de alto peso molecular<sup>52</sup>. Este tipo celular está menos diferenciado que las células secretoras y están casi desprovistas de productos de secreción tales como antígeno específico prostático y fosfatasa ácida prostática, aunque expresan receptores de estrógenos.
- Las células neuroendocrinas localizadas entre las células secretoras se encuentran irregularmente distribuidas, tanto por los conductos como por los acinos. Se han descrito dos tipos de células neuroendocrinas<sup>53</sup>, las abiertas y las cerradas. Las células neuroendocrinas abiertas tienen una morfología que les permite estar en contacto con la luz de la glándula. Las células cerradas no están en contacto con la luz de la glándula. La mayoría de estas células endoparacrinas contienen serotonina aunque también pueden poseer calcitonina, katalcalcina, somatostatina, gonadotropina coriónica humana y hormona estimulante del tiroides. Además, son positivas para cromogranina A. Estas células expresan tanto el antígeno específico prostático como la fosfatasa ácida prostática. Derivan de las células de la cresta neural. Muy poco se conoce de su función, pero se especula que podrían jugar un papel muy importante en la regulación de la glándula prostática mediante liberación paracrina de péptidos que actúan sobre las células adyacentes<sup>54</sup>.



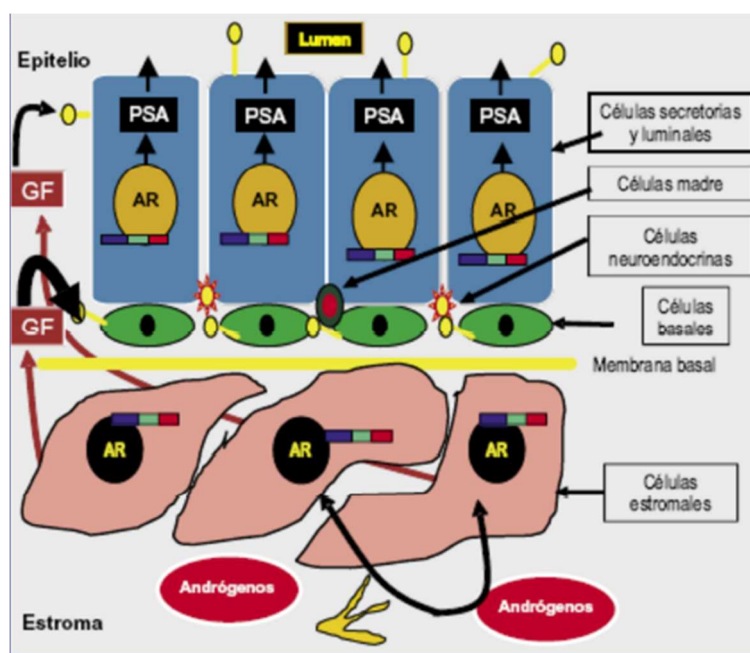


Figura 8. Distribución y relaciones entre epitelio y estroma, (AR: receptor androgénico; PSA: Antígeno específico prostático; GF: Factores de crecimiento). Tomado de Cansino <sup>55</sup>.

### 1.8.1 Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)

Se trata de una proliferación preneoplásica que suele darse en la zona periférica de la glándula prostática, conservando la estructura benigna de acinos y ductos. Se puede producir por daños repetidos en el epitelio, produciendo un exceso de proliferación al intentar ser reparados, lo que en ocasiones conduce a daños irreversibles en el genoma. Así, se produce un incremento de células epiteliales con características intermedias entre las basales y secretoras. Algunos de estos cambios son irreversibles, dando lugar en numerosas ocasiones al cáncer<sup>56</sup>.

Estudios recientes muestran que se incrementa la secreción de enzimas proteolíticas que degradan la membrana basal, facilitando la invasión del estroma y, en ocasiones, otros tejidos<sup>57</sup>. Se habla de PIN de bajo grado o bien de PIN de alto grado<sup>58</sup>. La similitud morfológica y molecular manifiesta el PIN de alto grado

como precursor de cáncer de próstata. Varios estudios informan de un 23 a un 43% de riesgo de este cáncer en las biopsias posteriores<sup>59</sup>. Sin embargo, no debemos olvidar que no es necesario que haya PIN para que surja un carcinoma.

### **1.8.2 Desarrollo del cáncer de próstata**

El 95% de los casos de cáncer de próstata corresponde a adenocarcinomas que se originan en las células secretoras de los acini y ductos prostáticos procedentes de las células basales. Topográficamente, su origen más común es en la zona periférica del epitelio glandular. El porcentaje minoritario restante de carcinomas de próstata corresponde a tumores de estirpe epitelial, como es el caso del carcinoma transicional primitivo, de estirpe estromal, tales como el rabdomiosarcoma o el leiomiomasarcoma. Otras veces se trata de una afectación por contigüidad de tumores primarios de otros órganos vecinos. Son excepcionales los casos de síndromes mieloproliferativos como los linfomas o la leucemia linfática crónica<sup>60</sup>.

La invasión estromal requiere la separación celular, la degradación de la membrana basal y la habilidad de las células para crecer en el medio estromal. La pérdida de la adhesión intercelular se relaciona con la expresión anormal de las moléculas de adhesión. Dichas moléculas son la E-caderina, que se expresa por las células prostáticas normales secretoras, y la N-caderina, que no se expresa en el tejido prostático normal<sup>61</sup>.

La pérdida de E-caderina juega un papel muy importante en la habilidad invasiva del cáncer de próstata. Esta pérdida de expresión se acompaña de una progresiva expresión de N-caderina, la cual hace evolucionar de un patrón uniforme a un patrón punteado, con estadios intermedios de expresión de ambas caderinas en la misma célula<sup>62</sup>. Estos cambios se correlacionan con la progresiva pérdida del patrón glandular. En el cáncer de próstata, la aparición progresiva de N-caderina en las membranas celulares trae consigo la transformación desde

células mesenquimales a células malignas, lo que favorece su adherencia a las células estromales y, por tanto, su capacidad invasiva. Se puede considerar a la E-caderina como la expresión de un gen supresor tumoral<sup>63</sup>.

Para poder proliferar, las células normales necesitan un anclaje a la membrana basal, pero las células cancerosas continúan su proliferación sin este anclaje. Esta independencia requiere un falso mensaje al núcleo, como que la célula está correctamente anclada cuando en realidad no lo está; dicho mensaje es enviado probablemente por las células malignas con la expresión de receptores de laminina y colágenos a través de la síntesis de los materiales de la membrana basal<sup>64</sup>.

### **1.8.3 Gradación histológica del cáncer de próstata**

El grado histológico se refiere al grado de anormalidad de las células cancerosas comparadas con las células normales. De todas las clasificaciones, la más empleada en la actualidad es el sistema Gleason <sup>65</sup>. Esta puntuación considera 5 grados o patrones de carcinoma prostático, básicamente por la capacidad de formación de glándulas y la delimitación del tumor, comparado con el tejido normal prostático adyacente (Fig. 9):

- Grado 1. Microglándulas uniformes de distribución compacta con buena delimitación tumoral. Es poco frecuente. No se debe diagnosticar en biopsias, nódulo circunscrito o microacinos redondeados.
- Grado 2. Glándulas algo irregulares, más separadas y con peor delimitación tumoral.
- Grado 3. Mayor variación en el tamaño de las glándulas con mala delimitación tumoral, admitiendo patrones de crecimiento papilar y cribiforme.

- Grado 4. Glándulas fusionadas en masas de contornos infiltrantes. Hay una variante de células claras o de patrón hipernefroide.
- Grado 5. Forma poco diferenciada con poca o nula tendencia a formar glándulas (patrón sólido), a veces organizando masas con necrosis central.

El grado de Gleason viene dado por la suma de los dos tipos predominantes en cada caso. La puntuación de Gleason que corresponde a los casos bien diferenciados es Gleason 2-6; a los moderadamente diferenciados es Gleason 7, y a los pobremente diferenciados es Gleason 8-10.

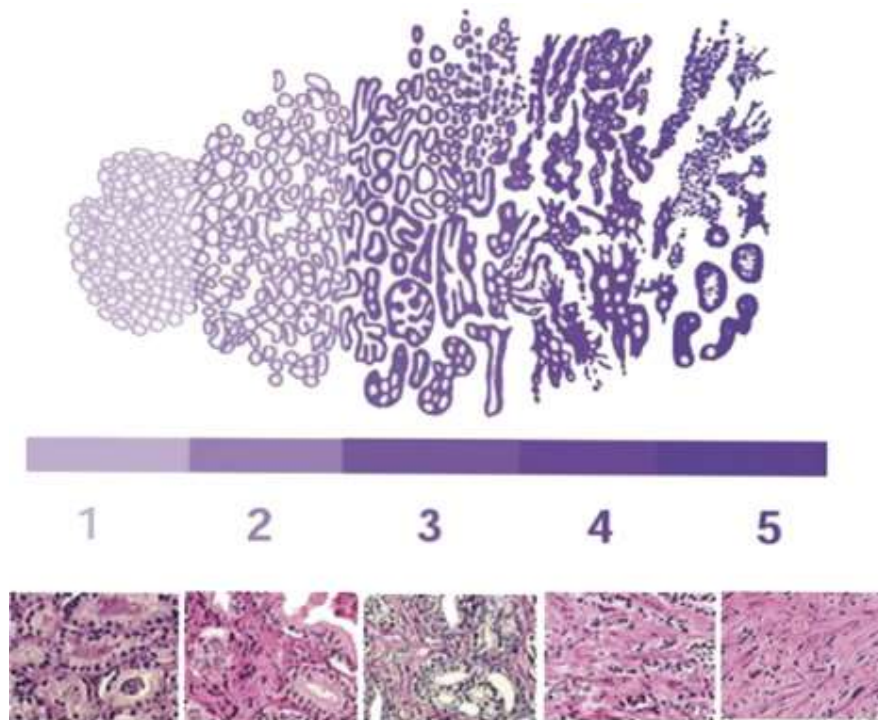


Figura 9. Esquema de sistema de gradación de Gleason. Tomado de Harnden<sup>66</sup>.

## 1.9 Factores pronóstico y grupos de riesgo

El pronóstico es multifactorial y depende del estadio tumoral, del grado de Gleason y de los niveles de PSA. La combinación de dichos factores pronóstico permite elaborar una estratificación de los pacientes en grupos de riesgo. Estos grupos de riesgo informan de la probabilidad que existe de controlar el tumor y, por tanto, del tratamiento que es necesario administrar. Son empleados en el diseño de todos los ensayos clínicos en cáncer de próstata y resultan fundamentales en el análisis comparativo de las nuevas modalidades de tratamiento.

Con frecuencia, también se emplean otros factores pronóstico diferentes a estos que sirven para terminar de incluir a los pacientes dentro de un grupo de riesgo. Estos son otros factores pronóstico:

- Número de cilindros de biopsia afectos. La biopsia se realiza de manera rutinaria obteniendo seis cilindros por lóbulo prostático. A más afectación de cilindros, mayor carga de enfermedad, por lo tanto, peor pronóstico<sup>67</sup>.
- Tiempo de duplicación de PSA y densidad de PSA. El primero es el tiempo en que el PSA total tarda en alcanzar el doble del valor tomado como referencia. El segundo, es el PSA total dividido entre el volumen de la próstata. Se ha demostrado que son de gran utilidad en la estimación del riesgo de cáncer de próstata en pacientes con PSA ligeramente elevado y biopsias negativas para tumor<sup>68</sup>.

Existen diferentes clasificaciones de grupos de riesgo empleadas para predecir la probabilidad de fallo bioquímico tras un tratamiento con intención curativa. A continuación se detallan las dos más empleadas:

► Los grupos de riesgo para enfermedad clínicamente localizada de la clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versión 3.2016<sup>69</sup>. Se distinguen estos grupos:

- Muy bajo riesgo: T1c. Grado de Gleason  $\leq 6$  y PSA  $< 10$  ng/mL. Además, debe haber menos de tres cilindros positivos en la biopsia con una afectación  $\leq 50\%$  en cada uno de ellos. La densidad de PSA debe ser  $< 0,15$  ng/ml/g.
- Riesgo bajo: T1-T2a, grado de Gleason  $\leq 6$  y PSA  $< 10$  ng/mL.
- Riesgo intermedio: 2b-T2c, grado de Gleason 7 o PSA entre 10-20 ng/mL.
- Riesgo alto: T3a, grado de Gleason entre 8-10 o PSA  $> 20$  ng/mL
- Riesgo muy alto: T3b-T4, patrón primario de Gleason 5 o más de cuatro cilindros con un grado de Gleason entre 8-10.

► Los grupos de riesgo establecidos por D'Amico <sup>70</sup> para la enfermedad localizada. Esta clasificación sólo incorpora tres factores pronóstico:

- Riesgo bajo: T1-T2a, grado de Gleason  $\leq 6$  y PSA  $< 10$  ng/mL.
- Riesgo intermedio: T2b, grado de Gleason 7 o PSA entre 10-20 ng/mL.
- Riesgo alto: T3c o superior, grado de Gleason entre 8-10 o PSA  $> 20$  ng/mL

En el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Caste-

llón los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado son clasificados según los grupos establecidos en el protocolo de tratamiento.

Esta clasificación, aunque está basada en la de D'Amico, presenta respecto a ella algunas variaciones en la consideración de la afectación local:

- Riesgo bajo: T1-T2b, grado de Gleason  $\leq 6$  y PSA  $< 10$  ng/mL.
- Riesgo intermedio: T1-T2c, grado de Gleason 7 o PSA entre 10-20 ng/mL.
- Riesgo alto: T3c o superior, grado de Gleason entre 8-10 o PSA  $> 20$  ng/mL

En el grupo de pacientes de bajo riesgo, la radioterapia externa exclusiva es una opción válida. Si se opta por esta técnica, se prescriben 76 Gy a la próstata.

En los pacientes de riesgo intermedio, si se opta por la radioterapia externa exclusiva, se prescriben 56 Gy a vesículas seminales y 76 Gy a próstata.

En el grupo de pacientes de riesgo alto, se prescriben 56 Gy a vesículas seminales seguido y 76 Gy a próstata. Si se trata de un estadio T3b, se prescriben 70Gy a vesículas seminales y 76 Gy a próstata.

En los pacientes de riesgo intermedio y alto, se añade hormonoterapia con análogos de la LHRH a la radioterapia. En los casos de riesgo intermedio, la hormonoterapia tiene una duración de seis meses y en los casos de riesgo alto tiene una duración de dos años.

Los pacientes sólo reciben radioterapia a nivel pélvico cuando hay evidencia de la extensión de la enfermedad a los ganglios de la pelvis.

## 1.10 Hormonoterapia

Al principio de la década de los años 70, el descubrimiento de los análogos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en el tratamiento del carcinoma avanzado de próstata representa una modificación trascendental en la manipulación hormonal con intención terapéutica. Esto se debe a que posibilita la castración química<sup>71</sup>.

Su administración prolongada, con la adecuada dosificación, se acompaña de una modificación en la regulación de los receptores a nivel hipofisario. Se acompaña también de una pérdida de la secreción normal de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) con un efecto paralelo sobre la secreción testicular androgénica.

En el caso del cáncer de próstata de riesgo alto, el uso de hormonoterapia en combinación con radioterapia externa se considera el tratamiento estándar. Esto se apoya en los resultados de tres grandes estudios:

- El ensayo 86-10<sup>72</sup> del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). En él se analizaron 471 hombres con tumores T2-T4, que fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia con o sin hormonoterapia. Se iniciaba dos meses antes de la radioterapia y se continuaba hasta completar 4 meses. Con una mediana de seguimiento de 12,5 años, la hormonoterapia disminuyó significativamente a los 10 años la mortalidad específica de la enfermedad, las metástasis a distancia, y las tasas de fracaso bioquímico. La tasa de supervivencia global a los 10 años se incrementó, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

- El ensayo 22863<sup>73</sup> de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). En él se analizaron 415 hombres con cáncer de



próstata de alto riesgo, que fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia sola o con tres años de hormonoterapia. Con una mediana de seguimiento de nueve años, la supervivencia libre de enfermedad a 10 años se mejoró significativamente con la adición de hormonoterapia en comparación con la radioterapia sola. Del mismo modo, la supervivencia global a los 10 años era mejor con el tratamiento combinado y la mortalidad por cáncer de próstata se redujo.

- El ensayo 85-31 de la RTOG<sup>74</sup>. En él se analizaron 977 hombres con cáncer de próstata pT3 o cT3 con o sin afectación ganglionar regional, que fueron asignados al azar a recibir hormonoterapia adyuvante a largo plazo o radioterapia. La adición de hormonoterapia redujo significativamente las tasas de fracaso local y metástasis a distancia. Se aumentó la tasa de supervivencia absoluta de 10 años y se redujo la tasa de mortalidad específica de la enfermedad. El análisis de subgrupos sugirió que la hormonoterapia benefició preferentemente a hombres con puntuaciones de Gleason más altas. Los resultados no mejoraron en los pacientes con una puntuación de Gleason de 2 a 6.

El beneficio de la combinación de radioterapia con hormonoterapia puede estar limitado a los pacientes con mínima o ninguna comorbilidad y puede aumentar el riesgo de muerte en pacientes con comorbilidad moderada o grave. En el ensayo de D'Amico<sup>75</sup>, con 206 hombres con cáncer de próstata de riesgo desfavorable, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia con o sin hormonoterapia durante seis meses. Con una mediana de seguimiento de 16,6 años, el brazo de radioterapia más hormonoterapia se asoció con una mejor supervivencia global que la radioterapia sola para los 157 hombres, con nula o mínima comorbilidad. Por el contrario, para los 49 hombres con comorbilidad moderada o grave, la radioterapia más hormonoterapia se asoció con una peor supervivencia global.

Los beneficios de la hormonoterapia parecen ser mayores que los riesgos en la mayoría de los pacientes, pero los riesgos potenciales deben ser considerados para las personas con comorbilidad moderada o grave.

El empleo de la hormonoterapia durante 24 meses se debe a los resultados del ensayo 92-02<sup>76</sup> de la RTOG. Durante cuatro meses, 1554 hombres con cáncer de próstata T2c-T4 recibieron hormonoterapia con una dosis de 65 a 70 Gy. Después, fueron asignados al azar a recibir hormonoterapia adicional hasta completar 24 meses o ninguna otra terapia. En el último seguimiento, la hormonoterapia con duración de 24 meses en comparación con la hormonoterapia durante 4 meses, reduce significativamente las tasas a 10 años de fallo bioquímico, de recidiva local y de metástasis a distancia. Del mismo modo, la hormonoterapia a largo plazo mejoró significativamente a los 10 años las tasas de supervivencia libre de enfermedad y específicos de la enfermedad. En un análisis post-aleatorización, la supervivencia global a 10 años se incrementó significativamente con la hormonoterapia a largo plazo en el subgrupo de hombres con una puntuación de Gleason de 8 a 10. Se han observado beneficios similares en el estudio DART01 / 05 GICOR<sup>77</sup>, en el que se utilizó una dosis más alta de radiación al exigir un mínimo de 76 Gy.

En los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, la evidencia científica disponible es más limitada. El tratamiento recomendado actualmente es combinar la radioterapia con la hormonoterapia, con una duración de cuatro a seis meses<sup>78</sup>.

Dos grandes ensayos aleatorios apoyan esta recomendación:

- El ensayo de Nabid<sup>79</sup> incluyó 600 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio. Fueron asignados aleatoriamente a uno de estos tres grupos de tratamiento:

- Radioterapia con una dosis de 70 Gy más hormonoterapia durante seis meses.
- Radioterapia con una dosis de 76 Gy más hormonoterapia durante seis meses.
- Sólo radioterapia con una dosis de 76 Gy.

Los resultados preliminares, con una mediana de seguimiento de 6,8 años, muestran que la tasa de fracaso bioquímico a los cinco y a los diez años es significativamente menor en los grupos tratados con hormonoterapia. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco y a los diez años es significativamente mayor en los grupos tratados con hormonoterapia. No hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a los cinco y diez años.

- El ensayo 22991 de la EORTC<sup>80</sup> incluyó 819 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de riesgo intermedio, el 75%, y riesgo alto, el 25%. Fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia con o sin hormonoterapia durante seis meses. La dosis fue de 70, 74 o 78 Gy y se estableció una de ellas según criterio del centro de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 7,2 años, la supervivencia libre de recidiva bioquímica mejoró significativamente con el uso de hormonoterapia. Del mismo modo, la supervivencia libre de progresión clínica mejoró significativamente con el uso de seis meses de hormonoterapia.

## 1.11 Tratamiento del cáncer de próstata. Evolución y estado actual de la radioterapia externa

El tratamiento loco-regional del cáncer de próstata comprende distintas opciones de tratamiento, en función de las características del paciente. Las opciones más empleadas son la prostatectomía radical y la radioterapia<sup>81</sup>. Esta última puede administrarse mediante radioterapia externa o braquiterapia. En la actualidad, no existe evidencia científica que apoye la superioridad de uno u otro tipo de tratamiento en términos de control bioquímico, pero estas diferencias sí que existen en relación al tipo de efectos secundarios<sup>82</sup>.

El aumento de la dosis administrada con radioterapia hasta alcanzar valores de 76-80 Gy a ritmo convencional de 2 Gy por fracción y 1 fracción diaria, 5 días a la semana, ha supuesto un aumento de los valores del intervalo libre de recidiva bioquímica y del control local del cáncer de próstata<sup>83,84</sup>. En la actualidad, la dosis considerada adecuada para el cáncer prostático de riesgo bajo oscila entre 74 y 78 Gy<sup>85</sup> y, para el riesgo intermedio y alto,  $\geq 76$  Gy<sup>86,87,88</sup>.

La aparición de la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) ha permitido administrar con seguridad dosis más elevadas. Es una técnica que utiliza fluencias de radiación inhomogéneas, modulando el haz mediante un colimador multiláminas, mientras el brazo del acelerador se detiene en distintas angulaciones o posiciones. Esto posibilita una conformación superior, especialmente para formas cóncavas o complejas. La IMRT en el tratamiento del cáncer de próstata, comparada con la radioterapia convencional conformada 3D, ha demostrado sus beneficios en la disminución de la dosis y el volumen irradiado del recto y la vejiga<sup>89</sup>, lo que ha llevado a que dicha técnica sea elegida como el tratamiento más estandarizado en la actualidad.

La última evolución técnica de la IMRT ha sido la Arcoterapia Volumétrica (VMAT). En ella, el brazo del acelerador no para en ningún momento, desde una

posición inicial a otra final, lo que permite irradiar de forma continua a lo largo del arco. La VMAT ha demostrado que se puede reducir el tiempo de un tratamiento de cáncer de próstata alrededor de un 55%. Además, mantiene la calidad dosimétrica y permite una mejor preservación del recto, a la vez que aporta una mejora en la eficiencia de la técnica<sup>90</sup>.

Como complemento a los avances que han permitido el aumento de la dosis, se han desarrollado otras técnicas que pretenden mejorar la precisión de la radioterapia externa. Así, la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) consiste en la adquisición frecuente de imágenes durante el tratamiento, con el fin de mejorar la precisión y exactitud de este. Incorpora el uso de cualquier método de control del tratamiento mediante la imagen y se puede ejercer una supervisión continua. Esto permite reducir los márgenes asignados al PTV, en función de la precisión de las imágenes de control empleadas.

La mejor opción de IGRT actualmente disponible es la utilización de los propios aceleradores lineales que estén equipados con un dispositivo de tomografía computarizada con haz cónico de kilovoltaje (kvCBCT). Así se consigue mayor calidad de imagen frente a los dispositivos de megavoltaje. El empleo de las imágenes de kvCBCT resultantes en el posicionamiento previo a cada sesión de tratamiento ha demostrado que es posible reducir los errores sistemáticos y aleatorios del proceso radioterápico, a la vez que se consigue reducir la toxicidad<sup>91</sup>.

La importancia del control de las variaciones anatómicas con IGRT queda demostrada por trabajos que han relacionado un aumento del riesgo de recidiva bioquímica o local con diferencias que se observan en el contenido del recto entre el día de la TAC de planificación y el resto de días de tratamiento<sup>92</sup>. Durante ese periodo de tiempo no existe una reproducción fiel de las condiciones de la TAC de planificación, sobre la que se ha calculado el tratamiento. De ahí la conveniencia de una supervisión continua que permita verificar la estabilidad del volumen de los órganos vecinos, según se ha demostrado en varios estudios<sup>93,94</sup>. En dichos estudios, se ha comprobado que, al reproducir un llenado estable del recto, se re-

ducía la toxicidad. Este llenado estable se consigue con dietas pobres en residuos con laxantes, en tanto que para la vejiga se consigue con una ingesta hídrica idéntica a la de la TAC tras el vaciado vesical. Dichas maniobras se ejecutan durante todo el tratamiento.

## **1.12 Definición de volúmenes de tratamiento. Prescripción y evaluación del tratamiento con Radioterapia externa**

### **1.12.1 Volúmenes de tratamiento**

La International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) es un organismo que se concibió en 1925. Se encarga de desarrollar guías para prescripción, registro e informe de dosis en radioterapia. Concretamente, da recomendaciones sobre la delineación del tumor y de los tejidos sanos, sobre los márgenes, a la vez que informa sobre la dosis, la prescripción y el registro.

Según la normativa internacional de la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU-83) <sup>95</sup>, se debe proceder de manera idéntica para todos los pacientes en el contorno de todos los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV y PTV), así como de los órganos de riesgo (OAR). Entendiendo que:

- El GTV (gross tumor volume) es el volumen tumoral macroscópico, ya sea por exploración física o por pruebas de imagen. En el adenocarcinoma de próstata no se suele visualizar, a no ser que se utilice una RMM. Por tanto, utilizando la TAC de simulación, el GTV no se suele contornear de forma separada sino que la estructura contorneada es el CTV.

- El CTV (clinical target volume) es el GTV + la enfermedad microscópica. Viene determinado por los factores de riesgo del paciente y el grupo de riesgo en el que lo incluyamos.

- El ITV (internal target volume) es el CTV + un margen interno producido por los movimientos del propio órgano. Dichos movimientos son debidos a la modificación del volumen rectal y vesical.

- El SM (set up margin) se define como el margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.

- El PTV (planning target volume) proporciona un margen alrededor del CTV para compensar las incertidumbres inter e intrafracción. Estas incertidumbres son debidas a las variaciones en el posicionamiento diario y a los movimientos de los órganos internos (PTV: ITV+SM).

- El overlap es el área en la que se produce una superposición de cualquier PTV con el recto.

- El recto, definida su extensión desde la flexura recto-sigmoidea hasta el primer corte de la TAC por encima del borde anal.

- La vejiga, definida su extensión como el total de su circunferencia.

- Las cabezas femorales, definida su extensión a la cabeza femoral y al cuello anatómico del fémur hasta el trocánter menor.

### **1.12.2 Prescripción y evaluación del tratamiento con radioterapia externa**

La ICRU establece 3 niveles de complejidad para la prescripción y elaboración de informes de tratamiento:

- Nivel 1: Conceptos mínimos para prescribir y registrar que el tratamiento

se realiza de modo seguro y eficaz. Se emplea en la radioterapia de dos dimensiones.

- Nivel 2: Prescripción e informe para técnicas estándar. Se emplea en radioterapia conformada 3D con dosimetría informática y control de calidad.

- Nivel 3: Informes para técnicas y conceptos complejos y en desarrollo. Los requerimientos pueden variar según los casos y no están claramente establecidos. La calidad de la planificación se evalúa en función de una serie de objetivos físicos y biológicos.

Los histogramas dosis volumen (HDV) son una representación en la cual se evalúa la dosis recibida por el volumen de una estructura concreta, ya sea un PTV, un CTV o un órgano de riesgo. El más empleado es el de dosis acumuladas. El porcentaje de volumen se representa en el eje de ordenadas y la dosis en el de abscisas. Los HDV se emplean para analizar que la cobertura del PTV y el CTV es adecuada y que se respetan las dosis limitantes establecidas para los órganos de riesgo.

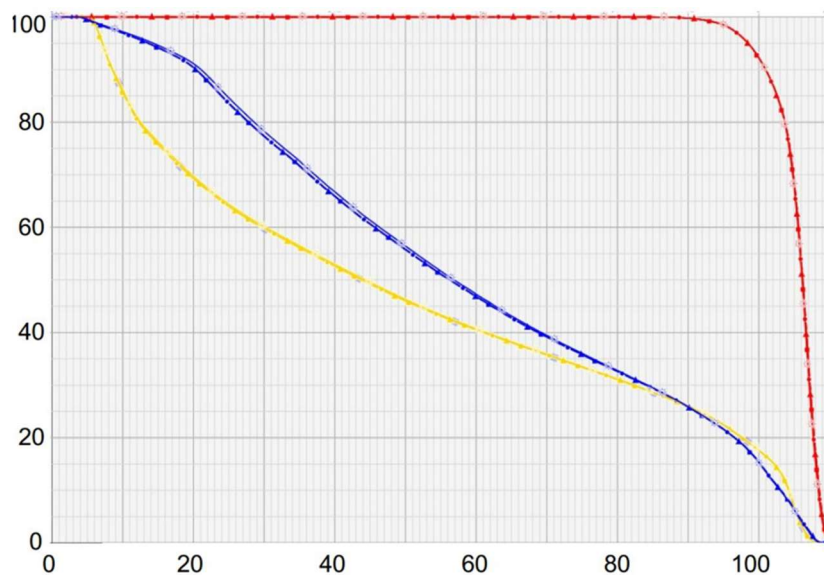


Figura 10. Histograma dosis volumen del Complejo Hospitalario Provincial de Castellón.

Volumen en eje y. Dosis en eje x.



Para determinar las dosis limitantes empleadas para los órganos de riesgo, se debe recurrir al informe de análisis cuantitativo de los efectos de la radiación sobre los tejidos sanos en la práctica clínica (QUANTEC)<sup>96</sup>. En la actualidad, se considera como referencia para establecer las dosis limitantes a los órganos de riesgo.

En su último informe, la ICRU<sup>82</sup>, destaca la importancia de los histogramas dosis volumen (HDV) en la correcta evaluación de la distribución de la dosis absorbida en las técnicas de radioterapia conformada 3D. En especial, en las técnicas de IMRT. No obstante, deja claro que en el caso de la Intensidad Modulada una evaluación basada exclusivamente en el HDV es insuficiente.

Para alcanzar el nivel 3 de prescripción, se ha recomendado complementar con nuevos parámetros físicos y biológicos la evaluación de la dosimetría:

- D98% PTV: representa aquella dosis que recibe, al menos, el 98% del PTV. Sustituye a la dosis mínima absorbida
- D2% PTV: dosis que recibe exclusivamente el 2 % del PTV. Sustituye a la dosis máxima absorbida
- D98% CTV: representa aquella dosis que recibe, al menos, el 98% del CTV.
- D2% CTV: representa aquella dosis que recibe exclusivamente el 2% del CTV.
- Índice de homogeneidad: muestra lo homogénea que es la distribución de la dosis de prescripción en el PTV.
- Índice de conformidad: muestra el grado en que la región de dosis altas se conforman al PTV
- TCP: probabilidad de control tumoral
- NTCP: probabilidad de complicaciones en el tejido normal

## 1.13 Radiobiología del cáncer de próstata

El cociente  $\alpha/\beta$  es un valor muy utilizado en radiobiología, ya que puede calcularse experimentalmente y permite predecir la respuesta celular de los tejidos a la radiación. Así, es posible clasificar las células del organismo en:

- Aquellas con  $\alpha/\beta$  alto, que corresponden a las que tienen una velocidad de recambio elevada y escasa capacidad de reparación.
- Aquellas con  $\alpha/\beta$  bajo, que corresponden a las células más diferenciadas, de recambio lento. Estas toleran mejor la irradiación mediante fracciones con dosis bajas, debido a una notable capacidad para reparar el daño subletal.

La dosis biológica efectiva (BED) es un término basado en la supervivencia celular de los tejidos irradiados según el modelo linear cuadrático propuesto por Fowler en 1989<sup>97</sup>. Este modelo permite estimar de forma cuantitativa el efecto biológico de cualquier tratamiento con radioterapia, teniendo en cuenta los cambios en dosis por fracción o tasa de dosis, dosis total y duración del tratamiento. Su principal ventaja radica en que posibilita comparar diferentes esquemas de radioterapia y diseñar de forma más eficiente ensayos clínicos.

En la década de los 90, surgió un debate en torno al cociente  $\alpha/\beta$  del cáncer de próstata con un estudio que comparó los resultados de control tumoral y de toxicidad tras la aplicación de radioterapia externa y braquiterapia de baja tasa. Catalogó a la próstata y a los tejidos sanos que la rodean, recto y vejiga, como de respuesta tardía<sup>98</sup>. Ello supone que el cáncer de próstata presenta una velocidad lenta de recambio celular y que su respuesta depende de la dosis administrada por fracción, pues las células tumorales toleran mejor las dosis bajas.

Varios estudios han concluido que el valor del  $\alpha/\beta$  para la próstata es 1,5 Gy<sup>99,100,101</sup>, para el recto 3 Gy y para la vejiga 6 Gy<sup>102,103,104</sup>. Dichos estudios constatan que la respuesta a la radiación del recto y la vejiga no sería tan lenta como la de la próstata, al contrario de lo que ocurre con la práctica totalidad de los tumores malignos.

## **1.14 Radioterapia hipofraccionada del cáncer de próstata**

Los valores de dosis total con radioterapia externa a ritmo convencional aceptados como estándar son de 76-80 Gy, lo que supone una BED= 180-200 Gy considerando un  $\alpha/\beta$  de la próstata de 1,5 Gy. Es posible alcanzar BED mayores con otras técnicas como los esquemas hipofraccionados, pues se aumenta la dosis por fracción y disminuye la dosis total prescrita. La conclusión de un meta-análisis publicado en 2015<sup>105</sup> estableció que un aumento de la BED hasta 200 Gy estaba asociado con el aumento del control local del cáncer de próstata. En cambio, cifras de BED superiores a 200 Gy no mostraban un beneficio clínico adicional.

En consecuencia, si se emplea un esquema hipofraccionado, debería existir un aumento del control tumoral sin observarse cambios importantes en la toxicidad aguda y tampoco en la toxicidad tardía<sup>106</sup>. Esta mejora clínica supondría para los pacientes un menor número de desplazamientos hasta las unidades de tratamiento e implicaría también para los servicios de Oncología Radioterápica una mejor gestión de la carga asistencial.

A este respecto, entre 2012 y 2013, se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados sobre radioterapia hipofraccionada en el cáncer de próstata. Son los únicos que en el brazo control con esquema a ritmo normal han utilizado dosis óptimas (76 y 80 Gy)<sup>107,108</sup>. En ambos estudios, con un seguimiento medio de 70

meses, los esquemas hipofraccionados (2,7 Gy x 26 días,  $BED_{1,5} = 196,56$  Gy y 3,1 Gy x 20 días.  $BED_{1,5} = 189,72$  Gy ) son, al menos, igual de efectivos que los convencionales. En los pacientes de alto riesgo con PSA basal  $\leq 20$  ng/ml, y en el brazo de mayor dosis por fracción, se observó una mejoría significativa tanto del intervalo libre de recidiva bioquímica como de recaída local y a distancia. Entre el grupo control tratado a ritmo normal y el grupo tratado con un esquema hipofraccionado, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad.

El grupo de la Universidad de Wisconsin sentó las bases de los esquemas de hipofraccionamiento que se deberían ir evaluando. Para ello, propusieron acortar su duración de forma progresiva, para encontrar ese punto de equilibrio entre el aumento de la dosis y el no incremento de toxicidad<sup>109</sup>. Los esquemas hipofraccionados se obtuvieron mediante el modelo lineal cuadrático haciendo que la BED que recibía el recto fuera la misma que en un tratamiento estándar de 78 Gy a ritmo normal. Los modelos propuestos por Fowler<sup>63</sup> han sido probados en distintos ensayos<sup>110, 111, 112</sup>. Ha sido Arcangeli el único que ha mostrado un beneficio significativo en un grupo de pacientes, al emplear más dosis por fracción y menor duración de tratamiento<sup>26</sup>.

## **1.15 Variaciones anatómicas durante el tratamiento con radioterapia externa hipofraccionada del cáncer de próstata**

Con el uso de tratamientos hipofraccionados, el movimiento y la variabilidad entre fracciones adquieren mayor importancia cuanto menor sea su duración, pues cada fracción supone un porcentaje mayor de la dosis total. Cada variación del tratamiento administrado respecto al planificado supone un aumento de la probabilidad de que sea fallido<sup>113</sup>.

Además, dada la movilidad y los cambios de forma y volumen de la próstata, del recto y de la vejiga, es esencial su localización diaria. Sólo la IGRT con kvCBCT permite obtener una adecuada cobertura y conocer a la vez la ubicación diaria de los mismos. Por ello, la adquisición de imágenes kvCBCT previas a cada sesión se considera el tratamiento estándar en la actualidad<sup>114</sup>.

En el estudio de Gunnlaugsson y col.<sup>115</sup>, mediante la realización de RM secuenciales, se objetivan los cambios en el volumen prostático a lo largo del tratamiento con hipofraccionamiento extremo de 7 x 6,1 Gy. A mitad del tratamiento, se observa un aumento del volumen medio prostático del 14% en dirección craneo-caudal y antero-posterior respecto al inicial, aumento que se reduce al 9% al final del tratamiento.

También ha sido medida y demostrada la movilidad del recto<sup>116</sup>. El mayor desplazamiento se produce hacia su zona anterior, con un desplazamiento medio de 5,83 mm, que puede alcanzar 1cm a nivel del recto superior. El desplazamiento posterior medio es 4,33 mm y alcanza los 7 mm en recto medio. Si se producen desplazamientos de esta magnitud durante el tratamiento, especialmente en tratamientos hipofraccionados, la IGRT no es suficiente para asegurar que la dosimetría total planificada es realmente la administrada.

## **1.16 Evaluación del estado nutricional en los pacientes con cáncer**

El estado nutricional de una persona es el resultado de la interrelación entre el aporte nutricional que recibe y sus demandas nutritivas. Estas demandas son necesarias para permitir la utilización de nutrientes, mantener las reservas y compensar las pérdidas.

Los tratamientos que los pacientes van a recibir por un cáncer con quimioterapia, radioterapia, cirugía u otros pueden ocasionar trastornos nutricionales. Por ello, es imprescindible el reconocimiento de aquellos pacientes que puedan sufrir desnutrición o estén en riesgo de sufrirla<sup>117</sup>.

Los parámetros antropométricos y bioquímicos se utilizan de forma habitual para la valoración del estado nutricional de los pacientes<sup>118</sup>.

Los parámetros antropométricos más empleados son:

- El peso y la talla son las medidas menos costosas y sencillas de obtener, por lo que constituyen un buen método de valoración nutricional. Permiten rapidez, precisión, son fácilmente reproducibles y tienen buena relación coste-efectividad. En cualquier tratamiento oncológico, es útil hacer referencia al cambio de peso que se produce con respecto al habitual y su evolución en el tiempo<sup>119</sup>.

Una pérdida involuntaria de peso superior al 10 % con respecto al habitual se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones por desnutrición. Especialmente si esta ocurre en un tiempo inferior a seis meses<sup>120</sup>.

- El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida que relaciona el peso con la talla y se define por la siguiente ecuación:  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2$ .

Los parámetros bioquímicos más empleados son:

- La prealbúmina es una proteína que tiene una vida media de 2 días. Ante una demanda repentina de proteínas por traumatismos o infecciones, su valor plasmático disminuye rápidamente. Esta disminución va acompañada de complicaciones hasta en un 40 % de los casos. No obstante, se considera el mejor parámetro para la valoración del estado nutricional en enfermos y el mejor marcador de cambios nutricionales agudos<sup>121</sup>.

- La albúmina es una proteína que tiene una vida media de 18 días, por lo que constituye un mal monitor de cambios nutricionales agudos. Cualquier modificación de la volemia, determinados estados patológicos como la insuficiencia hepática y cualquier agresión al organismo pueden producir una disminución de sus valores plasmáticos. Sin embargo, los niveles de albúmina, junto con otros métodos de cribado, son el mejor índice de laboratorio en la evaluación nutricional inicial de los pacientes. Tiene un alto valor predictivo positivo para prever complicaciones asociadas a la desnutrición<sup>122</sup>.

## **1.17 Evolución y estado actual de la radioterapia adaptativa en el cáncer de próstata**

La radioterapia adaptativa guiada por imagen (IGART) tiene su origen en la propuesta de Di Yan y colaboradores<sup>123</sup>. En esta técnica, se emplean como base las imágenes de verificación diarias obtenidas con IGRT para determinar así las variaciones anatómicas específicas de cada paciente. En función de las mismas, se valora si el plan de tratamiento inicial debe ser modificado. Para la puesta en marcha de su aplicación clínica, estos autores proponen cuatro fases<sup>124</sup>:

- 1ª. Cálculo de dosis administrada
- 2ª. Detección y análisis de variaciones del tratamiento planificado
- 3ª. Decisión sobre si se debe adaptar o no el plan, de ahí el nombre de la técnica.
- 4ª. Ejecución de las modificaciones del tratamiento planificado.

La principal limitación de esta técnica radica en que sólo se realizan estimaciones de las dosis administradas para el total del tratamiento. Hasta muy recientemente, no existía la posibilidad de hacer una estimación parcial de las dosis acumuladas hasta una fracción determinada. La solución técnica a esta limitación ha venido dada por el registro deformable de imágenes (RDI), que permite relacionar la imagen de la TAC de planificación y las imágenes de verificación con kVCBCT obtenidas durante el tratamiento. Mediante esta relación, se pueden proyectar las estructuras contorneadas en la imagen de la TAC sobre las imágenes de los kVCBCT y trasladar las dosis de la primera a los segundos, y viceversa. Este método ya ha sido validado por el Servicio de Radiofísica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (CHPC) en pacientes que reciben radioterapia por un cáncer del área de cabeza y cuello<sup>125</sup>.

El RDI permite un cálculo de las dosis acumuladas administradas sobre el tumor y los órganos de riesgo<sup>126</sup>, algo que técnicamente no era posible hasta ahora. Esto posibilita el análisis de las variaciones de las dosis administradas respecto a las planificadas. En consecuencia, permite decidir si el tratamiento planificado se debe adaptar cuando estas variaciones puedan tener una implicación clínica.

Fowler<sup>63</sup> propone investigar, entre otros, el siguiente esquema de tratamiento: administrar un total de 57,3 Gy en 15 días a un ritmo de 382 cGy por sesión, lo que supondría una  $BED_{1,5} = 203,18$  Gy, valor considerado como de máximo rendimiento para el control bioquímico en el tratamiento del cáncer de próstata<sup>23</sup>. Al utilizar tratamientos hipofraccionados de esta magnitud, el conocimiento preciso de las variaciones de volumen del tumor y órganos sanos, su localización y la precisión de las dosis administradas se convierten en datos esenciales para el éxito del tratamiento. Cada fracción supone un alto porcentaje de la dosis total planificada.

La mejora que supone la técnica IGART en el conocimiento de las dosis realmente administradas en los tratamientos de cabeza y cuello ya ha quedado demostrada en trabajos como el de Hou<sup>127</sup>. Este autor constata que hay una disminución



del volumen de las glándulas parótidas al finalizar el tratamiento, que supone un desplazamiento medial de 3,1 mm y está relacionado con la pérdida de peso en los pacientes<sup>128</sup>. Esta técnica permite observar una gran reducción en la dosis-volumen para todos los órganos críticos. Según Di Yan, las máximas reducciones en dosis-volumen oscilan entre un 15% para la mandíbula y un 28% para la parótida derecha<sup>129</sup>.

Hay menos experiencia para el tratamiento del cáncer de próstata con la técnica IGART, aunque ya existen trabajos que muestran las ventajas de su utilización en la mejora del control tumoral y la preservación del tejido sano<sup>123</sup>.

El presente estudio se sitúa en el desarrollo de la técnica IGART aplicada al cáncer de próstata.



## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1 Justificación del estudio

El aumento de la dosis administrada con radioterapia hasta alcanzar valores de 76-80 Gy ha supuesto un aumento de los valores del intervalo libre de recidiva bioquímica y del control local del cáncer de próstata<sup>81,82</sup>.

La seguridad en esta intensificación de la dosis ha sido posible gracias al desarrollo tecnológico que se ha producido en estos últimos años. Este avance tecnológico ha culminado con la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT)<sup>87</sup> y su posterior evolución a la técnica de arcoterapia volumétrica (VMAT)<sup>88</sup>. Ahora bien, el aumento de la dosis administrada no es aceptable si viene acompañado de un incremento en la toxicidad.

La evolución de las técnicas de radioterapia guiada por la imagen (IGRT) ha hecho posible la reducción de márgenes en la elaboración del PTV y una mayor precisión de los tratamientos. En la actualidad, la adquisición de imágenes kVCBCT previas a cada sesión se considera la técnica estándar en el control con IGRT<sup>112</sup>.

El empleo de esquemas hipofraccionados de radioterapia ha demostrado que, al menos, son tan efectivos como los tratamientos a ritmo convencional<sup>108,109,110</sup>. Esto es debido a las características de la respuesta a la radiación de la próstata y los órganos vecinos. La variación entre fracciones de estos órganos adquiere aún

mayor importancia en el uso de tratamientos hipofraccionados, pues cada fracción de tratamiento contribuye en mayor porcentaje a la dosis total planificada.

El aumento del riesgo de recidiva bioquímica o local puede estar relacionado con diferencias que se observan en el contenido del recto entre el día de la TAC de planificación y el resto de días de tratamiento<sup>90</sup>. Este fallo del tratamiento puede deberse a que durante ese periodo de tiempo no existe una reproducción fiel de las condiciones de la TAC de planificación sobre la que se había calculado. De ahí la importancia que tiene el control con IGRT de las variaciones anatómicas que se producen durante el tratamiento<sup>91,92</sup>.

El control con IGRT no siempre permite reproducir con exactitud el tratamiento planificado. Existen variaciones anatómicas que, si se producen después de la TAC de planificación, la IGRT no puede subsanar.

La técnica de radioterapia adaptativa (IGART) ha surgido como solución técnica a aquellos casos en los que las variaciones anatómicas modifican de forma significativa el tratamiento planificado<sup>121</sup>. La solución técnica que ha permitido superar estas limitaciones ha venido dada por el registro deformable de imágenes (RDI), que permite relacionar la imagen de la TAC de planificación con las imágenes de verificación con kVCBCT obtenidas durante el tratamiento<sup>124</sup>. La mejora que supone la técnica IGART en el conocimiento de las dosis realmente administradas en los tratamientos de cabeza y cuello ya ha quedado demostrada<sup>125</sup>.

Dado que el RDI es la herramienta fundamental empleada para el cálculo de las dosis administradas, su fiabilidad es crucial en esta técnica. El Servicio de Radiofísica del CHPC ha validado la fiabilidad del RDI en los pacientes en tratamiento por un cáncer de próstata, al igual que ya hizo con los pacientes que reciben radioterapia por un cáncer del área de cabeza y cuello<sup>34</sup>. Todo ello dentro de un proyecto conjunto de los Servicios de Oncología Radioterápica y Radiofísica financiado por la Fundación del Hospital Provincial de Castellón (Ayudas para el fomento de la formación e investigación 2015, CAF-15-011 y CAF-15-037) y que ha permitido el conjunto de imágenes generadas. Además, este proyecto ha hecho

posible desarrollar un software que permite calcular la influencia del registro deformable en las diferencias de dosis observadas y que se ha empleado para verificar que las diferencias que se dan entre las dosis planificadas y administradas no se deben a errores del RDI. Estos resultados sobre su validación están pendientes de publicación.

Este trabajo incorpora esta línea de investigación al tratamiento con radioterapia del cáncer de próstata localizado. Se quiere identificar así aquellos pacientes en los que las dosis administradas a la próstata y/o recto difieren de forma significativa respecto a las planificadas. Igualmente se quiere establecer cuál es el momento oportuno para adaptar el plan inicial a las nuevas condiciones anatómicas.

Para ello, se ha realizado un estudio prospectivo observacional unicéntrico y longitudinal en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto que reciben un tratamiento estándar según protocolo del CHPC (76 Gy +/- Hormonoterapia). Con estos pacientes, se ha simulado de forma virtual un tratamiento con un esquema hipofraccionado de 15 x 382 cGy. Se ha utilizado un RDI para relacionar las imágenes de los kvCBCT de posicionamiento con la TAC de planificación, con el fin de calcular las dosis reales administradas totales y las acumuladas hasta cualquier fracción.

Las dietas pobres en residuos contribuyen a disminuir la toxicidad durante la radioterapia<sup>91, 92</sup>. Dichas dietas modifican los hábitos alimenticios de los pacientes y, en consecuencia, influyen en la variación su estado nutricional. Por este motivo, se ha complementado el estudio con un análisis de la variación de los valores antropométricos y bioquímicos desde la TAC de planificación hasta el final del tratamiento hipofraccionado simulado. En aquellos casos en los que la dosimetría administrada difiere de forma significativa respecto a la planificada, se ha tratado de identificar su relación con la variación de los valores antropométricos y bioquímicos.

## 2.2 Hipótesis

Según la normativa de la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU-83) <sup>130</sup>, en todos los pacientes que vayan a ser tratados con Radioterapia se debe proceder de manera idéntica al contorno de todos los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV y PTV), así como de los órganos de riesgo (OAR).

Dicha normativa ICRU-83 deja claro que en el caso de la Intensidad Modulada una evaluación basada exclusivamente en los histogramas dosis volumen es insuficiente y recomienda complementar con nuevos parámetros físicos y biológicos la evaluación de la dosimetría. Además, indica que la evaluación con dichos parámetros debe aplicarse tanto al PTV, estructura geométrica que proporciona un margen alrededor del CTV, como al propio CTV, dado que es donde se encuentra la enfermedad.

En el presente estudio se diferencian dos CTV, en función de la dosis que reciben:

- \* CTV 57, que recibe 57,3 Gy, y que comprende la próstata y las vesículas seminales (VVSS) en el caso de estar afectas.
- \* CTV 45, que recibe 45 Gy, y que comprende las VVSS si no están afectas; si lo están, sólo se contornea el CTV 57.

El CTV 57 contiene el volumen tumoral y es el único que está presente en todos los pacientes. Por tanto, la hipótesis que se plantea va referida al CTV 57.

El recto y la vejiga son los órganos vecinos susceptibles de mayor riesgo en la radioterapia del cáncer de próstata. Dada la posible variabilidad volumétrica de la vejiga y que puede causar incertidumbres en el registro deformable de imágenes, este órgano queda excluido de la hipótesis.



Esta hipótesis queda formulada de la siguiente manera:

La radioterapia adaptativa puede identificar cuándo las variaciones dosimétricas del tratamiento administrado al CTV 57 y al recto respecto al tratamiento planificado se convierten en significativas y puede señalar el momento óptimo para la adaptación del plan inicial a las condiciones reales.

## **2.3 Objetivos**

- Objetivo principal:

- Identificar las variaciones dosimétricas significativas del tratamiento administrado al CTV 57 y al recto respecto al tratamiento planificado para valorar la necesidad de su adaptación.

- Objetivos secundarios:

1. Establecer una relación de causalidad entre las variaciones dosimétricas del tratamiento administrado respecto al planificado y las variaciones anatómicas del CTV 57 y el recto.
2. Determinar puntos de corte en los valores de dosis administradas acumuladas en el CTV 57 y el recto que puedan servir para alertar de un riesgo de que el tratamiento administrado no cumpla con las exigencias planificadas.
3. Identificar las variaciones en la evaluación nutricional de los pacientes desde el día de la TAC hasta el final del tratamiento simulado y valorar su posible influencia en el incumplimiento de las exigencias de la planificación.
4. Elaborar un protocolo de radioterapia adaptativa que pueda ser empleado en ensayos fase II para el tratamiento del cáncer de próstata con esquemas hipofraccionados.



### **3. PACIENTES Y MÉTODO**



### 3.1 Esquema resumen del estudio

<b>PROMOTOR</b>	Fundación Hospital provincial de Castellón. Avda. Dr. Clará 19. Castellón de la Plana.
<b>TITULO</b>	Radioterapia Adaptativa Hipofraccionada del Cáncer de Próstata Localizado.
<b>INVESTIGADOR COORDINADOR Y DIRECCIÓN</b>	Investigador Coordinador: Rodrigo Muelas Soria. Director de Proyecto: Dr. Carlos Ferrer Albiach.
<b>CENTRO PARTICIPANTE</b>	Hospital Provincial de Castellón.
<b>CEIC EVALUADOR</b>	CEIC Hospital Provincial de Castellón.
<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	Identificar el momento en que las variaciones dosimétricas del tratamiento administrado al CTV 57 y al recto respecto al tratamiento planificado se convierten en significativas.
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	Estudio prospectivo, observacional, unicéntrico y longitudinal.
<b>ENFERMEDAD A ESTUDIO</b>	Adenocarcinoma de próstata de riesgo intermedio o alto tratado con Radioterapia.
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No afectación ganglionar ni a distancia en estudio de resonancia magnética multiparamétrica, así como rastreo óseo.</li> <li>- Afectación de un lóbulo de la próstata en más del 50%, de ambos lóbulos, extensión extracapsular o afectación de vesículas seminales (VVSS) (Estadios T2b, T2c, T3a y T3b).</li> <li>- Índice de Gleason <math>\geq 7</math>.</li> <li>- Valor de PSA <math>\geq 10</math> ng/ml.</li> <li>- Consentimiento informado firmado.</li> </ul>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ser portador de prótesis de cadera.</li> <li>- Rechazo por parte del paciente.</li> <li>- Incapacidad de dar el consentimiento para participar en el estudio.</li> <li>- Antecedentes de otro cáncer excepto carcinoma basocelular.</li> </ul>
<b>OBJETO DE ESTUDIO</b>	Radioterapia adaptativa guiada por la imagen (IGART) en cáncer de próstata.
<b>NUMERO PREVISTO DE PACIENTES</b>	24.
<b>DURACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<p>Inicio reclutamiento: Febrero 2014.</p> <p>Cierre reclutamiento: Febrero 2016.</p> <p>Fin procesado imágenes y cálculo de dosis administradas: Junio 2016.</p> <p>Análisis estadístico datos recogidos: Julio 2016.</p>
<b>FINANCIACIÓN</b>	Ayudas para el fomento de la formación e investigación de la Fundación del Hospital Provincial de Castellón (CAF-15-011 y CAF-15-037). Año 2015.

Figura 11. Esquema resumen del estudio.

### **3.2 Diseño del estudio**

Se ha procedido a un estudio prospectivo observacional, unicéntrico y longitudinal, en el que se han utilizado las imágenes de TAC y kVCBCT de un grupo de pacientes tratados mediante radioterapia de un adenocarcinoma de próstata localizado, de riesgo intermedio o alto, según el protocolo institucional. Con estas imágenes, se ha simulado de manera virtual un tratamiento hipofraccionado, empleando para ello una técnica de radioterapia adaptativa guiada por la imagen (estudio IGART).

El estudio IGART comprende el periodo de tiempo transcurrido entre la TAC de planificación y el final de la tercera semana del tratamiento administrado a cada paciente. El tratamiento se ha calculado con un esquema de 15 x 3,82 Gy con técnica de VMAT sobre la TAC de planificación. Dicho plan sólo se ha planteado para cálculos teóricos de dosis y no se ha utilizado de forma efectiva en el tratamiento de ningún paciente. Todos los participantes en el estudio han empezado el tratamiento en lunes y han recibido una dosis total de 76 Gy, idéntica a la que han recibido los pacientes no incluidos.

Una especialista en nutrición y dietética del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (CHPC) ha realizado una valoración de parámetros antropométricos el día de la TAC de planificación y la ha repetido los días 1 y 15 del tratamiento. El control de peso ha sido semanal. (Figura 1)

Los kVCBCT de los días 1,3,5,6,8,10,11,13 y 15 (Figura 12) se han exportado al planificador RayStation (RayStation v.4.5, RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Sweden).

IGART

TAC Plani: <span style="color: blue;">Plan VMAT</span> <b>DIETISTA</b>						
L	M	X	J	V	S	D
1 CBCT DIETISTA	2	3 CBCT	4	5 CBCT		
6 CBCT PESO	7	8 CBCT	9	10 CBCT		
11 CBCT	12	13 CBCT	14	15 CBCT DIETISTA		
16	17	18	19	20		
21	22	23	24	25		
26	27	28	29	30		
31	32	33	34	35		
36	37	38 Fin RT (38 x 2Gy)				

Figura 12. Resumen de la fase de tratamiento del estudio IGART.

El periodo de reclutamiento y tratamiento de los pacientes se inició en febrero de 2014 y ha finalizado en Marzo de 2016.

En los pacientes reclutados, se han utilizado las imágenes de kvCBCT empleadas en el protocolo habitual del CHPC para el control IGRT de los pacientes en tratamiento por cáncer de próstata. Estas imágenes se han utilizado para el cálculo de las dosis realmente administradas y el proceso que ha permitido dicho cálculo se ha extendido hasta junio de 2016. Este es el esquema del proceso seguido, que después se detallará en el apartado 3.5 (Figura 13):



Figura 13. Flujo de trabajo seguido en el cálculo de las dosis administradas empleando el RDI.



Previo al inicio del reclutamiento, el proyecto de investigación se presentó al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Provincial de Castellón y se ha obtenido su conformidad (Anexo II).

### 3.3 Población

El estudio se ha elaborado con pacientes que tienen confirmado un diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata localizado y remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón. Todos ellos eran candidatos a un tratamiento con radioterapia externa, con o sin hormonoterapia.

\* *Criterios de inclusión* en el estudio. Los pacientes debían cumplir todos ellos:

- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata
- No afectación ganglionar ni a distancia en estudio de resonancia magnética multiparamétrica (RMM), así como en el rastreo óseo (RO)
- Afectación de un lóbulo de la próstata en más del 50%, de ambos lóbulos, extensión extracapsular o afectación de vesículas seminales (VVSS) (Estadios T2b, T2c, T3a y T3b).
- Índice de Gleason  $\geq 7$
- Valor de PSA  $\geq 10$  ng/ml
- Consentimiento informado firmado (Anexo I)

\* *Criterios de exclusión*. Cualquiera de ellos ha impedido la participación:

- Ser portador de prótesis de cadera.
- Rechazo por parte del paciente.
- Incapacidad de dar el consentimiento para participar en el estudio.
- Antecedentes de otro cáncer, excepto carcinoma basocelular.

### **3.4 Cálculo del tamaño de la muestra**

Se ha realizado la estimación del tamaño de la muestra necesario para el estudio, considerando para el coeficiente de correlación de Spearman una potencia del 90% y una significación de 0.05 para encontrar un coeficiente de correlación esperado de 0,6. Dicho cálculo ha determinado una muestra total de 24 pacientes, sin tener en cuenta pérdidas de participantes en el transcurso del estudio.

### **3.5 Protocolo de tratamiento**

#### **3.5.1 Preparación y condiciones de la TAC de planificación**

Una semana antes de la TAC de planificación, cada paciente ha iniciado una dieta laxante suave (Anexo III), junto con un laxante suave, con una dosis de 1 a 3 sobres al día, y simeticona, con una dosis de 2 comp cada 8 horas. Para asegurar el mínimo contenido rectal, también se ha indicado la administración de un enema de 150 ml la noche y la mañana previas a la prueba. La inmovilización del paciente se ha realizado en decúbito supino, con los brazos sobre el pecho y empleando un inmovilizador de piernas completo. Para considerar la TAC como válida en el estudio, se ha aceptado como máximo un diámetro de la luz rectal de 3cm a nivel del centro de la próstata. En caso de que este diámetro fuera mayor, se ha colocado una sonda rectal si presentaba gases o se ha aplicado un laxante de tipo osmótico si el contenido eran heces. Todo ello con el fin de que el paciente defecara y el diámetro rectal fuera inferior al límite mencionado.

Del mismo modo, y con el objetivo de mantener estable el contenido vesical, el paciente ha tenido que orinar evacuando completamente y ha tenido que beber

tres vasos de agua unos treinta minutos antes de la TAC. En caso de que la vejiga no se apreciara llena en las imágenes, la adquisición de nuevas imágenes se ha repetido una vez transcurridos quince minutos. Para facilitar la correcta delimitación de las estructuras, se han administrado 50 cc de contraste yodado intravenoso.

Una vez realizados los cortes de la TAC desde la vértebra L1 hasta 10 cm por debajo de los trocánteres femorales, se han reconstruido las imágenes cada 5mm y han sido transferidas por red al planificador dosimétrico RayStation (RayStation v.4.5, RaySearch Laboratories AB, Stockholm, Sweden) del Servicio de Radiofísica Hospitalaria.

### **3.5.2 Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo.**

#### **Plan VMAT**

Según la normativa internacional ICRU-83<sup>41</sup>, tras procesar las imágenes, se ha procedido al contorneo de todos los volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo, de manera idéntica para todos los pacientes. Las consideraciones para elaborar cada volumen de tratamiento y órgano de riesgo han sido:

1. Para el CTV (Clinical Target Volume), se han diferenciado dos tipos, en función de las dosis que fuera a recibir:

\* CTV 57, que recibe 57,3 Gy, y que comprende la próstata y las vesículas seminales (VVSS) en el caso de estar afectas.

\* CTV 45, que recibe 45 Gy, y que comprende las VVSS si no están afectas; si lo están, sólo se ha contorneado el CTV 57.

2. Para el PTV (Planning Target Volume) se han diferenciado igualmente dos tipos, en función de las dosis que se fueran a prescribir. Los márgenes que se han utilizado para la elaboración de este volumen han sido de 5mm en dirección inferior y posterior, de 1 cm en dirección superior y de 8 mm en el resto de direcciones:

\* *PTV 57*, al que se prescriben 57,3 Gy, y que está formado por el CTV 57 + el margen descrito; siempre se ha elaborado en primer lugar.

\* *PTV 45*, al que se prescriben 45 Gy, y que está formado por el CTV 45 + el margen descrito. Para que no se solapen ambos PTV, siempre se ha excluido el PTV 57 en la elaboración de este segundo PTV.

3. Para el overlap, es el volumen resultante de la intersección de cualquier PTV con el recto.

4. Para el recto, se ha delimitado toda la circunferencia rectal desde la flexura recto-sigmoidea hasta el primer corte de la TAC, por encima del borde anal.

5. Para la vejiga, se ha delimitado en toda su circunferencia.

6. Para las cabezas femorales, se han contorneado las dos cabezas femorales de manera independiente desde la cabeza femoral hasta el trocánter menor.

### **3.5.3 Prescripción de dosis, restricciones a órganos de riesgo, indicadores de calidad y técnica de radioterapia**

La dosis de prescripción al PTV 57 ha sido de 57,3 Gy (15 fracciones de 3,82 Gy), con los siguientes requerimientos:

- La dosis que cubría el 98% del PTV debía ser igual o mayor que el 98% de la dosis de prescripción ( $D_{98} \geq 98\%$ )
- La dosis que cubría el 2% del PTV debía ser menor del 107% de la dosis de prescripción ( $D_2 \leq 107\%$ )

Para determinar las dosis limitantes empleadas para los órganos de riesgo, se han tomado como referencia las establecidas por el análisis cuantitativo de los efectos de la radiación sobre los tejidos sanos en la práctica clínica (QUANTEC)<sup>83</sup>.

Dado que estas limitaciones son para un fraccionamiento a ritmo normal, se ha realizado una conversión de las mismas al fraccionamiento empleado en el estudio, tomando como base el modelo linear cuadrático<sup>131</sup>. Es decir:

- Recto:

- El volumen de recto que recibe 51 Gy debía ser menor del 50% del volumen total del recto ( $V_{51} < 20\%$ )
- El volumen de recto que recibe 36,5 Gy debía ser menor del 50% del volumen total del recto ( $V_{36,5} < 50\%$ )

- Vejiga:

- El volumen de vejiga que recibe 57 Gy debía ser menor del 35% del volumen total de la vejiga ( $V_{57} < 35\%$ )

- Overlap:

- El volumen de la intersección que recibe el 99% de la dosis prescrita (56,73 Gy) debía ser menor a 2 cc.

Tanto las dosis prescritas como las restricciones para los órganos de riesgo quedan resumidas en la siguiente tabla:

		IGART (15 X 3,82 Gy)	EQUIVALENCIA A RITMO NORMAL (2 Gy)
<b>PTV 57</b>	D2 %	$\leq 107 \%$	
	D98 %	$\geq 98 \%$	
<b>Overlap</b>	V57 Gy	$\leq 0,1 \text{ cc}$	$V_{86,3} \leq 0,1 \text{ cc}$
<b>Recto</b> ( $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ )	V51 Gy	$< 20\%$	$V_{70} < 20\%$
	V36,5 Gy	$< 50\%$	$V_{50} < 50\%$
<b>Vejiga</b> ( $\alpha/\beta = 6 \text{ Gy}$ )	V57 Gy	$< 35\%$	$V_{65} < 35\%$

Tabla 1. Resumen de objetivos de prescripción y restricciones para órganos de riesgo.

Según las recomendaciones del informe ICRU 83<sup>41</sup>, se han añadido los siguientes indicadores de calidad del tratamiento planificado:

- Índice de homogeneidad (IH), que muestra lo homogénea que es la distribución de la dosis en el PTV, mejor cuanto más próximo a 1. A mejor homogeneidad, mayor es el efecto radiobiológico sobre las células tumorales.
- Índice de conformidad (IC), que muestra cómo se ajusta el volumen de la isodosis de prescripción al volumen del PTV; cuanto más próximo a 1, mayor proximidad de la isodosis de prescripción al volumen blanco.
- Probabilidad de control tumoral (TCP), que es la probabilidad de erradicar todas las células tumorales y está representada como función de la dosis. Para una dosis de prescripción determinada, lo ideal es que el TCP sea lo más próximo a 1.
- Probabilidad de complicación en el tejido normal (NTCP), que es la probabilidad de introducir alguna complicación particular en un órgano sano y está representada como función de la dosis. Para una dosis de prescripción determinada, lo ideal es que el NTCP sea lo más próximo a 0.

En cuanto a la técnica de radioterapia, se ha realizado una planificación con técnica de VMAT con dos arcos desde 181° a 179° en los dos sentidos de giro.

### **3.5.4 Preparación del paciente y control IGRT durante el tratamiento**

Para la preparación, una semana antes del inicio del tratamiento, cada paciente ha iniciado una dieta idéntica a la realizada para la TAC de planificación. Esta dieta la ha mantenido hasta finalizar el mismo.

Con el fin de mantener estable y similar el contenido vesical al de la planificación, el paciente ha tenido que orinar y evacuar completamente la vejiga

para después beber 3 vasos de agua unos 30 minutos antes de cada sesión de tratamiento.

A diario, los pacientes se han posicionado según las marcas de la TAC de simulación y con el sistema de inmovilización de piernas completo.

El control IGRT comienza el día del inicio del tratamiento. En ese momento, se delimita un “volumen de referencia” en forma de cubo sobre las imágenes de la TAC de planificación. Este volumen engloba un tercio de la sínfisis del pubis a nivel anterior, el límite del PTV a nivel posterior, 1cm de hueso del arco pélvico cercano a los acetábulos a nivel lateral y el límite del PTV a nivel caudal y craneal. Se ha procurado incluir la menor cantidad posible de vejiga en todos los casos.

La delimitación de este volumen permite utilizarlo como referencia para el registro rígido de las imágenes de la TAC con las imágenes de los kvCBCT de cada sesión.

Todos los días se ha realizado un kvCBCT para verificar la localización. Para que todas las estructuras y órganos incluidos en el estudio aparecieran por completo en las imágenes del kvCBCT, se ha empleado un colimador de pelvis en su adquisición y obtener así un registro satisfactorio de imágenes.

Tras la adquisición de las imágenes de verificación, se ha procedido a un registro rígido automático de las imágenes de los kvCBCT y de las de la TAC de planificación.

Una vez realizado dicho registro rígido, sobre las imágenes del kvCBCT, se ha comprobado que los contornos del CTV, del recto y vejiga se correspondían con los planificados, y se ha llevado a cabo un ajuste en modo manual si ha sido necesario. En caso de que la vejiga o el recto no coincidieran en su contenido y/o volumen respecto a la imagen de referencia, se ha procedido a su evacuación con los mismos métodos mencionados en el apartado de la TAC de simulación. Para comprobar si recto y vejiga tenían el mismo volumen que en la planificación, se ha repetido el kvCBCT cuando se ha producido dicha evacuación.

El registro ha permitido valorar los errores de posicionamiento en los tres ejes de coordenadas y proceder a su corrección en ese mismo instante. Los errores de traslación se han corregido con desplazamientos de la mesa del acelerador, forma de corrección no válida para los errores de rotación. Sólo si el primer día de tratamiento el desplazamiento de la mesa era superior a 3 mm se repitió el kvCBCT, para verificar que dichas correcciones quedaban por debajo de esa cifra. Si los errores de rotación superaban los tres grados, se han verificado la inmovilización y el posicionamiento para corregir posibles errores de los mismos y, si ha sido necesario, se ha repetido la adquisición del kvCBCT. Si persistía una rotación superior a los 3°, se ha levantado al paciente de la mesa de tratamiento y se ha vuelto a posicionarlo hasta situarla por debajo de dicho valor.

Una vez realizado el control IGRT en la secuencia anterior, se ha procedido a administrar cada una de las sesiones de tratamiento.

### 3.6 Técnica empleada de radioterapia adaptativa guiada por la imagen (IGART)

La técnica de radioterapia adaptativa que se ha utilizado en este estudio ha seguido el siguiente proceso, que queda resumido en la figura 13:

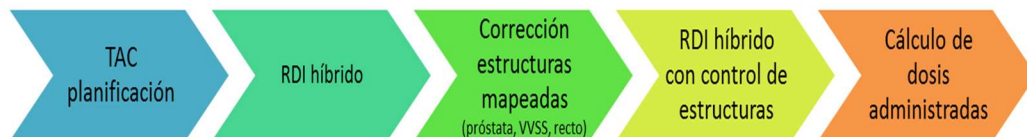


Figura 13. Flujo de trabajo seguido en el cálculo de las dosis administradas empleando el RDI.



### **3.6.1 Recuperación y exportación de las imágenes de kvCBCT al planificador**

Se ha verificado que para la adquisición de los kvCBCT adquiridos en las sesiones 1,3,5,6,8,10, 11, 13 y 15 se había empleado el protocolo de pelvis asignado a los pacientes del estudio. Por tanto, que se había utilizado el colimador M20 y que esto generaba un total de 264 cortes. En caso de que se hubiera utilizado el protocolo de próstata, cuyo filtro tiene una menor longitud cráneo-caudal y genera un kvCBCT de 120 cortes, se ha realizado una nueva reconstrucción con el protocolo de pelvis.

Después de la verificación del uso del protocolo de pelvis, se han exportado al planificador los kvCBCT de cada una de estas 9 sesiones realizadas durante las tres primeras semanas de tratamiento.

### **3.6.2 Asignación de imágenes de kvCBCT a cada paciente**

Cuando los kvCBCT ya se habían exportado al planificador, se les ha asociado un número de fracción a cada uno de ellos, según la siguiente serie: Frac 1, Frac 3, Frac5, Frac6, Frac8, Frac10, Frac11, Frac13 y Frac 15. Se ha asignado la tabla TAC al kvCBCT de la fracción 1 y la asignación de dicha tabla al resto de fracciones se ha realizado automáticamente.

### **3.6.3 Registro rígido de imágenes**

Cuando la asignación de la tabla TAC a los distintos kvCBCT ya estaba hecha, se ha creado un contorno externo en las imágenes de todos ellos. Esta es una condición necesaria para poder registrar imágenes y calcular dosis.

Previo al registro, se había comprobado que no existían artefactos o cortes incompletos que pudieran invalidar las imágenes de los kvCBCT. En caso de existir

cortes de kvCBCT con un contorno externo seccionado y debido a un volumen grande del paciente, se han creado estructuras complementarias al contorno externo. Ello ha permitido simular el volumen restante y tener en cuenta estas estructuras creadas para el cálculo de las dosis.

Así, ha sido posible realizar un registro rígido entre cada kvCBCT, catalogado como imagen secundaria, y la TAC de planificación, que se ha catalogado como imagen primaria. Dicho registro se centra en las estructuras óseas y relaciona los sistemas de coordenadas de los conjuntos de imágenes de la TAC y del kvCBCT.

### 3.6.4 Registro deformable de imágenes

La realización del registro rígido es una condición indispensable para poder realizar un registro deformable de imágenes (RDI). Para ejecutar dicho RDI, el planificador puede utilizar uno de los dos algoritmos siguientes:

- *Registro deformable híbrido*, basado en una fórmula matemática que relaciona cada voxel de la TAC de planificación con otro voxel del kvCBCT. Sus objetivos básicos son: mantener una similitud entre ambos grupos de imágenes, establecer unos vectores de conexión entre la TAC y el kvCBCT en ambas direcciones y establecer de forma razonable una deformación anatómica.

- *Registro deformable híbrido con control de estructuras de interés*, basado exclusivamente en las estructuras surgidas del registro deformable híbrido entre la TAC y el kvCBCT. Esta modalidad de registro considera que dichas estructuras son referencia a seguir.

El primer tipo de RDI que se ha realizado ha sido con el primer algoritmo. Es decir, el *registro deformable híbrido* entre la TAC de planificación y cada

kvCBCT. A continuación, se ha procedido al mapeado de las estructuras contorneadas en la TAC a cada uno de los kvCBCT. Este mapeado ha generado de forma automática las estructuras del recto, vejiga, próstata y VVSS contorneadas en la TAC en cada uno de los kvCBCT.

Las estructuras del recto, vejiga, próstata y VVSS surgidas del mapeado a los kvCBCT siempre deben ser corregidas por un especialista, pues no se ajustan fielmente a la realidad anatómica.

Para evitar la variabilidad entre observadores en esta corrección, el autor de este trabajo ha sido el corrector de todas las estructuras mapeadas. Ello ha permitido ajustar dichas estructuras a la realidad del paciente en cada imagen de kvCBCT, lo que ha supuesto la corrección de 216 kvCBCT. El tiempo dedicado a la corrección de cada uno ha oscilado entre los 180 minutos de los primeros realizados y los 40 minutos de los últimos, una vez superada la curva de aprendizaje. El conjunto de la corrección ha supuesto un tiempo estimado total de 11.000 minutos dedicados exclusivamente a esta labor. O lo que es lo mismo, alrededor de tres meses.

Cuando la corrección de las estructuras mapeadas ha concluido, se ha realizado un *registro deformable híbrido con control de estructuras de interés*. Esta segunda modalidad de registro ha tomado como referencia la corrección realizada en cada kvCBCT y ha permitido establecer la base de los cálculos de dosis posteriores.

Así, y como se puede observar en la figura 14, el software desarrollado por el Servicio de Radiofísica permite comprobar cómo las proyecciones del CTV 57 que el RDI realiza sobre la imagen de la TAC, con control de estructuras corregidas, son prácticamente coincidentes con el volumen del CTV 57 de la planificación. De ahí la superposición de las 10 curvas de dosis, en color salmón. Por su parte, y en el caso de las proyecciones del recto que el RDI realiza sobre la imagen de la TAC, existe una pequeña variación con respecto al volumen rectal en la planificación, lo cual queda reflejado en la ligera diferencia entre las curvas de

dosis de los 9 kvCBCT, en color verde, y la curva de dosis del recto en la TAC, en color rojo.

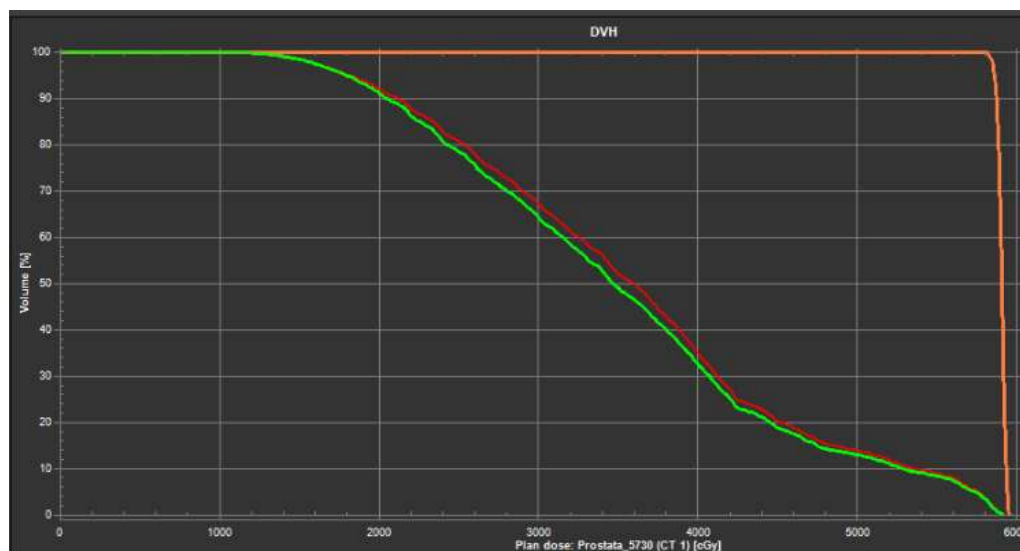


Figura 14. Curvas de dosis del CTV 57 (salmón) y recto (verde) proyectadas por el RDI desde todas las imágenes kvCBCT a la TAC de planificación.

### 3.6.5 Cálculo de dosis acumuladas y administradas totales

Tras el *registro deformable híbrido con control de estructuras de interés*, se ha calculado para cada paciente:

- La dosis realmente administrada al 98% del CTV 57
- La dosis realmente administrada al 2% del CTV 57
- Las dosis administradas acumuladas al 98% del CTV 57 de forma evolutiva en cada kvCBCT hasta completar el tratamiento
- La dosis realmente administrada al 20% del recto
- La dosis realmente administradas al 50% del recto

- Las dosis administradas acumuladas al 20% del recto de forma evolutiva en cada kvCBCT hasta completar el tratamiento
- Las dosis administradas acumuladas al 50% del recto de forma evolutiva en cada kvCBCT hasta completar el tratamiento

Para ello, se ha asumido que las dosis administradas el miércoles y el viernes de cada una de las tres primeras semanas (Figura 15) eran idénticas a las que se habían administrado los días previos (martes y jueves).

L	M	X	J	V	S	D
1 CBCT Frac 1	2	3 CBCT Frac 3	4	5 CBCT Frac 5		
6 CBCT Frac 6	7	8 CBCT Frac 8	9	10 CBCT Frac 10		
11 CBCT Frac 11	12	13 CBCT Frac 13	14	15 CBCT Frac 15		
16	17	18	19	20		
21	22	23	24	25		
26	27	28	29	30		
31	32	33	34	35		
36	37	38				

Figura 15: Esquema de asignación de los 9 kvCBCT para el cálculo de dosis total administrada.

Por último, el cálculo de las dosis totales realmente administradas se ha comparado con las dosis que habían sido planificadas, para detectar si se dan diferencias significativas entre ambas.

### **3.7 Protocolo de evaluación nutricional**

El día de la TAC se realiza la primera evaluación nutricional y se recogen los siguientes parámetros: talla, peso, circunferencia de la muñeca, complexión e índice de masa corporal. También se toma una muestra de sangre para determinar los niveles albúmina y prealbúmina.

Una semana antes de la TAC de planificación, se inicia una dieta pobre en residuos. Dicha dieta se interrumpe hasta una semana antes de comenzar el tratamiento, momento en el que se reinicia hasta el final del mismo.

El día de inicio de la radioterapia, lunes, se repite la evaluación nutricional con los valores de peso, de la circunferencia de la muñeca y del índice de masa corporal.

Se procede al control del peso en la fracción 6 del tratamiento, lunes de la segunda semana.

Y, por último, en la fracción 15, viernes de la tercera semana, se hace la última evaluación nutricional con los valores de peso, de la circunferencia de la muñeca y del índice de masa corporal. Ese mismo día se toman muestras de sangre, para volver a medir los niveles de albúmina y prealbúmina.

### **3.8 Variables evaluadas**

Las variables recogidas para su evaluación se clasifican en:

► Parámetros de antecedentes personales, estadificación y comorbilidad, que incluyen:

- Edad (años), variable cuantitativa.

- Hipertensión arterial “HTA” (si/no), variable cualitativa.
  - Diabetes Mellitus “DM” (si/no), variable cualitativa.
  - Dislipemia “DLP” (si/no), variable cualitativa.
  - Toma de estatinas (si/no), variable cualitativa.
  - Estadio (TNM), variable cualitativa.
  - Índice de Gleason, variable cualitativa.
  - PSA (ng/ml), variable cuantitativa.
  - Hormonoterapia “HT” (si/no), variable cualitativa.
  - Fecha inicio de HT (dd/mm/aaaa), variable cuantitativa.
  - Índice de comorbilidad de Charlson (ajustado a edad), variable cualitativa.
- Parámetros antropométricos y bioquímicos, que incluyen:
- Talla (cm), variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación.
  - Peso (Kg), variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación, en la fracción 1, en la fracción 6 y en la fracción 15.
  - Circunferencia de muñeca “CM” (cm), variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación, en la fracción 1 y en la fracción 15.
  - Índice de masa corporal “IMC”, variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación, en la fracción 1 y en la fracción 15.
  - Albúmina (g/dl), variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación, y en la fracción 15.

- Prealbúmina (mg/dl), variable cuantitativa. Se recoge el día de la TAC de planificación, y en la fracción 15.

► Parámetros dosimétricos, todos variables cuantitativas, que incluyen:

- D98 PTV (cGy).
- D2 PTV (cGy).
- D98 CTV (cGy).
- D2 CTV (cGy).
- V51 recto (%).
- V36,5 recto (%).
- D20 recto, dosis que recibe el 20% del recto (cGy).
- D50 recto, dosis que recibe el 50% del recto (cGy).
- Volumen CTV (cc).
- Volumen medio CTV en tratamiento (cc).
- Volumen recto (cc).
- Volumen medio recto en tratamiento (cc).
- Índice de homogeneidad "IH" (D98%/D2%).
- Índice conformidad "IC" (Vol. PTV 57 cubierto por isodosis del 98%/Vol. Isodosis 98%).
- Probabilidad de control tumoral "TCP" (%).
- Probabilidad de complicaciones en tejidos sanos "NTCP" (%).



Los parámetros antropométricos, bioquímicos y dosimétricos han sido recogidos en distintos momentos del estudio, por lo que en algunas variables dosimétricas se habla de un valor acumulado hasta un momento determinado del tratamiento.

### 3.9 Análisis estadístico

Se ha realizado un cálculo de medias, de medidas de dispersión e intervalos de confianza del 95% para las variables continuas y un cálculo de la distribución de frecuencias y proporciones para las variables categóricas. Para determinar si los datos se ajustaban a la distribución normal, se han utilizado el *test de Kolgomorov-Smirnov* y el *test de Shapiro-Wilk*.

Las variables cuantitativas con una distribución normal se han comparado con el *test de t de Student* y en el caso de que no se cumpliera la normalidad, su alternativa no paramétrica, la *prueba de los rangos con signo de Wilcoxon*.

En los análisis comparativos por grupos, se ha utilizado el test ANOVA de un factor, comprobando previamente la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. En caso de no cumplir normalidad ni homocedasticidad, se ha utilizado el *test de Kruskal-Wallis*.

Las diferencias entre los parámetros basales y finales al tratamiento se han comparado con el *test de la t de Student para datos pareados*.

El análisis de las evaluaciones en diferentes momentos del estudio se ha realizado con un *test de ANOVA* de medidas repetidas. Se ha utilizado el método Bonferroni para el ajuste de comparaciones múltiples y en caso de no cumplir normalidad ni homocedasticidad, se ha utilizado el *test de Kruskal-Wallis*.

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) presentan la sensibilidad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos, en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad), para distintos puntos de corte. Utilizando esta capacidad discriminatoria para clasificar sanos como sanos y enfermos como enfermos, se han utilizado curvas ROC y encontrar así los pacientes con más riesgo de no cumplir con el tratamiento planificado tras las primeras sesiones de radioterapia. En la evaluación de la bondad de la prueba diagnóstica, se ha utilizado el área bajo la curva (AUC).

Se han realizado análisis por subgrupos para diferentes variables de interés clínico, según si el D98 CTV 57 administrado menor a 57,3 Gy, si el V51 era menor al 20%, según si el V36,5 era menor al 50%, y según si el D50 administrado acumulado en recto en la sesión 1 era mayor o igual a 228,5 cGy.

El nivel de significación previsto ha sido del 5% y la potencia de las pruebas estadísticas aplicadas ha sido del 80%. Se han considerado significativos de diferencias los p-valores menores de 0.05. Todos los análisis y gráficos se han realizado con los software estadísticos IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 22.0.Armonk, NY: IBM Corp. y R version 3.2.3 (Wooden Christmas-Tree released on 2015-12-10).

## **4. RESULTADOS**



## 4.1 Estadística descriptiva de la serie

Las particularidades de este tipo de diseño hacen que se tenga que prestar atención especial a la correcta recogida de las variables durante su ejecución; lo cual ha supuesto que algunos de los pacientes reclutados hayan quedado excluidos del estudio por alguna de las siguientes razones:

- No haber iniciado el tratamiento en lunes.
- Recogida incorrecta de alguno de los valores antropométricos.
- El tratamiento planificado era excesivamente complejo y difícilmente comparable con el resto de tratamientos.
- Pérdida de alguna de las imágenes de kvCBCT.
- Pausas del tratamiento durante las tres primeras semanas del mismo.
- Imposibilidad de tratamiento correcto con radioterapia externa.
- Petición del paciente de salir del estudio.

Este estrecho control de calidad ha permitido cumplir con rigor las exigencias requeridas en el diseño del estudio para la recogida y análisis final de los 24 pacientes previstos en el cálculo del tamaño de la muestra.

Para contar con estos 24 pacientes previstos en el diseño del estudio, se han tenido que reclutar un total de 43. De ellos, 19 han sido excluidos del análisis final, por diferentes motivos:

Causa de exclusión	Nº Pacientes
No se inició en lunes la radioterapia	3
No se recogieron todos los datos de la evaluación nutricional	2
El plan de tratamiento era atípico y no comparable con el resto	2
Pérdida de alguna de las imágenes kvCBCT	1
Hubo pausas de tratamiento durante las tres primeras semanas	7
Presencia de variaciones anatómicas que imposibilitaron el correcto tratamiento con radioterapia externa	3
Salida voluntaria del estudio	1

Tabla 2. Pacientes excluidos del análisis final del estudio.

#### 4.1.1 Características generales

Se han analizado los conjuntos de imágenes de 24 pacientes que han recibido radioterapia y bloqueo hormonal por un cáncer de próstata localizado desde febrero de 2014 a marzo de 2016.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio se ha situado en 73,5 años, con un rango entre 54 y 81 años.

En los antecedentes personales recogidos en cada paciente se ha observado una incidencia de HTA del 66,7 %; de DM del 20,8 %; de dislipemia del 37,5 %, y el 25% toman estatinas.

La distribución de valor del índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad queda recogida en la figura 16.

Todos los participantes incluidos en el estudio han sido evaluados mediante analítica con PSA, pruebas de imagen (RMM y RO) y biopsia prostática para confirmación histológica. Del total, 23 pacientes estaban en tratamiento con análogos de la LHRH y 1 con antiandrógenos, a una dosis 150 mg/día.

El valor medio del PSA en el momento del diagnóstico ha sido 15,21 ng/ml, y el valor mediano ha sido de 13,70 ng/ml, con un rango entre 4,34 y 42,38 ng/ml.

La distribución del índice de Gleason queda recogida en la figura 17. A su vez, la distribución de la afectación local valorado mediante resonancia magnética multiparamétrica queda recogida en la figura 18.

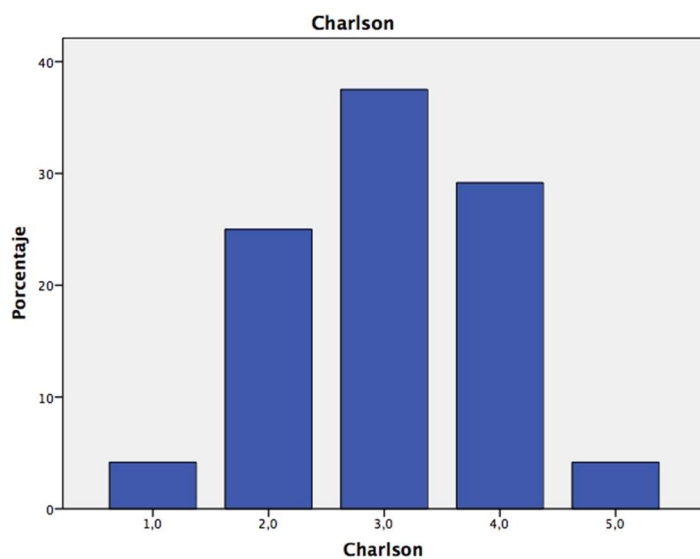


Figura 16. Distribución del Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a edad.

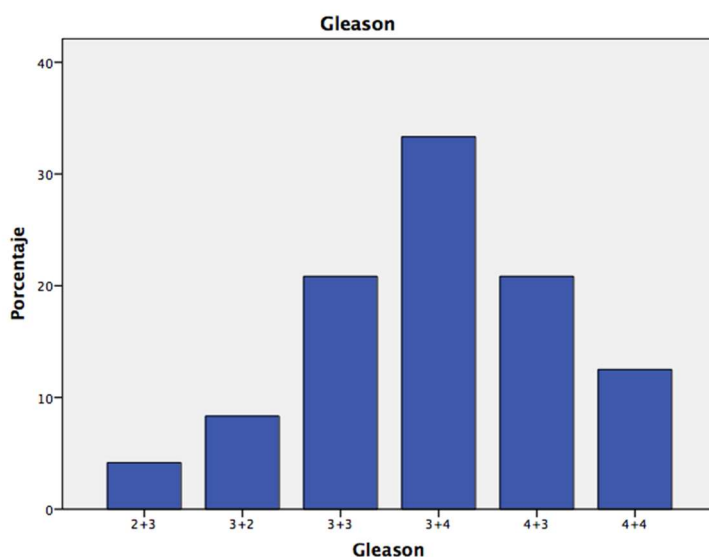


Figura 17. Distribución del Índice de Gleason.

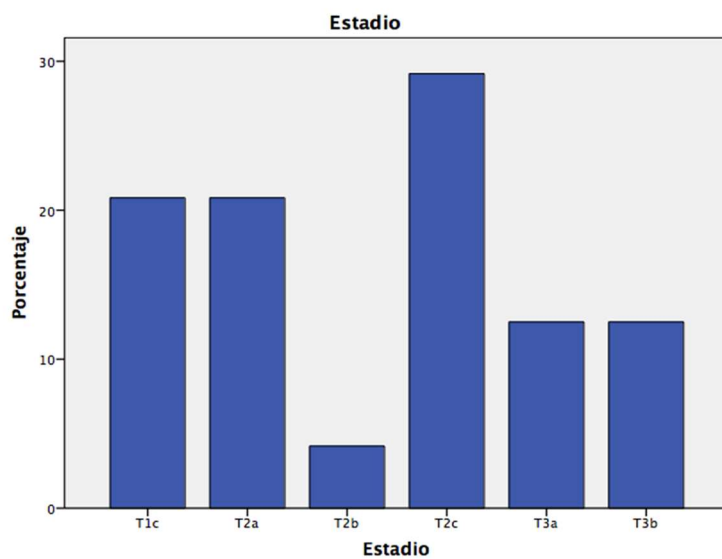


Figura 18: Distribución de afectación local por RMM.

#### 4.1.2 Parámetros antropométricos y bioquímicos

Los valores basales de la evaluación nutricional se detallan en la tabla 3:

	Media	Mediana	Rango
<i>Peso</i> (Kg)	81,50	82,40	60,30-115,50
<i>Talla</i> (cm)	169	168	155-188
<i>IMC</i>	28,54	28,93	20,97-36,45
<i>Albúmina</i> (g/dl)	4,38	4,40	3,90-4,80
<i>Prealbúmina</i> (mg/dl)	28	28,50	15-41

Tabla 3. Parámetros antropométricos y bioquímicos en la TAC de planificación.



### 4.1.3 Valores dosimétricos y volumétricos de la planificación

Los valores de la planificación del tratamiento VMAT realizado por el Servicio de Radiofísica para el PTV 57 y para el PTV 45 se detallan en la tabla 4:

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Máximo
<b><i>D98 PTV 57</i></b>	5688,96	48,61	5617	5674	5787
<b><i>D2 PTV 57</i></b>	5958,58	60,60	5781	5960	6074
<b><i>D98 CTV 57</i></b>	5808,83	44,11	5709	5820,50	5864
<b><i>D2 CTV 57</i></b>	5942,75	60,48	5789	5952,50	6060
<b><i>V51 RECTO</i></b>	15,36	2,84	9,78	16,21	19,71
<b><i>V36,5 RECTO</i></b>	47,68	1,59	43,85	48,12	49,90

Tabla 4. Valores dosimétricos en TAC de planificación.

Al analizar las dosis prescritas al PTV 57, las dosis que han recibido el 98% del volumen (D98 PTV 57) y el 2% (D2 PTV 57), se ha observado que todos los planes de tratamiento han cumplido con la exigencia dosimétrica para estos parámetros. Es decir, el D98 PTV 57 ha sido igual o mayor al 98% de la dosis prescrita (56,15 Gy) y el D2 PTV 57 ha sido igual o inferior al 107% de la dosis prescrita (61,31 Gy).

Cuando se han estudiado las dosis planificadas para el CTV 57, la media y la mediana de la dosis que ha recibido el 98% de dicho volumen (D98 CTV 57) han sido superiores al 100% de la dosis prescrita (57,3 Gy). En los pacientes cinco y veinticuatro, el D98 CTV 57 no ha alcanzado el 100% de la dosis prescrita, debido a que en la planificación no se ha establecido ningún requisito para la dosis que recibe este volumen.

En lo que se refiere a las dosis planificadas para el recto, en todos los pacientes se han cumplido las limitaciones dosimétricas exigidas. El volumen de recto que iba a recibir 51 Gy (V51) ha sido inferior al 20% y el volumen que iba a recibir 36,5 Gy (V36,5) ha sido inferior al 50%.

Los indicadores de calidad se recogen en la tabla 5. El índice de homogeneidad (IH) ha presentado una mediana de 0,85. La distribución de la dosis de prescripción en el PTV ha sido muy homogénea.

La mediana del índice de conformidad (IC) ha sido 0,55, lo que ha mostrado que los planes no estaban altamente conformados.

La mediana de la probabilidad de control tumoral (TCP) ha sido 0,98 y de la probabilidad de daño en el tejido sano del recto (NTCP) ha sido 0,04. En consecuencia, los planes de tratamiento han mostrado una excelente probabilidad de control tumoral con una muy baja probabilidad de daño en el tejido sano rectal.

	<u>Mediana</u>	<u>Rango</u>
<b><i>IH</i></b>	0,85	0,79-0,94
<b><i>IC</i></b>	0,55	0,39-0,65
<b><i>TCP</i></b>	0,98	0,97-0,98
<b><i>NTCP</i></b>	0,04	0,03-0,06

IH: índice de homogeneidad; IC: índice de conformidad; TCP: Probabilidad de control tumoral; NTCP: Probabilidad de complicaciones en el tejido normal.

Tabla 5. Indicadores de calidad de planificación.

El valor medio del volumen rectal ha sido de 56,37 cc y la mediana, de 56,55 cc (rango 43,22-88,76, DS: 10,16). Lo que muestra que el volumen rectal en este momento es muy parecido en todos los pacientes.

El valor medio del volumen del CTV 57 ha sido de 28,53 cc y la mediana, de 22,48 cc (rango 13,22-59,98,DS: 12,83). Lo que muestra que el volumen del CTV 57 de cada uno de los pacientes varía de forma notable en ese mismo momento.

## 4.2 Análisis de inferencia

La prescripción del tratamiento se ha realizado al PTV 57. El PTV es una estructura geométrica que proporciona un margen alrededor del CTV para compensar las incertidumbres inter e intrafracción. El estudio dosimétrico se ha focalizado sobre el CTV 57, pues es donde se encuentra la enfermedad.

Con el fin de estudiar si existían variaciones entre el tratamiento planificado y el administrado, se han comparado las dosis planificadas al CTV 57 con las dosis administradas. En la planificación, las exigencias dosimétricas sólo se han solicitado para la dosis prescrita al PTV 57 ( $D_{98\text{ PTV }57} \geq 98\%$ ). Para realizar la comparación de dosis planificadas y administradas al CTV 57, se han empleado los valores recogidos de dosis que han cubierto el 98% de dicho CTV 57, tal y como recomienda el ICRU 83<sup>93</sup>.

### 4.2.1 Comparación dosimétrica del tratamiento planificado y el realmente administrado sobre el CTV 57

Sobre las imágenes de la TAC de planificación (Figuras 19 y 20), se ha realizado la comparación de la dosis que estaba previsto que cubriera el 98% del CTV 57 (próstata + raíz de VVSS o completas si es T3b) y la dosis que realmente ha sido administrada al 98% de dicho CTV. Se ha hecho el mismo análisis del D2 CTV 57 (dosis recibida por el 2% del volumen mencionado).

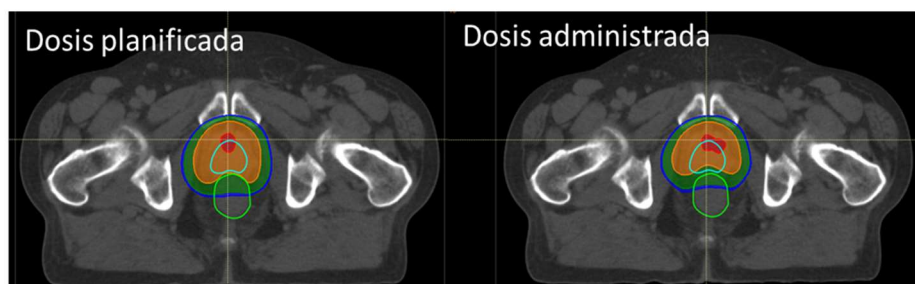
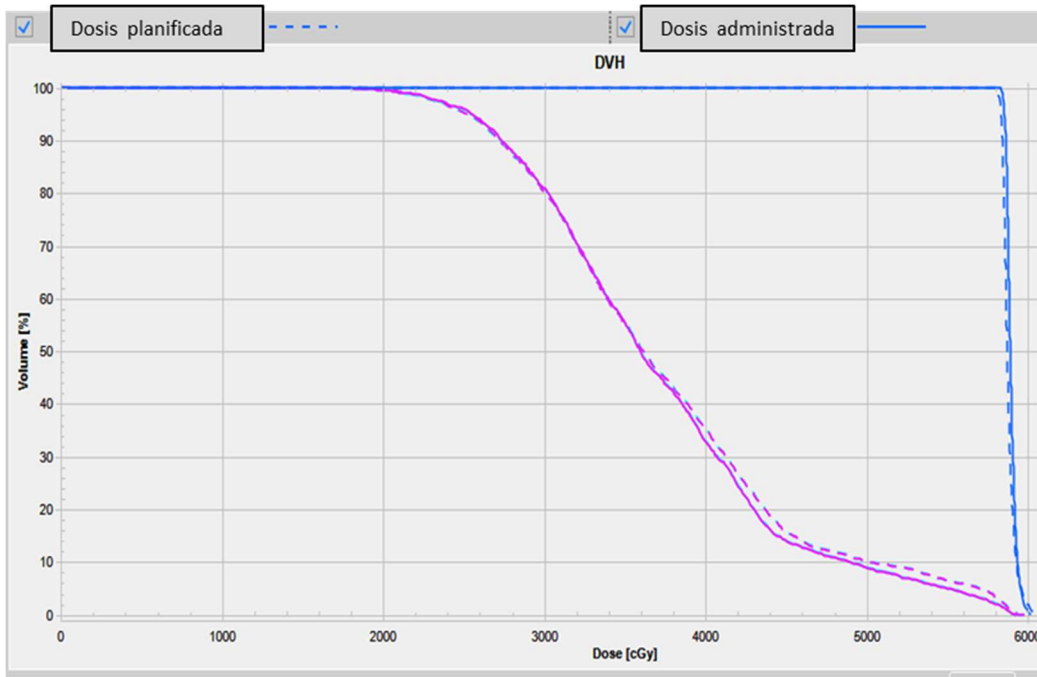


Figura 19. Comparativa de dosis planificadas y administradas sobre imagen TAC de planificación.



Azul: dosis CTV 57; morado: dosis recto.

Figura 20. Histograma dosis volumen comparativo del tratamiento planificado y administrado.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios del D98 CTV 57 y del D2 CTV 57 planificados y administrados. En estas dos variables, la media de la dosis administrada ha sido menor que la media que estaba planificada (Tabla 6).

Estadísticas de muestras emparejadas	Media	n	DS	t- Student pareada	p-valor
<b>D98 CTV 57 planificado</b>	5808,83	24	44,11	2,378	<a href="#">0,026</a>
<b>D98 CTV 57 administrado</b>	5754,67	24	139,25		
<b>D2 CTV 57 planificado</b>	5942,75	24	60,48	3,122	<a href="#">0,005</a>
<b>D2 CTV 57 administrado</b>	5911,17	24	75,91		

Tabla 6. Comparación D98 y D2 CTV 57 planificado y administrado.

A pesar de que la media del D98 CTV 57 administrado (57,54 Gy) ha sido menor que la del planificado, dicha media ha resultado superior a la dosis de prescripción (57,3 Gy) (Figura 21).

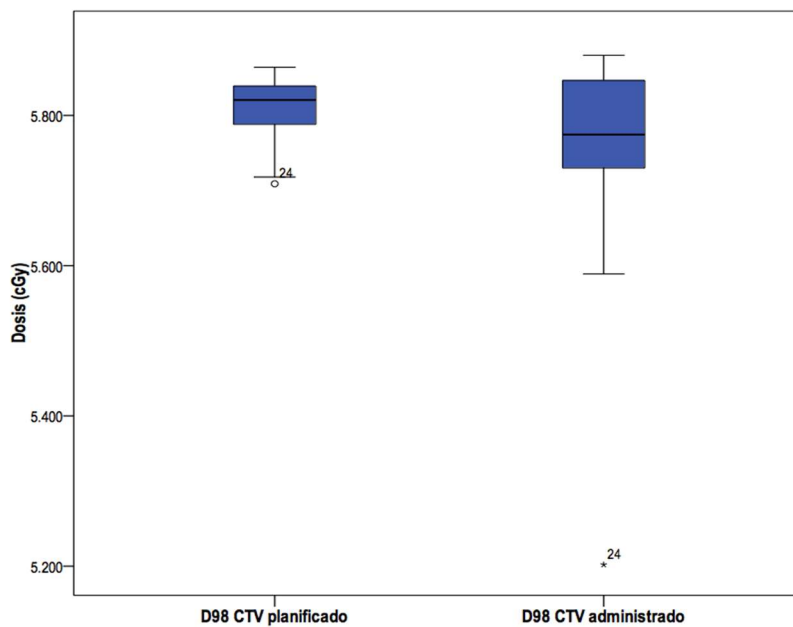


Figura 21. Diagrama de cajas D98 CTV 57 planificado y administrado.

A medida que el tratamiento se ha ido completando, la dispersión del D98 CTV 57 acumulado ha sido progresivamente mayor, especialmente en la tercera semana de tratamiento.

Los primeros valores atípicos de subdosificación han aparecido en la sesión 3 y los primeros valores extremos han aparecido en la sesión 5. Según ha ido avanzando el tratamiento, los pacientes doce y veinticuatro han sido los que han presentado valores de subdosificación en el D98 CTV 57 acumulado en más sesiones.

Son cinco de un total de veinticuatro los pacientes en los que el D98 CTV 57 no ha alcanzado el 100% de la dosis de prescripción. En la tabla 7, se recogen las variaciones de dosis que han presentado esos cinco pacientes:

Nº Paciente	D98 CTV 57 planificado (cGy)	D98 CTV 57 administrado (cGy)	Isodosis de cobertura D98 CTV 57 (%)
4	5736	5693	99,4
5	5718	5655	98,7
12	5802	5589	97,5
18	5818	5715	99,7
24	5709	5202	90,8

Tabla 7. Pacientes con D98 CTV 57 administrado inferior al 100% de la dosis prescrita.

En tres de estos cinco pacientes, el D98 CTV 57 planificado ha sido superior a la dosis prescrita. En los otros dos, no la han alcanzado por un escaso margen.

En los pacientes 4, 5, 12 y 18, el D98 CTV 57 administrado no ha alcanzado el 100% de la dosis prescrita por una ligera desviación. De estos cuatro, el peor de los casos es el paciente 12, con un D98 CTV 57 de 97,5%. Por tanto, estas disminuciones del D98 CTV 57 planificado tienen una escasa repercusión en el resultado del tratamiento, dado que son superiores o muy próximas al 98% de la dosis prescrita.

Tan sólo en el paciente 24 ha existido una infradosificación notable del CTV 57. Su D98 CTV 57 administrado ha sido 90,8%, disminución de la dosis administrada respecto a la planificada que tendría una implicación clínica.

Una vez que se ha constatado que la media del D98 CTV 57 administrado es significativamente menor que la media del planificado, se ha estudiado si se puede deber a variaciones volumétricas del CTV 57.

### 4.2.2 Comparación volumétrica del CTV 57 en la planificación y durante el tratamiento

En la tabla 8, se puede ver la comparación entre los valores del volumen del CTV 57 en la TAC de planificación y los volúmenes que presenta dicho CTV en los kvCBCT de las diferentes sesiones. De la misma manera, se puede observar su valor medio a lo largo de las 15 sesiones de tratamiento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los volúmenes comparados. Al no ser significativas dichas diferencias, se puede descartar un contorneo inhomogéneo de los CTV por parte del oncólogo radioterápico corrector.

Estadísticas de muestras emparejadas	Media	n	DS	t-Student pareada	p-valor
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	0,744	0,464
Volumen CTV 57 TAC Ses 1	27,631	24	10,351		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	0,336	0,74
Volumen CTV 57 TAC Ses 3	28,135	24	12,381		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	-0,716	0,481
Volumen CTV 57 TAC Ses 6	29,245	24	13,227		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	-0,371	0,714
Volumen CTV 57 TAC Ses 8	28,945	24	11,809		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	-0,260	0,797
Volumen CTV 57 TAC Ses 10	28,827	24	11,040		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	-0,713	0,483
Volumen CTV 57 TAC Ses 13	29,245	24	12,251		
Volumen CTV 57 TAC plani	28,530	24	12,831	-0,948	0,353
Volumen CTV 57 TAC Ses 15	29,608	24	11,091		

<b>Volumen CTV 57 TAC plani</b>	28,530	24	12,831		
<b>Volumen medio CTV 57 en Radioterapia</b>	28,792	24	11,523	-0,262	0,795

Tabla 8. Comparación volúmenes del CTV 57 en la TAC de planificación y durante el tratamiento.

La variación del volumen del CTV 57 a lo largo del tratamiento no ha sido el causante de la diferencia de las dosis planificadas y administradas al CTV57. En la búsqueda de otras posibles causas, se ha procedido a un análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado.

#### 4.2.3 Análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado

Para este análisis, se han diferenciado los pacientes en dos subgrupos, según los valores del D98 CTV 57 administrado (Tabla 9):

- Pacientes con D98 CTV 57 administrado menor a 57,3 Gy, los pacientes 4, 5, 12, 18 y 24.
- Pacientes con D98 CTV 57 administrado mayor o igual a 57,3 Gy, el resto de pacientes.

		95% del intervalo de confianza para la media						
		n	Media	DS	Límite inferior	Límite superior	Mín.	Máx.
<b>D98 CTV</b>	$\geq 57,3$ Gy	19	5803,05	54,405	5776,83	5829,28	5728	5880
<b>administrado</b>	$< 57,3$ Gy	5	5570,80	211,637	5308,02	5833,58	5202	5715
	Total	24	5754,67	139,246	5695,87	5813,47	5202	5880

Tabla 9. Subgrupos según el valor del D98 CTV 57 administrado.



Se ha procedido a comparar la media del D98 CTV 57 administrado de ambos subgrupos, y se ha observado una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 10).

		Suma de cuadrados	Media cuadrática	p-valor
<b>D98 CTV</b>	Entre grupos	213517,586	213517,586	<u>&lt;0,001</u>
<b>Administrado</b>	Dentro de grupos	232439,747	10565,443	
	Total	445957,333		

Tabla 10. Análisis de subgrupos según el valor del D98 CTV57 administrado.

Constatada esta diferencia estadísticamente significativa en las dosis administradas de ambos subgrupos, se ha procedido a evaluar si esta diferencia pudiera tener como causa algunas variaciones en la planificación.

Para ello, se han comparado en primer lugar las medias del D98 CTV 57 planificado de los dos subgrupos (Tabla 11).

		Suma de cuadrados	Media cuadrática	p-valor
<b>D98 CTV</b>	Entre grupos	17231,502	17231,502	<u>,001</u>
<b>planificado</b>	Dentro de grupos	27525,832	1251,174	
	Total	44757,333		

Tabla 11. Análisis de subgrupos según el valor del D98 CTV57 planificado.

Después de comprobar que existía una diferencia significativa en las dosis planificadas, se ha procedido a estudiar si esta pudiera deberse a variaciones del volumen del CTV 57 en la TAC de planificación. Al comparar las medias del volumen del CTV 57 planificado con el test de Wilcoxon ( $W = 56$ ,  $p\text{-valor} = 0,580$ ) no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

De la misma manera, se ha valorado si existían diferencias entre el D98 PTV 57 y el D2 PTV 57 planificados (Tabla 12):

		Suma de cuadrados	Media cuadrática	p-valor
<b>D98 PTV 57 planificado</b>	Entre grupos	5820,811	5820,811	,119
	Dentro de grupos	48528,147	2205,825	
	Total	54348,958		
<b>D2 PTV 57 planificado</b>	Entre grupos	11238,528	11238,528	,080
	Dentro de grupos	73239,305	3329,059	
	Total	84477,833		

Tabla 12. Análisis de subgrupos según valor del D98 PTV57 y del D2 PTV 57 planificados.

No se han observado diferencias significativas en el D98 PTV 57 y el D2 PTV 57 planificados. Por tanto, la diferencia entre ambos subgrupos tampoco puede deberse a diferencias en las dosis prescritas al PTV 57.

La única diferencia estadísticamente significativa que se ha observado entre ambos subgrupos en la planificación ha sido la dosis prescrita al CTV 57. Esta dosis prescrita al CTV 57 no ha tenido ninguna exigencia dosimétrica en la planificación, dado que el ICRU 83 recomienda sólo su recogida en el informe dosimétrico. Se ha analizado la influencia de esta variable en los dos pacientes con menor dosis administrada al CTV 57.

Del grupo de 5 pacientes con D98 CTV 57 administrado  $< 57,3$  Gy, los pacientes con menor dosis administrada son el número 12 y el número 24.

La dosis planificada al D98 CTV 57 en el paciente 12 ha superado la prescrita y en el número 24 no la ha alcanzado por 20 cGy. La causa de la infradosificación de los pacientes 12 y 24 no parece deberse a que no se hubiera exigido en la planificación que el D98 CTV 57 recibiera el 100% de la dosis prescrita.

Para encontrar una causa del caso de subdosificación más notable del CTV 57, el paciente 24, se han analizado las imágenes de su tratamiento planificado y el realmente administrado (Figura 22). En las imágenes de su TAC que representan la dosis administrada al CTV 57 se observa una zona claramente infradosificada a nivel del ápex prostático. Esta zona sí que estaba cubierta por la isodosis del 98% (naranja) en la planificación.

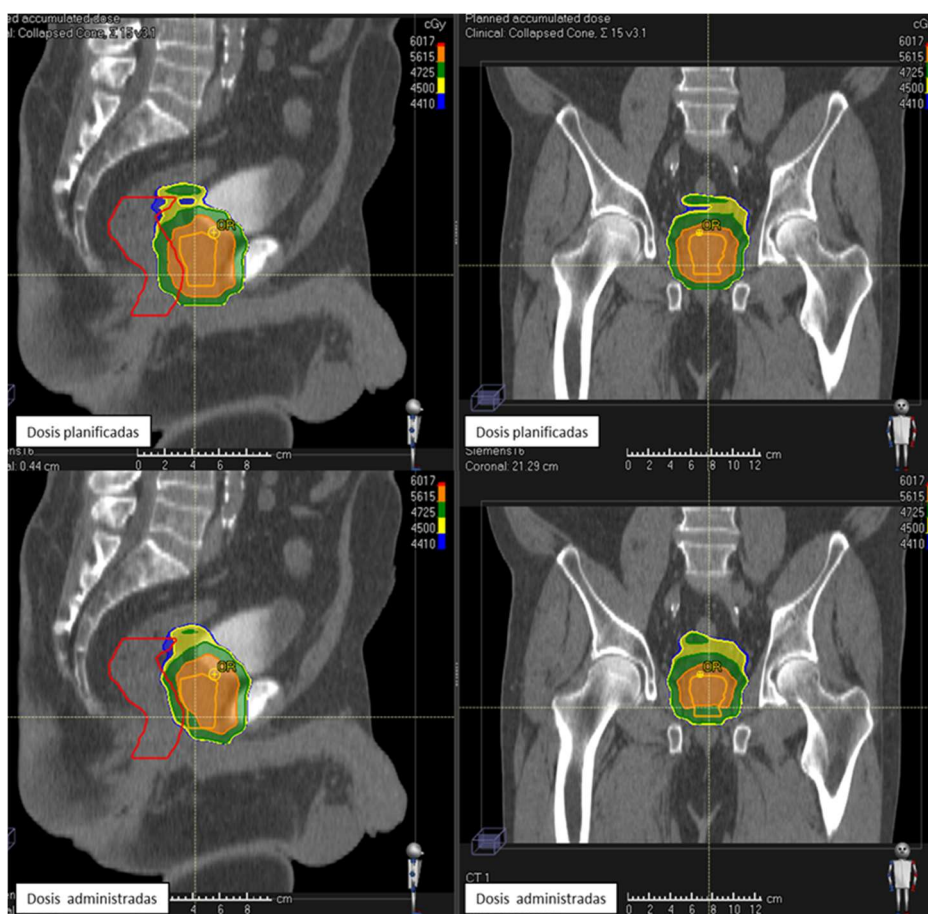
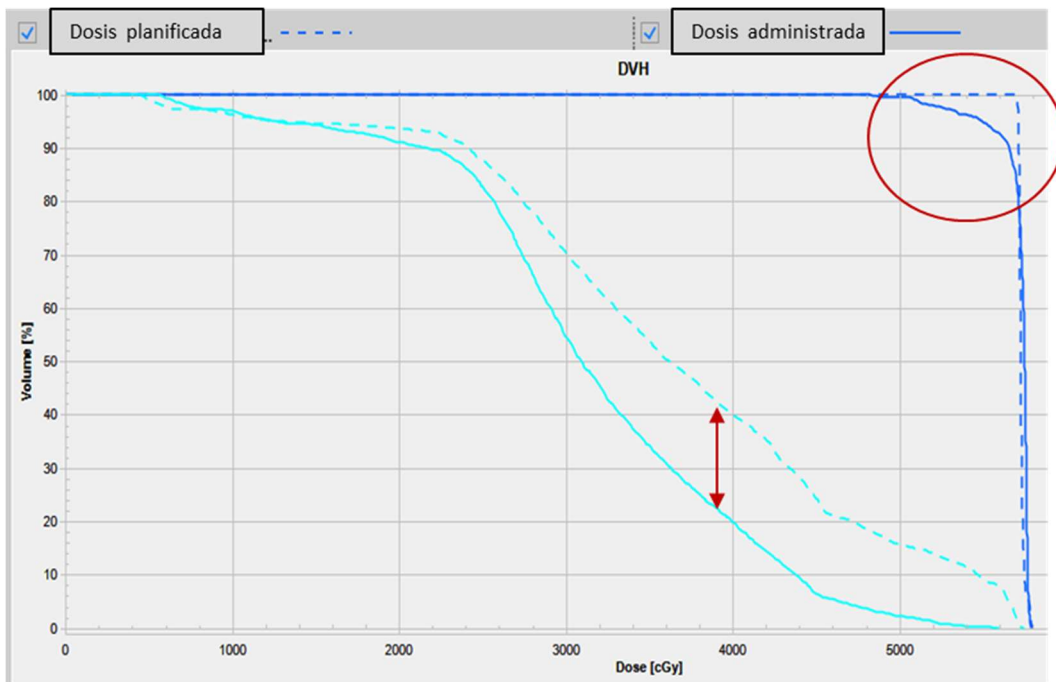


Figura 22. Comparativa de dosis planificadas y administradas. Paciente 24.

Esta subdosificación en la dosis administrada se refleja en el histograma dosis volumen (Figura 23). En ella, se observa una clara desviación de la dosis planificada en forma de hombro a nivel de las dosis de 50 a 57 Gy. Además, en esta figura también se ve claramente que el recto ha recibido menos dosis de la planificada.



Azul: dosis CTV 57; celeste: dosis recto.

Figura 23. HDV comparativo tratamiento planificado y administrado. Paciente 24.

El valor más bajo del D98 CTV 57 acumulado se ha alcanzado en las sesiones 13 y 15. A continuación, se han analizado las imágenes correspondientes a la sesión 13 de este paciente.

En las imágenes de fusión del registro rígido de la TAC de planificación y del kVCBCT de la sesión 13 (Figura 24), se observa un defecto en el registro de la cabeza femoral derecha. Esta cabeza femoral derecha, a pesar del ajuste manual, se encuentra en una rotación más anterior en la TAC de planificación (línea continua). Sin embargo, la pelvis y la otra cabeza femoral sí coinciden en su posición.

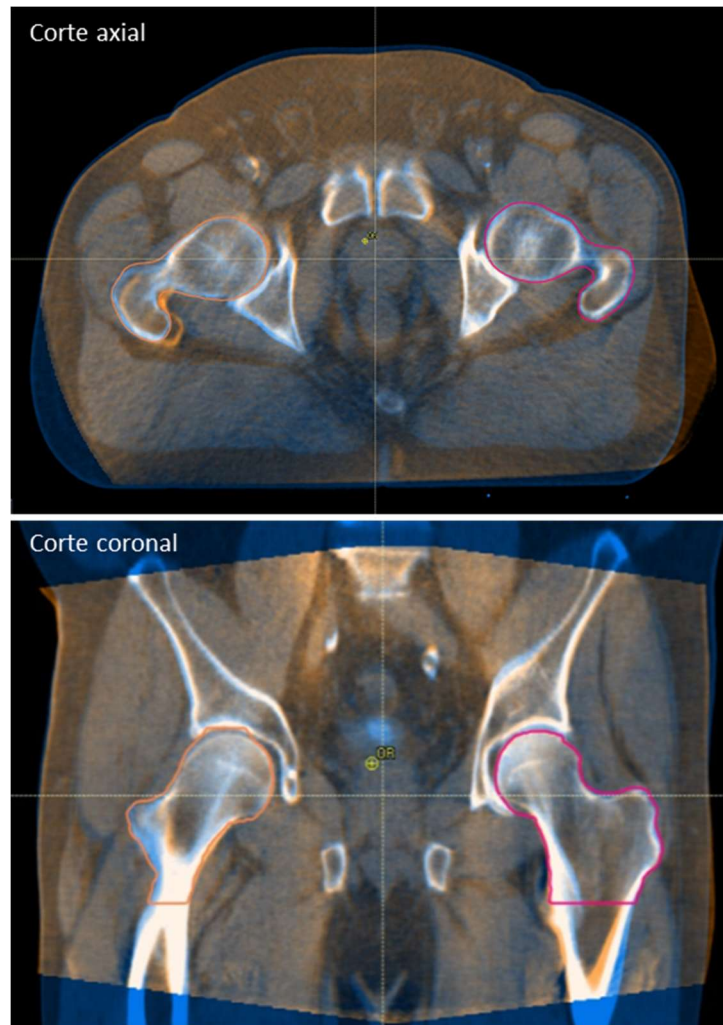


Figura 24. Fusión con registro rígido de TAC de planificación y kVCBCT sesión 13. Paciente 24.

Por otra parte, en las traslaciones y rotaciones detectadas en este paciente durante el tratamiento (Figura 25), se comprueba que se encuentran por debajo de los 3° aceptados como límite de la normalidad en el protocolo.

Ninguna rotación ha superado los 2,3 ° durante las 3 primeras semanas de tratamiento. Se han realizado las correcciones on-line sugeridas tras la fusión rígida de las imágenes de la TAC con las de cada uno de los kVCBCT. El mayor desplazamiento se ha dado en sentido longitudinal y ha ocurrido durante la tercera semana, con un valor medio de 3 mm. Se confirma que el protocolo de IGRT se ha aplicado de forma correcta.

Desplazamientos:												
Nº	Fecha	TER	Traslaciones			Rotaciones			ALE (Trasl)			Firmas y fecha
			X lat	Y long	Z vert	X lat	Y long	Z vert	X lat	Y vert	Z long	
			cm	cm	cm	°	°	°	Correc	off	line	
1	18-11-14	Pp-ic	-0,29	0,11	0,29	1,1	0,5	-0,6				
2	19-11-14	Pp-ic	0,33	0,20	-0,28	0,0	2,3	-0,7				
3	20-11-14	Pp-ir	0,15	0,08	-0,19	0,0	0,9	-0,2	-0,1	0,0	-0,2	TER: ok ra nh
4	21-11-14	ML NH	-0,75	0,42	0,20	0,5	0,3	-0,8	-0,1	0,0	0,2	RT:
5	24-11-14	ML NH	-0,11	0,25	-0,26	-1,1	1,6	-1,0	No	No	Sí	RF:
6	25-11-14	nh ra	-0,09	0,12	0,56	0,4	0,6	-0,6				
7	26-11-14	JA NH	-0,21	0,24	0,13	-0,7	1,6	-0,3				
8	27-11-14	ra lb	-0,33	0,11	0,06	0,0	1,9	-0,2	-0,2	0,1	-0,2	TER: ML NH
9	28-11-14	ML-JR	-0,21	0,19	0,01	-0,3	0,8	-0,2	-0,2	0,1	0,2	RT:
10	31-12-99	ml nh	-0,04	0,36	-0,16	-1,3	2,3	-0,9	Sí	No	Sí	RF:
11	01-12-14	ML NH	-0,04	0,36	-0,16	-1,3	2,3	-0,9				
12	02-12-14	ML NH	-0,17	0,32	-0,07	-0,4	2,1	-0,7				
13	03-12-14	ML NH	-0,40	0,21	0,16	-0,4	2,4	-0,8	-0,2	0,0	-0,3	TER: ok jc lb
14	04-12-14	ES NH	-0,29	0,34	0,25	-0,3	2,3	0,6	-0,2	0,0	0,2	RT:
15	05-12-14	JA NH	-0,34	0,18	0,05	0,1	2,4	-0,1		No	Sí	RF:

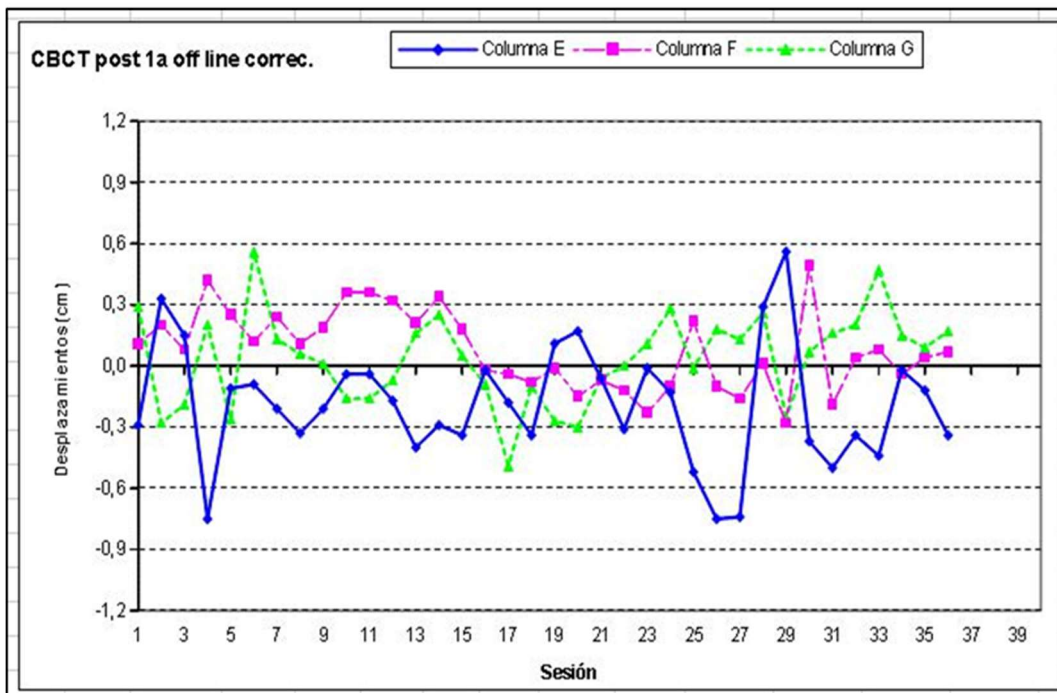
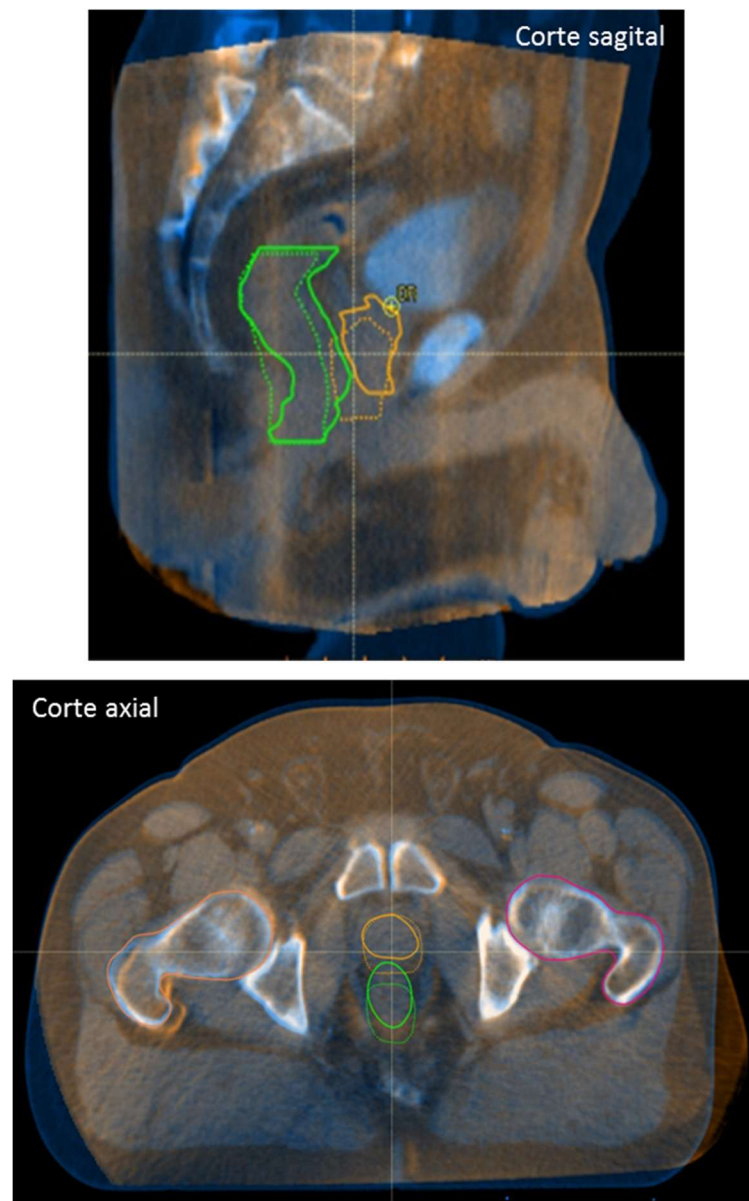


Figura 25. Correcciones diarias IGRT paciente 24.



Se han analizado las variaciones anatómicas en este paciente para valorar los cambios de posición y forma. Para ello, a través del registro deformable, se han proyectado los volúmenes del recto y del CTV 57 sobre las imágenes de fusión de registro rígido de la TAC y el kvCBCT de la sesión 13 (Figura 26).



Verde continuo: recto TAC planificación; amarillo continuo: CTV 57 TAC planificación;  
verde punteado: recto kvCBCT sesión 13; amarillo punteado: CTV 57 kvCBCT sesión 13.

Figura 26. Proyección del recto y el CTV 57 de la TAC de planificación sobre el kvCBCT de la sesión 13.

Con esta proyección, se ha observado un claro desplazamiento posterior del recto en el kvCBCT de la sesión 13. El desplazamiento del recto ha originado otro desplazamiento posterior y caudal del CTV 57. Esta variación anatómica explica tanto la disminución del D98 CTV 57 administrado como la menor dosis administrada al recto respecto a la planificada (Figura 23).

En este paciente, al contrario que la tendencia generalizada, se ha producido una pérdida de peso de 2 Kg durante el tiempo transcurrido desde la TAC de planificación y el inicio del tratamiento. Esta pérdida de peso se ha reflejado en la reducción del volumen de su contorno en el kvCBCT respecto a la TAC (Figura 26). La pérdida de peso ha ocasionado un cambio en la posición de su apoyo glúteo sobre la mesa de tratamiento. Este cambio en el apoyo ha provocado a su vez el desplazamiento posterior del recto y el CTV 57, que no ha sido detectado ni solucionado por el protocolo de IGRT.

Una pérdida de peso similar también se ha dado en el paciente 12, pero no ha causado una disminución tan importante de la dosis administrada respecto a la planificada.

#### **4.2.4 Comparación dosimétrica del tratamiento planificado y el realmente administrado sobre el recto**

En la planificación de todos los pacientes se ha cumplido con las restricciones al recto,  $V_{51} \text{ Gy} < 20$  y  $V_{36,5} \text{ Gy} < 50\%$ . En todos los kvCBCT, el recto ha sido contorneado en toda su extensión. Se ha realizado la comparación del volumen de recto que estaba previsto que recibiera 51 Gy ( $V_{51}$ ) y el que recibiera 36,5 Gy ( $V_{36,5}$ ) en la planificación con el volumen que realmente lo ha recibido al final del tratamiento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias del  $V_{51}$  y el  $V_{36,5}$  planificados y realmente administrados (Tabla 13)



*ESTUDIO SOBRE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA HIPOFRACCIONADA  
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO*

Estadísticas de muestras emparejadas	Media	n	Desv. Est.	Media Diferencias	T- Stud paread.	p-valor
<i>V51 Recto planificado</i>	15,36	24	2,83	0,1	0,05	0,96
<i>V51 Recto administrado</i>	15,26	24	9,98			
<i>V36,5 Recto planificado</i>	47,682	24	1,591	-0,340	-0,166	0,87
<i>V36,5 Recto administrado</i>	48,021	24	10,576			

Tabla 13. Comparación V51 y V36,5 planificado y administrado.

La media del V51 administrado ha resultado ligeramente inferior a la media planificada y ha presentado una mayor dispersión hacia los volúmenes menores de recto (Figura 27).

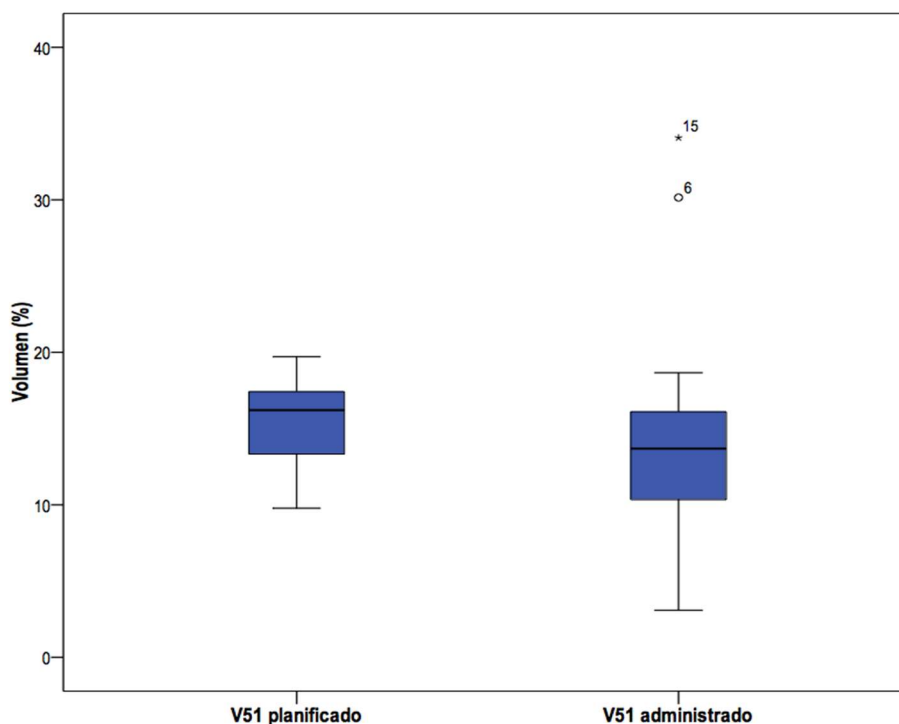


Figura 27. Diagrama de cajas V51 recto planificado y administrado.

Una de las restricciones empleadas para el recto en la planificación ha sido que el volumen de recto que iba a recibir 51 Gy no alcanzara el 20% de dicho volumen ( $V_{51} < 20\%$ ). El volumen de recto que realmente ha recibido 51 Gy ha sido muy superior al 20% en los pacientes 6 y 15. Ningún otro ha superado la restricción de la planificación (Figura 27).

Dado que la restricción del recto en la planificación ha sido  $V_{51} < 20\%$ , se han recogido las dosis acumuladas que ha ido recibiendo el 20% del recto (D20) a medida que avanzaba el tratamiento y observar así su evolución (Figura 28). La dispersión ha aumentado de manera evidente y progresiva desde la tercera sesión y esta dispersión ha alcanzado su mayor amplitud en la tercera semana. En la primera semana, no ha aparecido ningún valor extremo, valores extremos que sí han aparecido en los pacientes 6 y 15 de manera constante desde el inicio de la segunda semana.

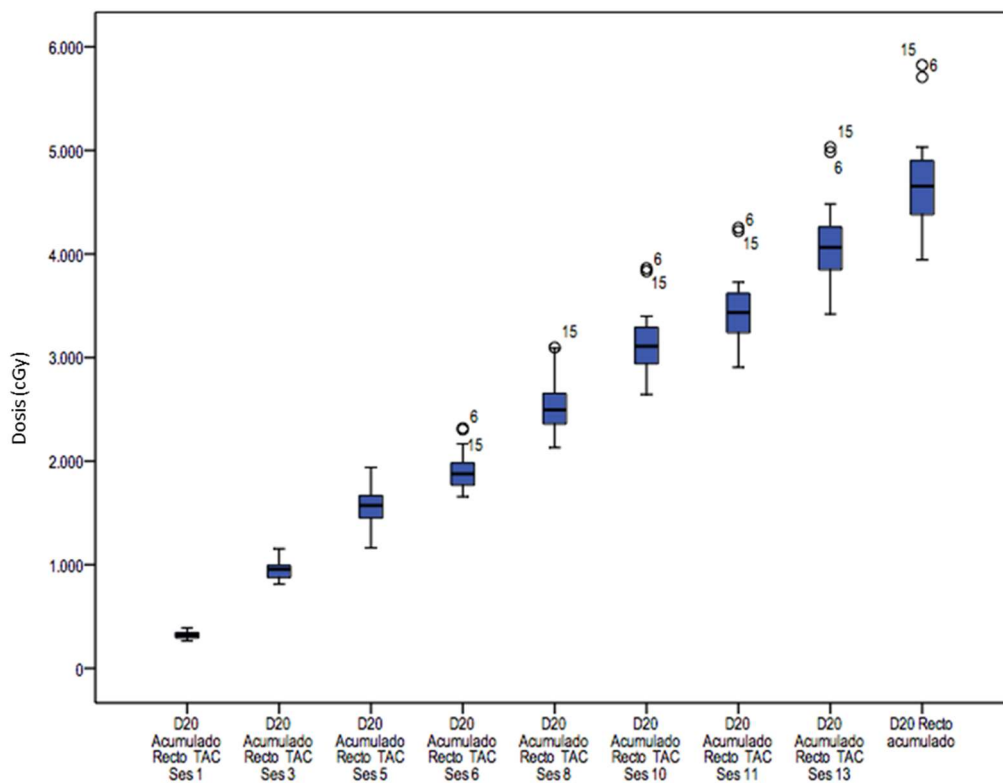


Figura 28. Diagrama de cajas D20 recto acumulado hasta total.

Al contrario de lo observado para el V51, la media del V36,5 administrado ha resultado superior a la media planificada. También ha presentado una mayor dispersión hacia volúmenes menores de recto (Figura 29).

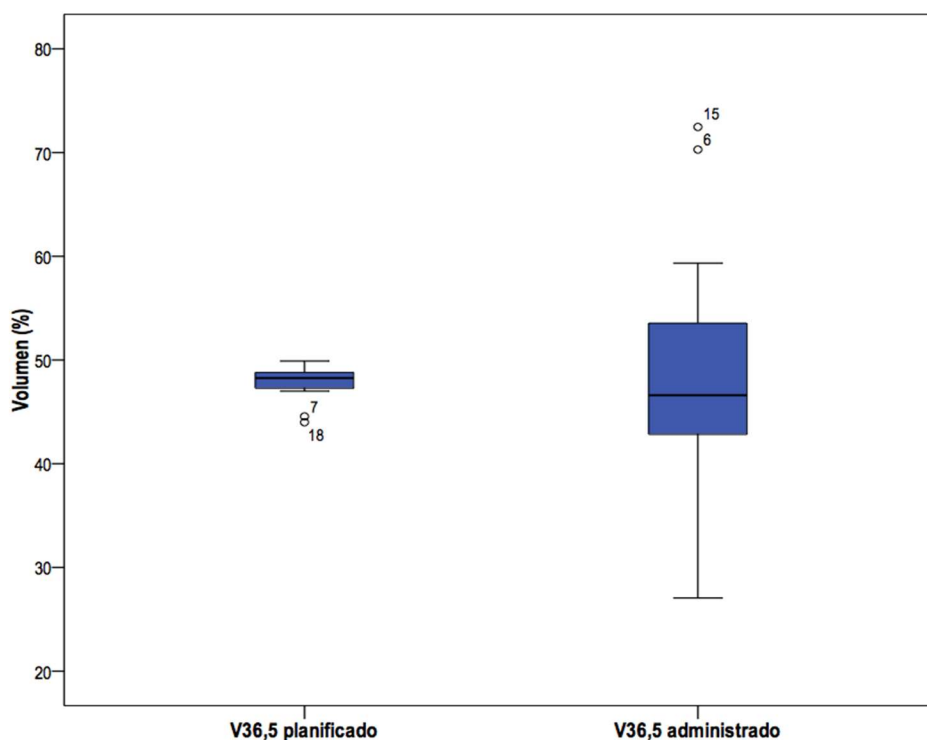


Figura 29. Diagrama de cajas V36,5 recto planificado y administrado.

La otra restricción empleada para el recto en la planificación ha sido un V36,5 < 50%. De nuevo, los pacientes seis y quince han presentado un volumen de recto que realmente ha recibido 36,5 Gy, muy superior al 50%. Pero, a diferencia del análisis del V51, ha habido otros siete pacientes que han superado la restricción de la planificación. En el caso del V36,5, la dispersión ha sido tanto hacia los volúmenes inferiores como hacia los volúmenes superiores de recto.

Dado que la restricción del recto en la planificación ha sido V36,5 < 50%, se han recogido las dosis acumuladas que ha ido recibiendo el 50% del recto (D50) a medida que avanzaba el tratamiento (Figura 30). Al igual que en el análisis del D20, en la primera semana, tampoco ha aparecido ningún valor extremo. Valores extremos que sí han aparecido de nuevo en los pacientes 6 y 15 de manera constante desde mediados de la segunda semana.

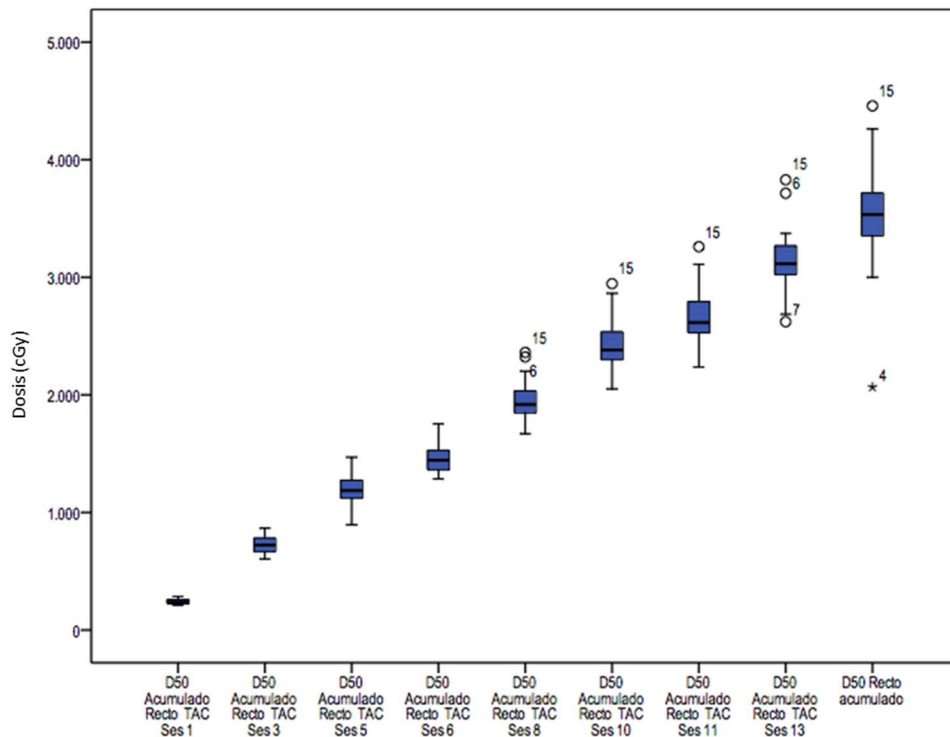


Figura 30. Diagrama de cajas D50 recto acumulado hasta total.

La media del V36,5 administrado ha sido superior a la media planificada, aunque esta diferencia no ha resultado significativa. No obstante, existen nueve pacientes en que el valor del V36,5 del recto administrado ha superado el límite de la restricción. Se ha estudiado si el origen de este incumplimiento estuviera en variaciones de volumen del recto.

#### 4.2.5 Comparación volumétrica del recto en la planificación y durante el tratamiento

La tabla 14 muestra los valores del volumen del recto en la TAC de planificación y los compara con cada uno de los volúmenes rectales en los kvCBCT de las diferentes sesiones, así como con su media.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el volumen rectal de la planificación y el volumen de los kvCBCT de las sesiones 1, 3 y 5. De

la misma manera, se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen rectal en la planificación y el volumen medio del recto en el conjunto de las quince sesiones.

<b>Estadísticas de muestras emparejadas</b>	<b>Media</b>	<b>n</b>	<b>DS</b>	<b>t-Student pareada</b>	<b>p-valor</b>
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 1</b>	69,2429	24	25,2802	-2,566	<u>0,017</u>
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 3</b>	60,3204	24	12,4430	-2,64	<u>0,015</u>
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 5</b>	66,1292	24	21,5393	-2,263	<u>0,033</u>
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 6</b>	59,5033	24	18,7078	-0,865	0,396
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 8</b>	59,3096	24	20,4762	-0,715	0,482
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 10</b>	60,4121	24	18,3995	-1,174	0,252
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 11</b>	55,7404	24	15,5171	0,12	0,905
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 13</b>	58,7817	24	12,9978	-0,816	0,423
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 15</b>	57,5812	24	10,5961	-0,46	0,65
<b>Volumen recto TAC Plani</b>	56,1521	24	10,2019		
<b>Volumen medio en 15 sesiones</b>	60,8804	24	11,3119	-1,897	<u>0,07</u>

Tabla 14. Comparación volúmenes recto en la TAC y durante el tratamiento.

Estas variaciones significativas del volumen rectal durante la primera semana pueden ser la causa de que en algunos pacientes la dosis administrada total al recto no cumpla las restricciones establecidas en la planificación. De la misma manera, han podido ser la causa de la diferencia significativa observada para el D98 CTV 57 administrado entre los subgrupos establecidos. Por ello, aunque ha formado parte de apartados anteriores, se ha procedido aquí a su estudio (Tabla 15).

	D98CTV57	n	Media	DS	p-valor
	Mayor a 57,3 Gy	19	56,98	9,91	
<b>Volumen recto TAC</b>	menor a 57,3Gy	5	53,02	11,89	0,271
<b>Planificación</b>					
	Mayor a 57,3 Gy	19	70,49	27,64	
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 1</b>	menor a 57,3Gy	5	64,49	14,18	0,859
	Mayor a 57,3 Gy	19	62,12	12,61	
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 3</b>	menor a 57,3Gy	5	53,49	10,03	0,214
	Mayor a 57,3 Gy	19	66,89	23,78	
<b>Volumen recto kvCBCT Ses 5</b>	menor a 57,3Gy	5	63,25	10,47	0,749
	Mayor a 57,3 Gy	19	61,39	12,31	
<b>Volumen recto medio</b>	menor a 57,3Gy	5	58,96	6,94	0,644

Tabla 15. Análisis de subgrupos según valor del D98 CTV57 administrado.

Para continuar con el estudio de las causas de sobredosificación rectal, se ha procedido a un análisis de subgrupos del V51 y del V36,5 administrados al recto.

#### 4.2.6 Análisis de subgrupos del V51 del recto administrado

Según si el V51 del recto administrado ha superado o no el volumen de restricción del 20%, se han estudiado las diferencias entre los pacientes (Tabla 16):

- Pacientes con V51 del recto administrado  $> 20\%$ , los pacientes 6 y 15.
- Pacientes con V51 del recto administrado  $\leq 20\%$ , el resto de pacientes.

		n	Media	DS	95% del intervalo de confianza para la media		Mín.	Máx.
					Límite inferior	Límite superior		
<b>V51Recto administrado</b>	V51 $\leq 20\%$	22	12,5700	4,1698	10,7212	14,418	3,09	18,66
	V51 $> 20\%$	2	32,1100	2,7719	7,2058	57,014	30,15	34,07
	Total	24	14,1983	6,8290	11,3144	17,082	3,09	34,07

Tabla 16. Pacientes en los que el V51 del recto administrado supera el 20%.

Se ha procedido a evaluar si el incumplimiento de la restricción en las dosis administradas al recto en estos dos pacientes pudiera tener como causa algunas variaciones en la planificación.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas para el V51 del recto planificado entre ambos grupos (Tabla 17). En consecuencia, la causa de que el V51 administrado al recto supere la restricción en dos paciente no se debe a diferencias en la planificación con el resto de pacientes.

		Suma de cuadrados	Media cuadrática	p-valor
<b>V51 Recto</b>	Entre grupos	,706	,706	,774
<b>TAC planificación</b>	Dentro de grupos	184,414	8,382	
	Total	185,120		
<b>V51 recto administrado</b>	Entre grupos	699,988	699,988	<u>&lt;001</u>
	Dentro de grupos	372,816	16,946	
	Total	1072,804		

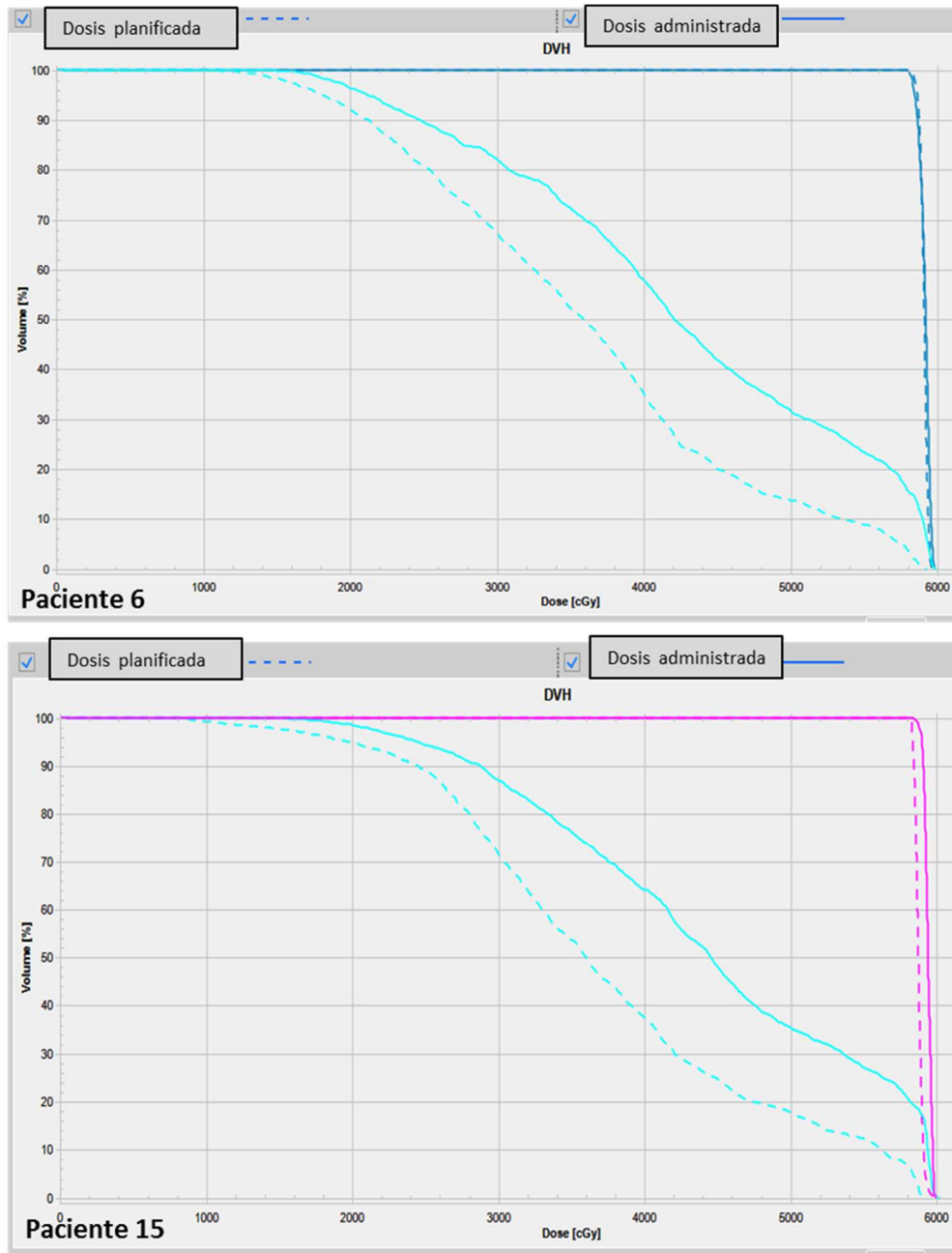
Tabla 17. Análisis de subgrupos según valor V51 recto administrado.

Se han estudiado los dos casos en los que el V51 administrado no ha cumplido la restricción. En el paciente 6, el valor del V51 planificado ha sido 13,22%, y el administrado ha sido 30,15%. En el paciente 15, el valor V51 planificado era 16,37% y el administrado ha sido 34,07%.

Aunque ninguno de ellos es un estadio T3b, la diferencia de valores en ambos pacientes ha sido notable. Como se puede observar en la figura 31, la dosis recibida en el recto ha sido muy superior a la planificada para los dos casos.



ESTUDIO SOBRE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA HIPOFRACCIONADA  
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO



Azul y rosa: dosis CTV 57; celeste: dosis recto.

Figura 31. HDV comparativo tratamiento planificado y administrado.  
Pacientes 6 y 15.

Para el estudio de las causas de esta sobredosificación, se han analizado las imágenes del tratamiento planificado y el realmente administrado al paciente 15

(Figura 32). Se observa cómo la isodosis del 98%, en naranja, en la representación de la dosis administrada abarca mayor cantidad de recto de la que estaba prevista en la planificación. En el HDV de este mismo paciente (Figura 31), se observa un incremento de la dosis administrada al recto casi paralelo a la planificada.

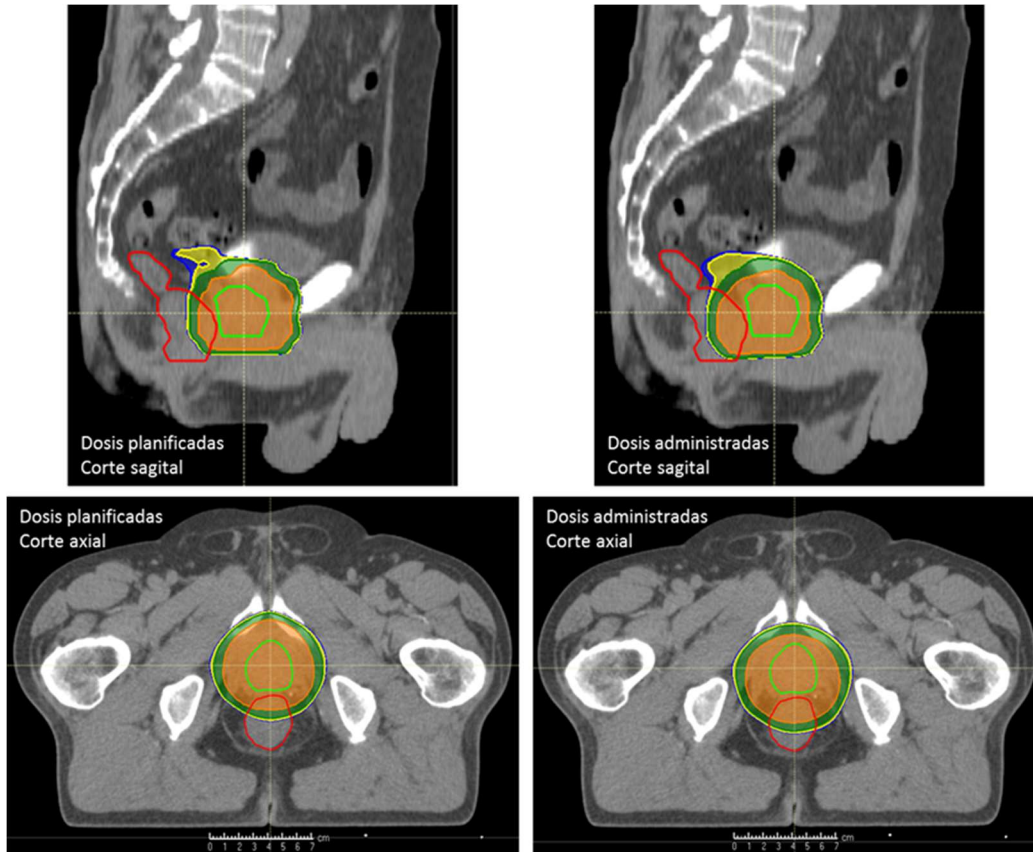
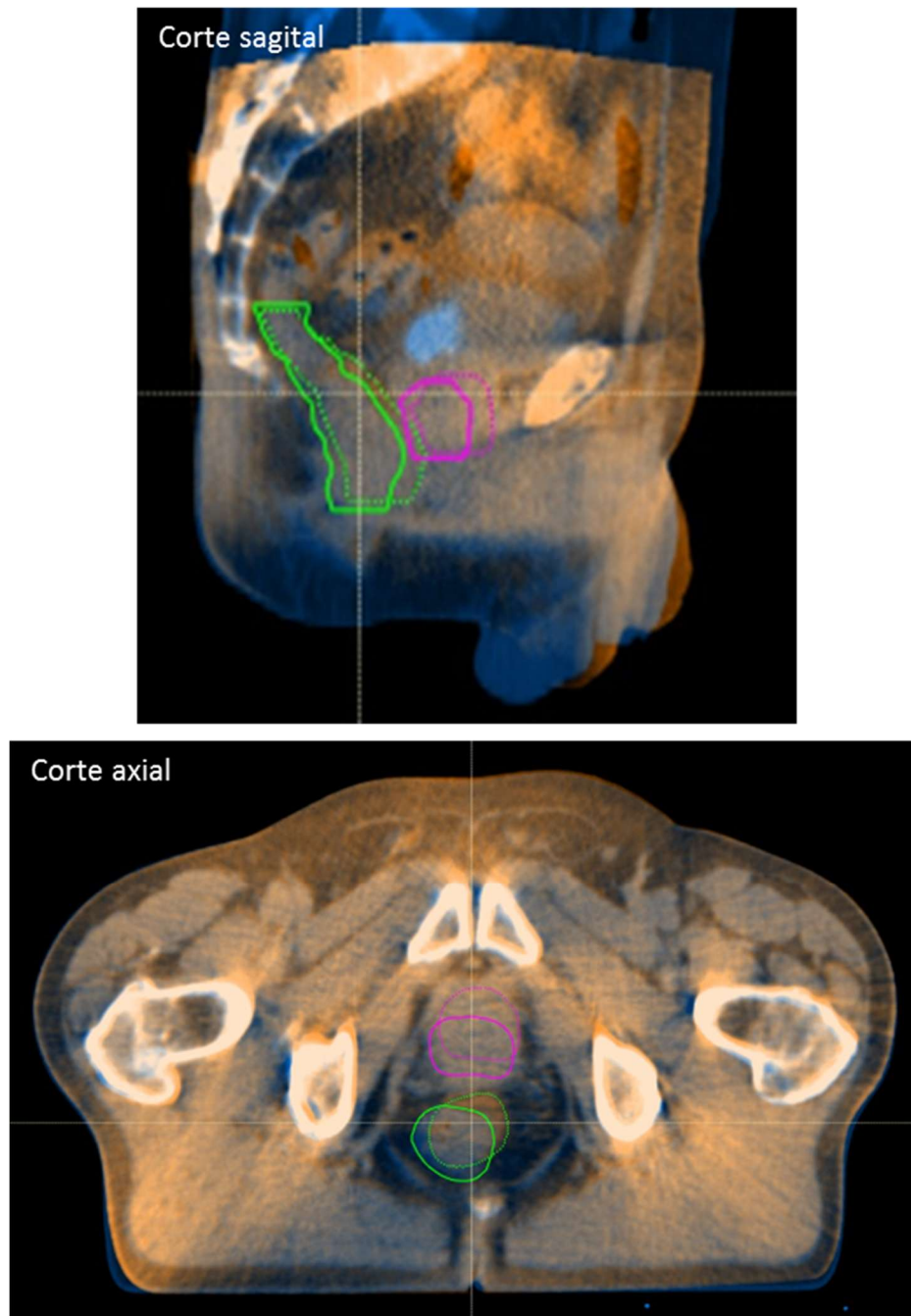


Figura 32. Comparativa de dosis planificadas y administradas. Paciente 15.

A través del registro deformable, se han proyectado los volúmenes del recto y del CTV 57 sobre las imágenes de fusión del registro rígido de la TAC y el kvCBCT de la sesión 5 (Figura 33). Se observa un desplazamiento en bloque del recto en sentido anterior, lo que ha provocado a su vez un desplazamiento anterior del CTV 57. El registro rígido es correcto y asegura la dosis al CTV 57. El desplazamiento anterior del recto ha aproximado la pared anterior rectal al volumen blanco y ha hecho que aumente la dosis que recibe el recto (Figura 32).



Verde continuo: recto TAC planificación; rosa continuo: CTV 57 TAC planificación; verde punteado: recto kV CBCT sesión 5; rosa punteado: CTV 57 kV CBCT sesión 5.

Figura 33. Proyección del recto y el CTV 57 de la TAC de planificación sobre el kV CBCT de la sesión 5. Paciente 15.

#### 4.2.7 Análisis de subgrupos del V36,5 del recto administrado total

Se han estudiado las diferencias entre los pacientes según si el V36,5 del recto administrado ha superado o no el volumen de restricción del 50% (Tabla 18):

- Pacientes con V36,5 del recto administrado  $> 50\%$ , los pacientes 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16 y 19.
- Pacientes con V36,5 del recto administrado  $\leq 50\%$ , el resto de pacientes.

		n	Media	DS	95% del intervalo de confianza para la media		Mín.	Máx.
					Límite inferior	Límite superior		
<b>V36,5 Recto administrado</b>	V36,5 $\leq 50\%$	15	42,2300	6,4632	38,6508	45,8092	27,05	50,00
	V36,5 $> 50\%$	9	58,1233	7,9976	51,9758	64,2708	51,00	72,47
	Total	24	48,1900	10,4619	43,7723	52,6077	27,05	72,47

Tabla 18. Descriptivo V36,5 recto en función de si administrado supera 50%.

Se ha procedido a evaluar si el incumplimiento de la restricción en las dosis administradas al recto en estos nueve pacientes pudiera tener como causa algunas variaciones en la planificación. No se han observado diferencias estadísticamente significativas para el V36.5 del recto planificado entre ambos grupos (Tabla 19). En consecuencia, la causa de que el V36,5 administrado al recto supere la restricción en nueve paciente tampoco se debe a diferencias en la planificación con el resto de pacientes.

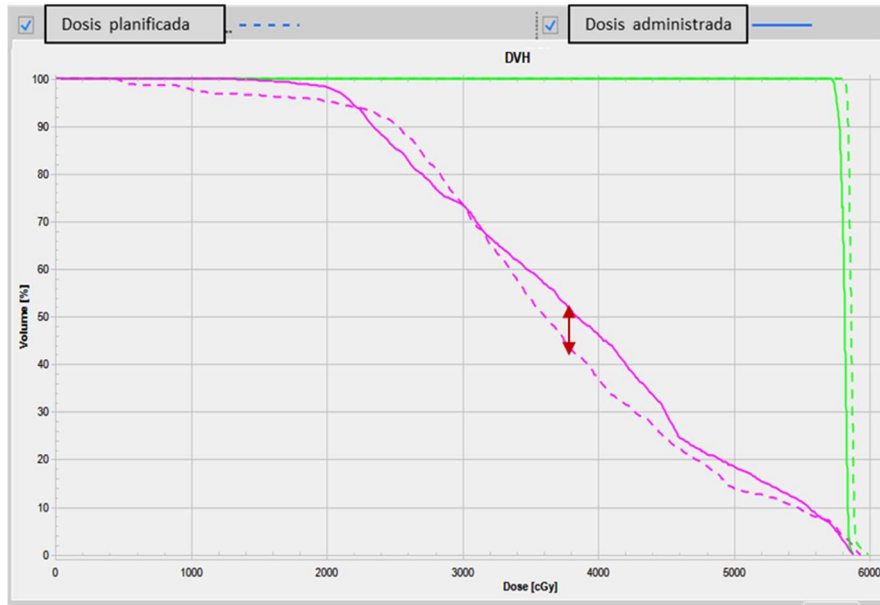
*ESTUDIO SOBRE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA HIPOFRACCIONADA  
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO*

		Suma de cuadrados	Media cua- drática	p-valor
<b>V36,5 Recto</b>	Entre grupos	1,712	1,712	,351
<b>TAC planificación</b>	Dentro de grupos	41,400	1,882	
	Total	43,111		
<b>V36,5 recto administrado</b>	Entre grupos	1426,160	1426,160	<b>&lt;.001</b>
	Dentro de grupos	1091,224	49,601	
	Total	2517,384		

Tabla 19. Análisis de subgrupos según valor V36,5 recto administrado.

Se analizan ahora las posibles causas del aumento de las dosis administradas al recto en los otros siete pacientes que componen el subgrupo de pacientes en los que el V 36,5 administrado ha superado el 50%.

Se ha procedido al análisis de las dosis planificadas y administradas al paciente 13 (Figura 34). Se observa cómo la dosis administrada al CTV 57 es ligeramente inferior a la planificada. Por el contrario, las dosis administradas a determinados volúmenes del recto, entre el 30% y el 60%, son superiores a las planificadas. Para buscar posibles causas de este aumento de dosis administrada al recto, se han analizado las imágenes del tratamiento planificado y el realmente administrado a este paciente (Figura 35). Se observa cómo la isodosis del 98% del tratamiento administrado (naranja) abarca un volumen de recto escasamente mayor que el previsto en la planificación, pero suficiente para que no se haya cumplido la restricción.



Verde: dosis CTV 57; rosa: dosis recto.

Figura 34. HDV comparativo tratamiento planificado y administrado. Pacientes 13.

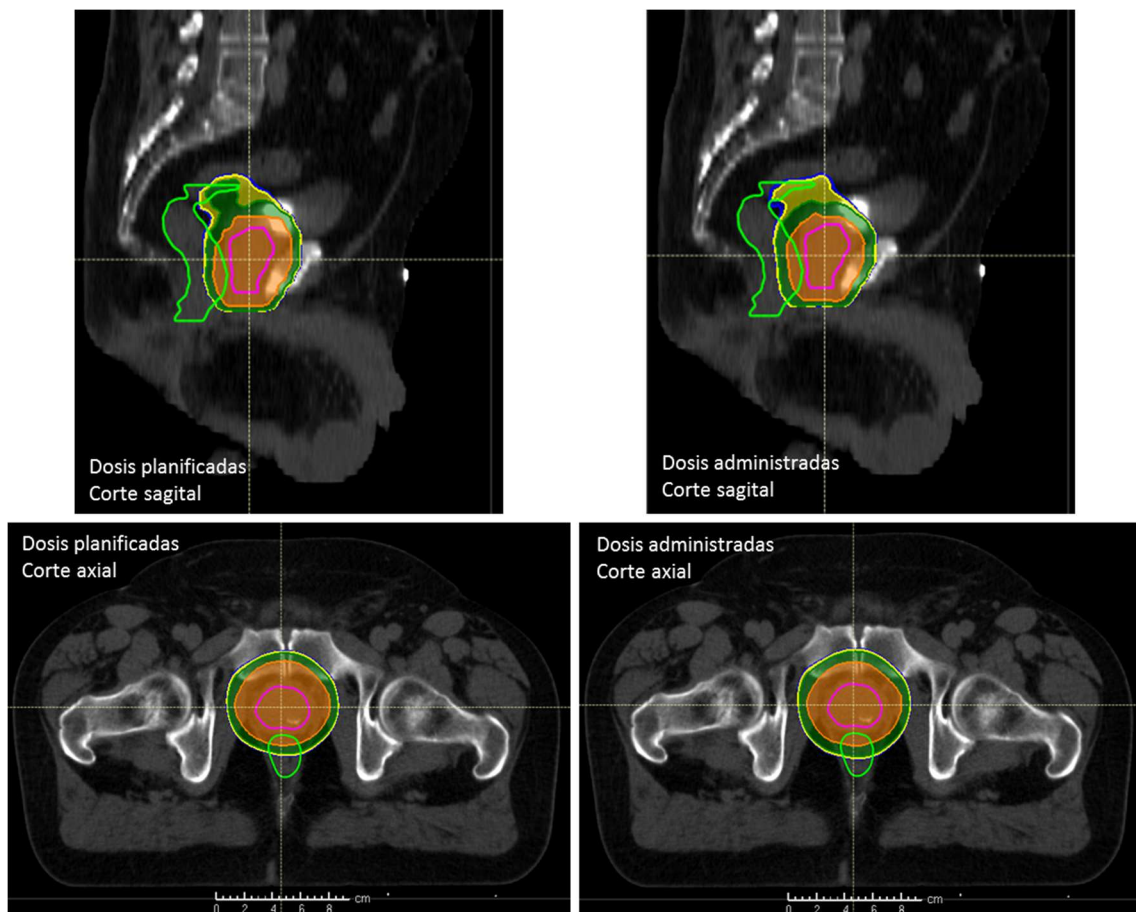
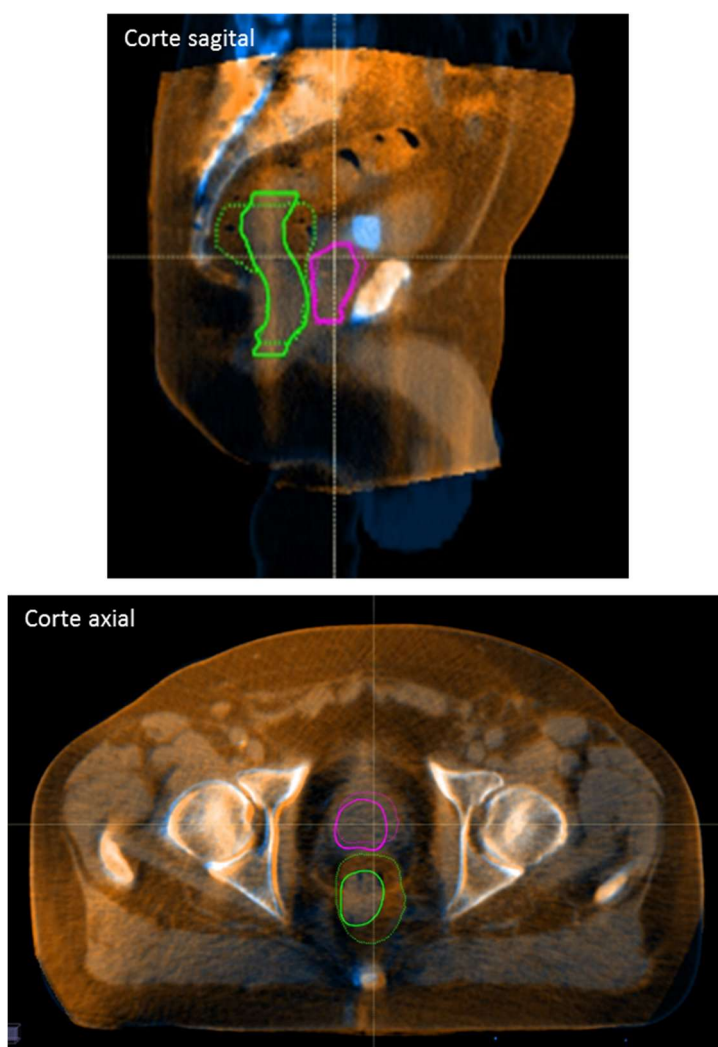


Figura 35. Comparativa de dosis planificadas y administradas. Paciente 13.



Mediante el registro deformable, se han proyectado los volúmenes del recto y del CTV 57 sobre las imágenes de fusión del registro rígido de la TAC y el kvCBCT de la sesión 8 de este paciente (Figura 36). Se observa un aumento del volumen rectal que origina un desplazamiento en sentido anterior y posterior de sus paredes. Este aumento del volumen ha provocado también un pequeño desplazamiento anterior a nivel de la porción superior del CTV 57, la base prostática.

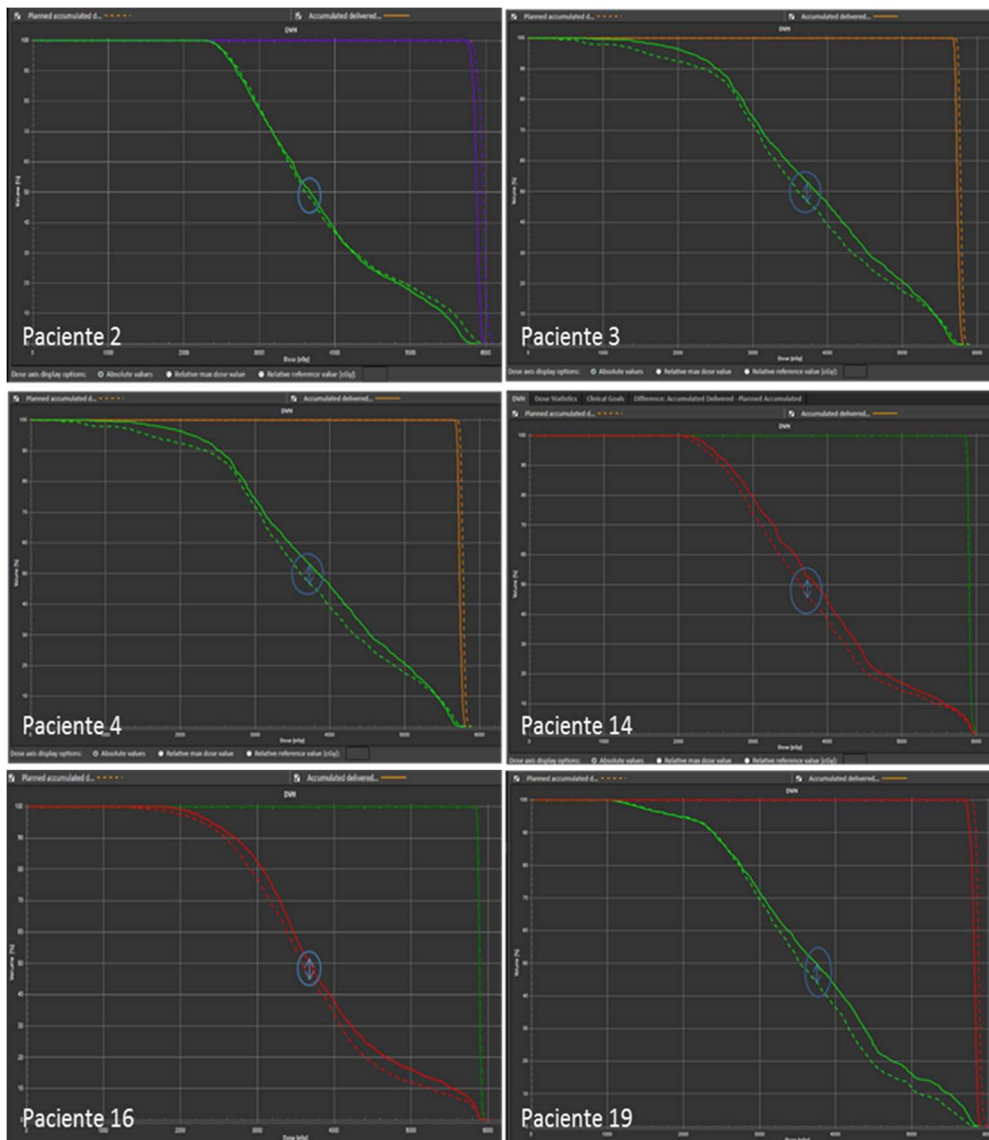
El aumento del volumen a nivel del tercio superior del recto ha originado que las dosis administradas al recto hayan sido superiores a las planificadas en la mayoría de los volúmenes de este órgano (Figura 36).



Verde continuo: recto TAC planificación; rosa continuo: CTV 57 TAC planificación;  
verde punteado: recto kvCBCT sesión 8; rosa punteado: CTV 57 kvCBCT sesión 8.

Figura 36. Proyección del recto y el CTV 57 de la TAC de planificación sobre el kvCBCT de la sesión 8. Paciente 13.

En los HDV de los otros seis pacientes del subgrupo en los que el V36,5 administrado no ha cumplido la restricción del 50% (Figura 37), se ha observado el mismo modelo de variación de las dosis administradas al recto respecto a las planificadas. Sólo han aumentado en determinados volúmenes del recto. Diferente comportamiento del que se ha constatado en los pacientes 6 y 15, en los que las dosis administradas superaban en todos los volúmenes rectales a las dosis planificadas. Merece la pena recordar que estos dos pacientes, además de incumplir esta restricción del V36.5, también incumplen la restricción del V51.



Línea discontinua: dosis planificadas; línea continua: dosis administradas.

Figura 37. HDV comparativos tratamientos planificado y administrado pacientes 2,3, 4,14, 16 y 19.



#### 4.2.8 Análisis evolutivo de las dosis acumuladas en recto

La limitación más incumplida de la planificación en los valores administrados al recto ha sido la del V36,5, en el 37,5% del total de pacientes. Por otra parte, ha sido durante las primeras cinco sesiones de tratamiento cuando se ha producido una variación significativa del volumen rectal respecto al volumen de la planificación.

Por estas dos razones, se ha realizado un estudio evolutivo de la dosis acumulada que ha ido recibiendo el 50% del recto (D50) durante la primera semana de tratamiento. Se ha buscado un valor de D50 límite predictivo de incumplimiento de la restricción de  $V36,5 < 50\%$ , pues sería un indicador de la necesidad de adaptar la planificación.

Se ha observado una relación significativa entre las dosis acumuladas en el 50% del recto (D50) durante las sesiones 1, 3 y 5 con que el V36,5 del recto administrado haya sido mayor al 50% (Tabla 20)

Variable(s) de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
<b>D50 Acumulado</b> <b>Recto TAC Ses 1</b>	<u>.841</u>	,081	,006	,682	,999
<b>D50 Acumulado</b> <b>Recto TAC Ses 3</b>	<u>.963</u>	,039	,000	,887	1,000
<b>D50 Acumulado</b> <b>Recto TAC Ses 5</b>	<u>1,000</u>	,000	,000	1,000	1,000

Tabla 20. Relación entre el D50 acumulado recto en sesiones 1,3 y 5 y el V36,5 administrado > 50%.

Una vez constatada esta relación significativa, se han buscado puntos de corte para el D50 acumulado en las sesiones 1,3 y 5. Esto podría alertar sobre la posibilidad de que el V36,5 del recto administrado finalmente no fuera a cumplir con la restricción planificada.

A la vista de las coordenadas de las curvas ROC de las sesiones 1,3 y 5 (Figura 38), se han estudiado aquellos valores que maximizaban la sensibilidad y la especificidad. Estos son los resultados:

- En la sesión 1, para el punto de corte  $D50 = 228,5$  cGy, se han catalogado como de riesgo de no cumplir la restricción del V36,5 los pacientes 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22 y 23.
- En la sesión 3, para el punto de corte  $D50 = 752$  cGy, se han catalogado como de riesgo los pacientes 2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 16 y 19.
- En la sesión 5: para el punto de corte  $D50 = 1194$  cGy, se han catalogado como de riesgo los pacientes 2, 3, 4, 5, 6, 13, 14, 15, 16, 19 y 22.

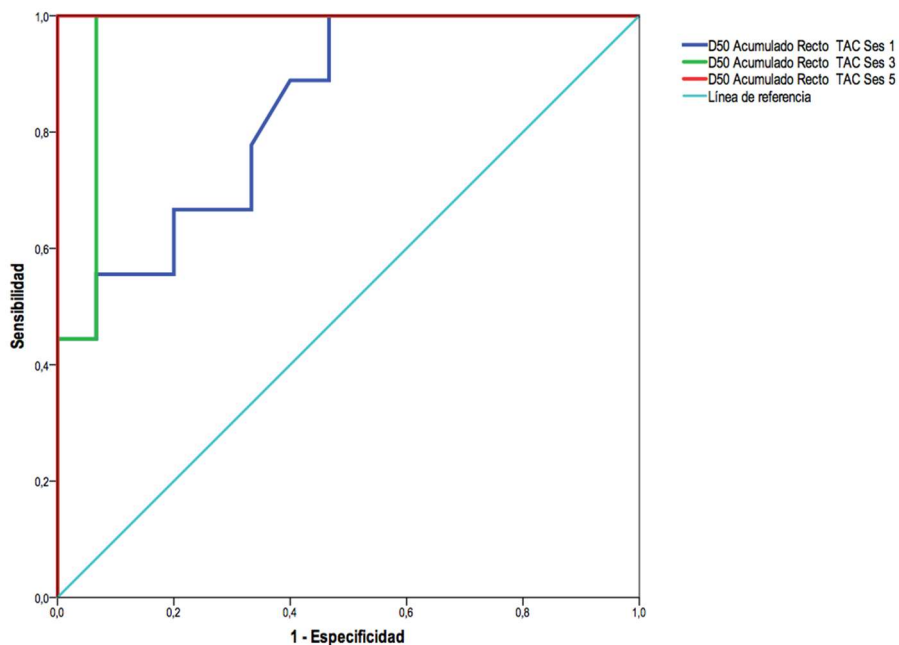


Figura 38. Curva ROC D50 acumulado recto sesiones 1,3 y 5.

Los casos en los que finalmente no se ha cumplido la restricción del V36,5 administrado al recto  $\leq 50\%$  han sido los pacientes 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16 y 19. Considerando el punto de corte del D50 en la sesión 5 (1194 cGy), se han catalogado como de alto riesgo de sobredosificación rectal a todos ellos y a los pacientes 5 y 22, que finalmente han cumplido dicha restricción, pero de forma muy ajustada, con un V36,5 del 50% y del 47% respectivamente. Por tanto, el punto de corte establecido en la sesión 5 optimiza la inferencia de los pacientes que están en riesgo de no cumplir con la restricción del V36,5 del recto.

La evolución del D50 acumulado en recto se ha estudiado para un esquema de tratamiento determinado, por lo que no sería útil si se emplea otro fraccionamiento distinto.

Para obtener un porcentaje de variación del D50 rectal acumulado que pueda ser útil en futuros estudios con otros fraccionamientos, se ha estudiado la relación entre la variación del D50 acumulado en recto desde la sesión 1 a la sesión 5 (Dif D50 S1-S5) y que el V36,5 administrado rectal sea mayor al 50% (Tabla 21).

Variable(s) de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Dif. D50 acumulado recto S1-S5	<a href="#">.993</a>	,012	,000	,969	1,000

Tabla 21. Relación entre diferencia del D50 acumulado recto desde sesión 1 a la 5 y el V36,5 administrado  $> 50\%$ .

Se ha observado que la relación entre la diferencia del D50 acumulado de la sesión 1 a la 5 y un valor de V36,5 final mayor al 50% es estadísticamente significativa.

Por ello, se ha identificado un punto de corte en la diferencia del D50 acumulado de la sesión 1 a la sesión 5 que pueda alertar sobre la posibilidad de que el V36,5 del recto administrado finalmente no fuera a cumplir con la restricción planificada.

A la vista de las coordenadas de las curvas ROC (Figura 39), se han estudiado aquellos valores que maximizaban la sensibilidad y la especificidad. Este es el resultado:

- En la diferencia del D50 acumulado desde la sesión 1 a la sesión 5, para el punto de corte de la Dif D50 S1-S5 = 950 cGy, se han catalogado como de riesgo de no cumplir la restricción del V36,5 los pacientes 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21 y 22.

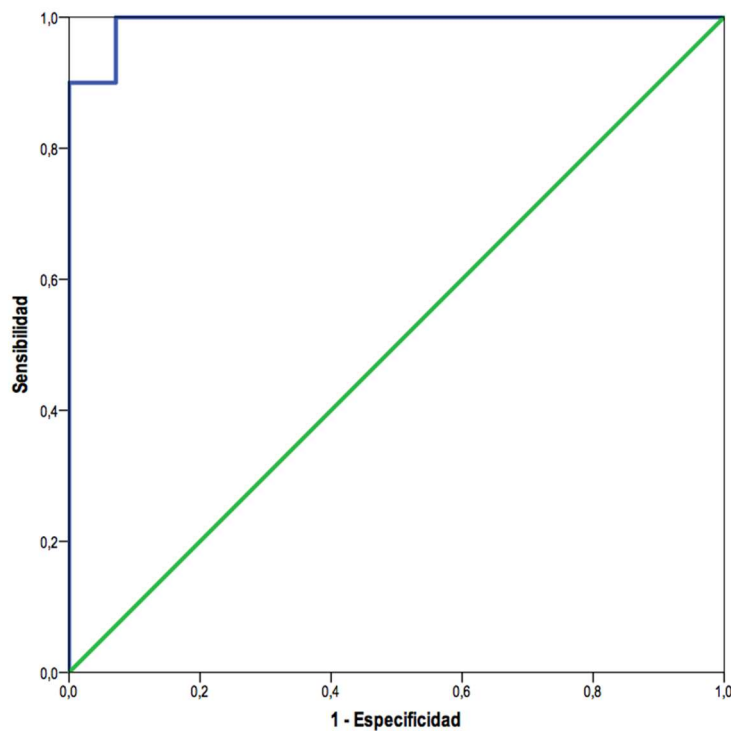


Figura 39. Curva ROC diferencia D50 acumulado recto sesiones 1 a 5.

Los casos en los que no se ha cumplido la restricción del V36,5 administrado al recto  $\leq 50\%$  han sido los pacientes 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16 y 19. Considerando el punto de corte de la Dif D50 S1-S5 = 950 cGy, se han catalogado como de alto riesgo de sobredosificación rectal a todos ellos y a los pacientes 17, 21 y 22, que finalmente han cumplido dicha restricción. Por tanto, el punto de corte establecido en la diferencia del D50 acumulado en recto desde la sesión 1 a la 5 optimiza la inferencia de los pacientes que están en riesgo de no cumplir con la restricción del V36,5 del recto.

La evolución del D50 acumulado en recto desde la sesión 1 a la sesión 5 ha tenido un comportamiento significativamente distinto en aquellos pacientes en que la dosis administrada al recto finalmente cumplía la restricción del V 36,5 y en los que no la cumplía. Por ello, se ha procedido a analizar si existe relación entre la Dif D50 S1-S5 y la división de los pacientes según el punto de corte observado del D50 en la sesión 1.

#### **4.2.9 Análisis de subgrupos del D50 acumulado en recto en la sesión 1**

Se han estudiado las diferencias entre los pacientes, según si el D50 administrado acumulado en recto en la sesión 1 ha superado o no el punto de corte establecido:

- Pacientes con D50 administrado acumulado en recto en sesión 1  $\geq 228,5$  cGy, los pacientes 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22 y 23.
- Pacientes con D50 administrado acumulado en recto en sesión 1  $< 228,5$  cGy, el resto de pacientes.

A los pacientes del primer grupo se les ha considerado como pacientes de alto riesgo de sobredosificación rectal y a los del segundo grupo como pacientes de bajo riesgo. La relación entre estos grupos de riesgo y la diferencia del D50 acumulado en recto desde la sesión 1 a la sesión 5 es significativa (Tabla 22).

Por tanto, el D50 acumulado de la sesión 1 puede anticipar el riesgo de que el V36,5 administrado al recto no cumplirá la restricción planificada.

	Alto Riesgo en Sesión 1	N	Media	Desviación estándar	U de Mann-Whitney	p-valor
Diferencia D50acum.	Bajo Riesgo	8	864,88	87,54		
					10	<a href="#">0,001</a>
Ses. 1 a 5	Alto Riesgo	16	1018,56	96,65		

Tabla 22. Relación entre D50 acumulado recto sesión 1 y la diferencia D50 acumulado sesiones 1 a 5.

Dado que la variación observada entre el volumen rectal de las sesiones 1,3 y 5 y el volumen rectal de la TAC de planificación ha sido significativa, se ha estudiado la relación del volumen rectal con el D50 acumulado en la sesión 1. Para ello, se han utilizado los grupos de riesgo establecidos anteriormente.

La relación entre estos dos grupos de riesgo y la variación del volumen rectal en la sesión 1 no ha sido significativa (Tabla 23). Por tanto, el volumen rectal en la sesión 1 no permite anticipar que el V36,5 administrado al recto no cumplirá la restricción planificada.

Como en esta sesión 1 es donde hay una mayor variación del volumen rectal respecto a la TAC, se ha deducido que tampoco existirían diferencias significativas con las sesiones 3 y 5.

	Alto Riesgo en Sesión 1	N	Media	Desviación estándar	U de Mann-Whitney	p-valor
	Bajo Riesgo	8	56,92	11,09		
Volumen recto TAC Ses 1					65,00	0,881
	Alto Riesgo	16	75,40	28,30		

Tabla 23. Relación entre D50 acumulado recto sesión 1 y volumen rectal en sesión 1.

Las relaciones significativas constatadas entre las dosis acumuladas en el 50% del recto (D50) durante las sesiones 1, 3 y 5 y que el V36,5 del recto administrado cumpla la restricción de la planificación son de gran utilidad clínica. Merece la pena evaluar si es posible establecer relaciones similares con los valores del D98 CTV 57 acumulados durante estas mismas sesiones del tratamiento.

#### 4.2.10 Análisis evolutivo de las dosis administradas al CTV 57

Se ha llevado a cabo un estudio evolutivo de la dosis que ha ido recibiendo el 98% del CTV 57 (D98 CTV 57) durante la primera semana de tratamiento. Se ha buscado un valor de D98 CTV 57 límite predictivo de incumplimiento de que la dosis administrada al CTV 57 finalmente sea inferior a 57,3 Gy, la dosis de prescripción.

Se ha observado que la relación entre las dosis acumuladas en el 98% del CTV 57 (D98 CTV 57) durante las sesiones 1, 3 y 5 con que el D98 CTV 57 administrado total sea mayor o igual a 57,3 Gy no es significativa (Tabla 24).

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
D98 Acumulado CTV 57 Ses 1	,037	,036	,002	,000	,107
D98 Acumulado CTV 57 Ses 3	,058	,059	,003	,000	,173
D98 Acumulado CTV Ses 5	,089	,064	,006	,000	,215

Tabla 24. Relación entre D98 acumulado CTV 57 sesiones 1,3 y 5 y D98 CTV 57 total administrado  $\geq 57,3$  Gy.

Según las coordenadas de las curvas ROC (Figura 40), al no existir una relación significativa entre ambas variables, no ha sido posible establecer puntos de corte significativos en los valores de D98 CTV 57 en las sesiones 1, 3 y 5.

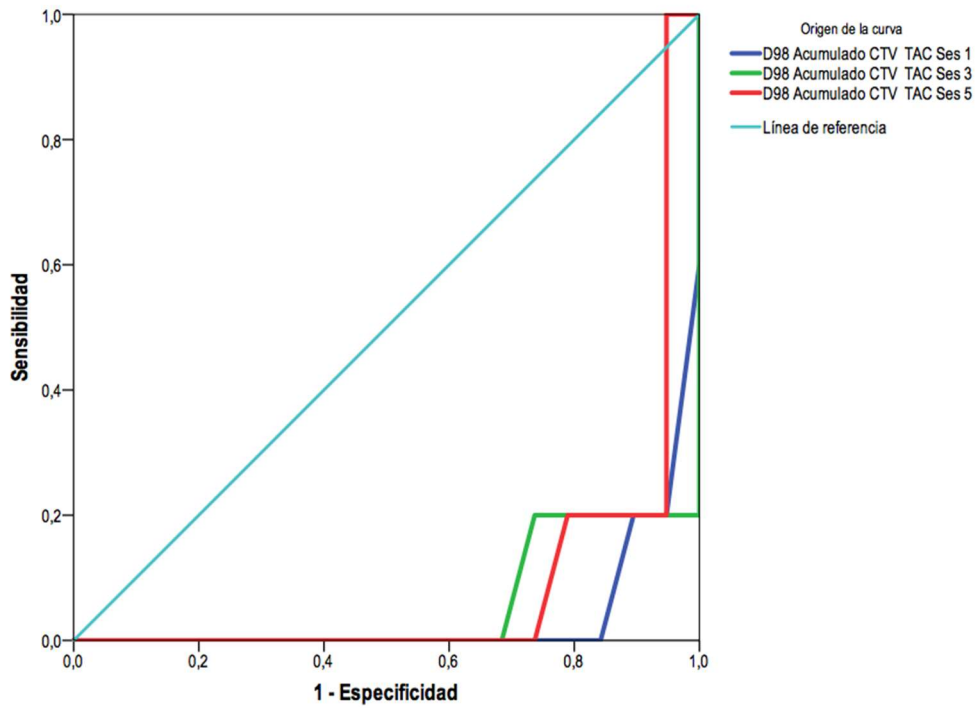


Figura 40. Curva ROC D98 CTV 57 acumulado sesiones 1,3 y 5.

Aunque no se ha observado una relación significativa, y para buscar posibles causas de subdosificación del CTV 57, se ha procedido a un análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado total.



#### 4.2.11 Análisis de subgrupos del D98 CTV 57 administrado total

Según si el D98 CTV 57 administrado total ha sido igual o superior a 57,3 Gy como dosis prescrita, se han estudiado las diferencias entre los pacientes:

- Pacientes con D98 CTV 57 administrado total < 57,3 Gy, los pacientes 4, 5, 12, 18 y 24.
- Pacientes con D98 CTV 57 administrado total  $\geq$  57,3 Gy, el resto de pacientes.

A los pacientes del primer grupo se les ha considerado como pacientes con dosis subóptima de tratamiento y a los del segundo grupo, como pacientes con dosis óptima de tratamiento.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas para el D98 CTV 57 administrado acumulado en las sesiones 1,3 y 5 entre ambos grupos (Tabla 25).

	D98CTV 57	n	Media	DS	p-valor
<b>D98 Acumulado CTV 57 Ses 1</b>	$\geq$ 57,3 Gy	19	387,00	4,31	
	< 57,3Gy	5	379,40	2,88	<u>&lt;0,001</u>
<b>D98 Acumulado CTV 57 Ses 3</b>	$\geq$ 57,3G y	19	1164,47	12,38	
	< 57,3Gy	5	1135,20	17,23	<u>0,003</u>
<b>D98 Acumulado CTV 57 Ses 5</b>	$\geq$ 57,3 Gy	19	1917,42	95,61	
	< 57,3Gy	5	1891,80	21,83	<u>0,006</u>

Tabla 25. Relación entre el D98 CTV 57 acumulado en sesiones 1,3 y 5 y un D98 CTV 57 administrado total  $\geq$  57,3 Gy.

Aunque se han observado diferencias estadísticamente significativas para el D98CTV 57 acumulado en las sesiones 1,3 y 5, según las curvas ROC, no hay capacidad para identificar un valor de D98 CTV 57 acumulado como predictor fiable de subdosificación.

#### 4.2.12 Análisis evolutivo de valores antropométricos y bioquímicos

Todos los pacientes del estudio han seguido una dieta pobre en residuos, debido a que contribuye a disminuir la toxicidad. Dichas dietas modifican los hábitos alimenticios de los pacientes y, en consecuencia, influyen en sus valores antropométricos. Por ello, se ha estudiado la relación entre los cambios de los valores antropométricos y la sobredosificación rectal.

La evolución del peso de los pacientes se ha valorado con diferentes medidas tomadas en el transcurso del estudio, al igual que se ha hecho con el IMC.

Desde el día de la TAC de planificación hasta el día del inicio de la radioterapia, los pacientes han presentado un aumento medio del peso de 688 gr. Se ha observado un descenso progresivo posterior, hasta llegar en la sesión 15 a un valor muy similar al de la TAC (Figura 41).

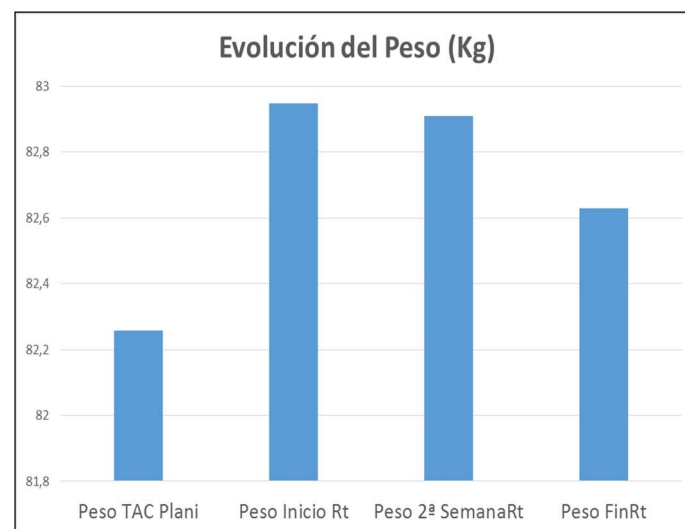


Figura 41. Variación del peso durante el estudio.

Para estudiar si existía una tendencia en la variación del peso, se ha analizado la evolución individual de cada paciente a lo largo de los 38 días que ha durado el tratamiento realmente llevado a cabo. Dicho análisis ha permitido observar una tendencia a la disminución del mismo, aunque sin seguir un patrón repetido (Figura 42).

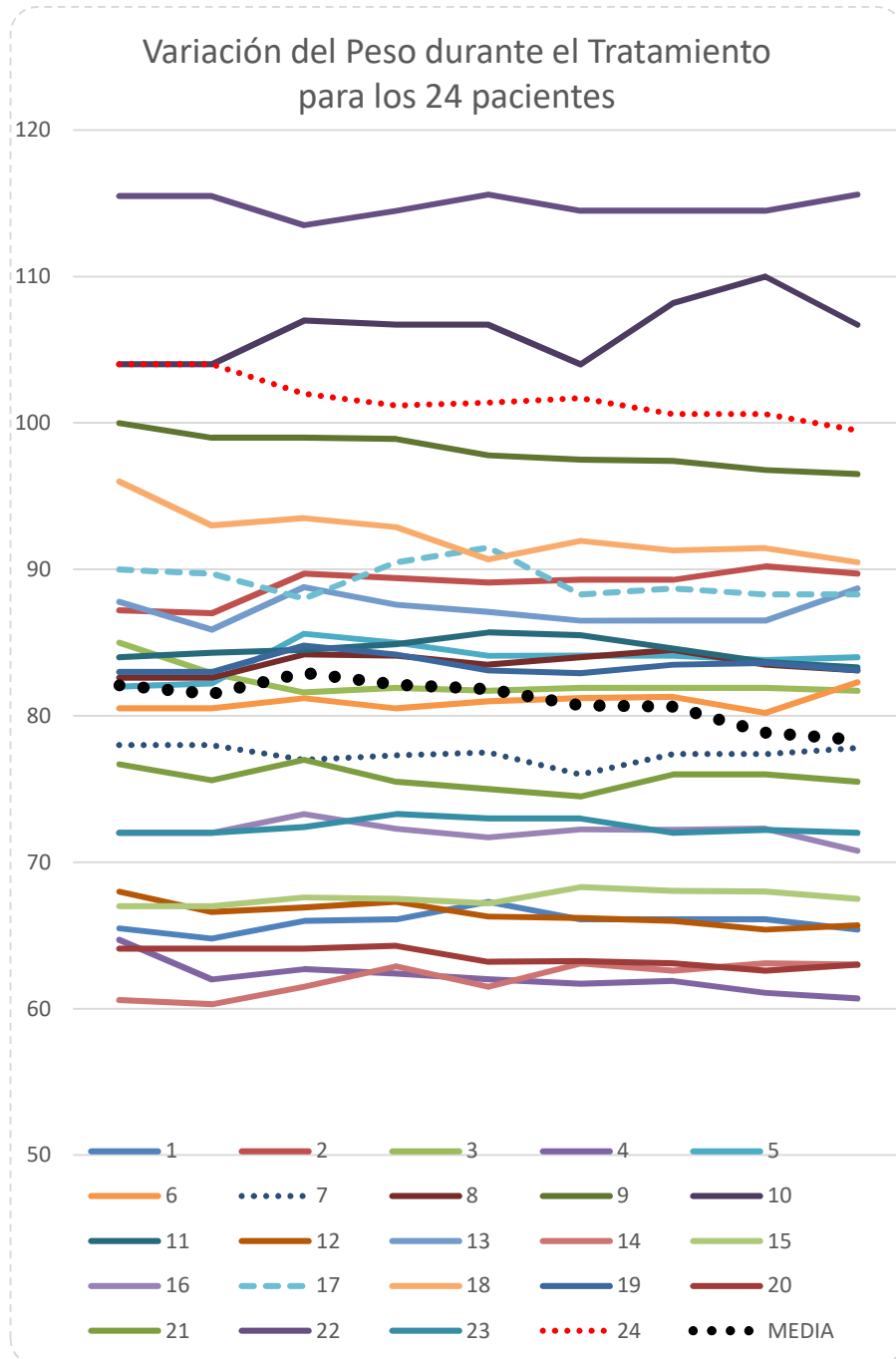


Figura 42. Variación del peso por paciente durante las 38 fracciones.

Al valorar los cambios en el peso que se producen entre el día de la TAC de planificación y el de cada una de las tres primeras semanas de tratamiento, se han observado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26). Se constata un aumento significativo del peso en las dos primeras semanas y es extrapolable al IMC.

Origen	peso	Tipo I de suma de cuadrados	Sig.
peso	Nivel 2 versus nivel 1	10,992	<b>0,044</b>
	Nivel 3 versus nivel 1	9,783	<b>0,030</b>
	Nivel 4 versus nivel 1	3,216	0,219

Tabla 26. Comparación peso TAC y peso medio de semanas 1, 2 y 3.

Al existir una variación significativa del peso desde el día de la TAC al inicio del tratamiento se ha estudiado si ha influido en que el D98 CTV 57 y el V36,5 de recto no hayan cumplido con las exigencias planificadas. No se ha observado relación significativa entre ellos (Tabla 27).

	Prueba t	gl	p-valor	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
					Inferior	Superior	
Variación Peso desde TAC plani a 1ª sesión	<b>D98CTV57</b>	0,09	21	0,929	0,08116	- 1,79908	1,96141
	<b>V36,5Recto</b>	-1,345	21	0,193	-0,98636	- 2,51142	0,53871

Tabla 27. Relación entre la variación del peso de la TAC y que el D98 CTV 57 y V36,5 no cumplan las exigencias planificadas.

La revisión de los cambios en el peso se ha complementado con el análisis evolutivo de los niveles de albúmina y prealbúmina desde la TAC de planificación hasta la sesión 15, final del estudio (Figuras 43 y 44) .

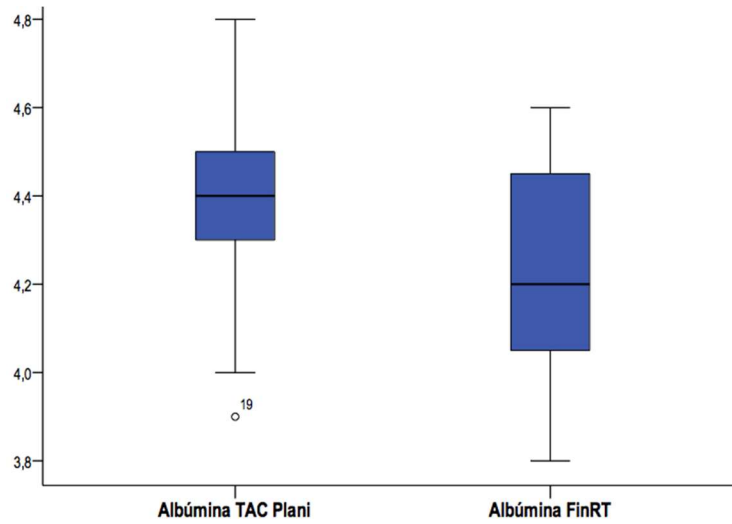


Figura 43. Comparación niveles albúmina en TAC planificación y sesión 15.

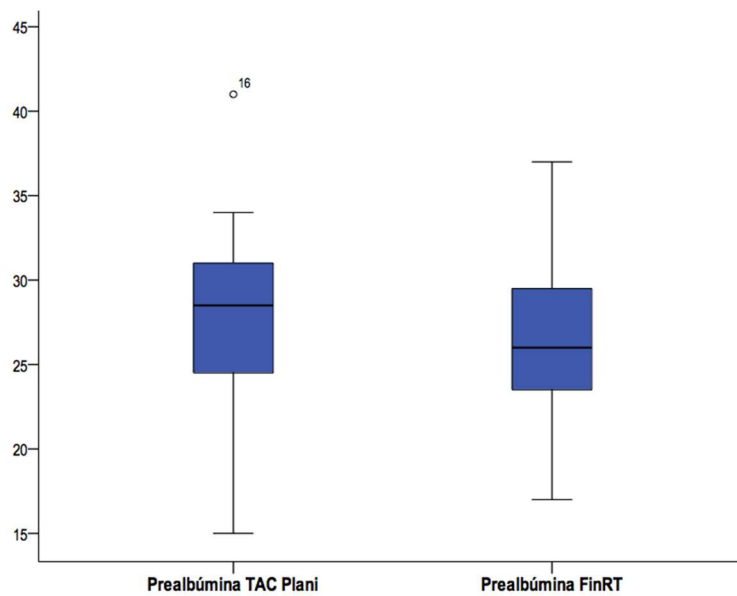


Figura 44. Comparación niveles prealbúmina en TAC planificación y sesión 15.

A pesar de que se ha producido un aumento significativo del peso en las dos primeras semanas de tratamiento, los niveles de albúmina y prealbúmina han descendido de forma significativa desde la TAC de planificación hasta la sesión 15 (Tabla 28).

	Media	n	DS	t- muestras relacionadas	p-valor
Albúmina TAC Plani	4,379	24	0,2105		
Albúmina Fin IGART	4,212	24	0,2473	3,391	<u>0,003</u>
Prealbúmina TAC Plani	28,00	24	5,300		
Prealbúmina Fin IGART	26,46	24	5,047	2,420	<u>0,024</u>

Tabla 28. Comparación de medias de niveles de albúmina y prealbúmina de TAC planificación y de sesión 15.

La restricción planificada que más pacientes han incumplido ha sido el V36,5 administrado al recto. Para analizar su relación con los niveles de albúmina y prealbúmina, se ha realizado un análisis de subgrupos. Se han diferenciado dos grupos:

- Pacientes con V36,5 del recto administrado  $> 50\%$ , los pacientes 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16 y 19.
- Pacientes con V36,5 del recto administrado  $\leq 50\%$ , el resto de pacientes.

Se ha procedido a evaluar si el incumplimiento de la restricción en las dosis administradas al recto pudiera tener como causa la disminución significativa de los niveles de albúmina y prealbúmina. No se han observado diferencias significativas para los niveles de albúmina y prealbúmina en el día de la TAC de planificación y en la sesión 15 entre ambos grupos (Tabla 29). En consecuencia, se ha des-

*ESTUDIO SOBRE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA HIPOFRACCIONADA  
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO*

cartado que el descenso de los niveles de albúmina y prealbúmina sea la causa de que el V36,5 administrado total al recto no haya cumplido la restricción planificada.

		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Stnd.</b>	<b>t- student</b>	<b>p-valor</b>
Albúmina TAC Plani	V36,5 ≤ 50%	15	4,40	0,23	0,617	0,543
	V36,5 > 50%	9	4,34	0,18		
Prealbúmina TAC Plani	V36,5 ≤ 50%	15	27,40	4,97	-0,708	0,486
	V36,5 < 50%	9	29,00	5,98		
Albúmina FinRT	V36,5 ≤ 50%	15	4,19	0,22	-0,482	0,635
	V36,5 > 50%	9	4,24	0,30		
Prealbúmina FinRT	V36,5 ≥ 50%	15	26,07	4,40	-0,483	0,634
	V36,5 < 50%	9	27,11	6,21		

Tabla 29. Comparación de medias de niveles albúmina y prealbúmina.





## **5. DISCUSIÓN**



Para iniciar la discusión, se debe tener en cuenta que el presente estudio ha seguido las recomendaciones de Di Yan y colaboradores para la puesta en marcha de técnicas de radioterapia adaptativa guiadas por imagen (IGART) 33. Se recuerda que las cuatro fases recomendadas por este autor son:

- 1<sup>a</sup>) Cálculo de la dosis administrada.
- 2<sup>a</sup>) Detección y análisis de las variaciones del tratamiento planificado.
- 3<sup>a</sup>) Decisión de si se debe adaptar el plan según la magnitud de las variaciones detectadas.
- 4<sup>a</sup>) Adaptación del tratamiento planificado a las nuevas circunstancias.

Para ello, se han empleado las imágenes de kvCBCT de cada uno de los 24 pacientes de la muestra.

A partir de los resultados obtenidos, se ha desarrollado un método para ejecutar las tres primeras fases. Se ha mostrado cómo la influencia de las variaciones anatómicas y nutricionales pueden condicionar la dosimetría planificada y evaluar, en consecuencia, si es necesario adaptarla.

A continuación, se propone la discusión sobre cada uno de los resultados obtenidos, agrupados por bloques.

## 5.1 Discusión sobre las características de los pacientes

La mediana de edad de la serie estudiada (73,5 años) no difiere de forma significativa con la descrita en otros estudios<sup>132</sup>. De la misma manera, la incidencia de las patologías de base estudiadas tampoco se diferencia de manera sustantiva respecto a las descritas por estos mismos autores.

El grupo de pacientes reclutados para el estudio ha tenido una mediana de edad de 73,5 años. En ellos, la patología acompañante más frecuente es la HTA, con una incidencia del 66,7%; seguida de la Dislipemia con un 25%. Por último, el 20% de los pacientes ha tenido como patología acompañante la Diabetes Mellitus.

Al evaluar la comorbilidad de los pacientes del estudio con el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) ajustado a la edad<sup>133</sup>, el 66,6% ha presentado una comorbilidad moderada (ICC: 3-4); el 29,16% ha presentado una comorbilidad baja (ICC: 1-2) y tan sólo un paciente, el 4,2 %, ha presentado comorbilidad severa (ICC > 4).

Albertsen y col.<sup>134</sup> han analizado 19.639 pacientes mayores de 65 años con cáncer de próstata localizado y que no han recibido ningún tratamiento en los siguientes 6 meses siguientes al diagnóstico. En el momento del diagnóstico presentaban un ICC = 0 el 72% de los pacientes, un ICC = 1 el 18% y un ICC  $\geq$  2 el 10%. Tras el análisis de su supervivencia a los 10 años, han sugerido que relativamente pocos hombres con cáncer de próstata localizado de más de 65 años morirán como consecuencia de un cáncer de próstata en los 10 años siguientes al diagnóstico. La mayoría de los hombres con un ICC = 0-1 sobrevivirá al menos 10 años. Los hombres con un ICC  $\geq$  2 tienen un riesgo sustancial de morir dentro de este marco de tiempo como consecuencia de otra causa que no sea su cáncer de próstata. Antes de decidir el enfoque terapéutico más adecuado,

los pacientes y los médicos deben utilizar el ICC para comprender los riesgos planteados por el cáncer de próstata y los riesgos médicos de otras patologías del paciente.

La diferencia en el porcentaje de pacientes de cada grupo del ICC respecto al estudio de Albertsen se debe a que en el presentado ahora se ha utilizado el ICC ajustado a la edad. Al ajustarlo a la edad, se otorgan 3 puntos a la franja de edad comprendida entre 70 y 79 años, al margen de otras enfermedades recogidas en dicho índice. Si se tiene en cuenta que la mediana de edad de la muestra es de 73,5 años, se puede afirmar que estos pacientes, en el momento del tratamiento, apenas presentan comorbilidad.

Por otro lado, se debe aclarar que de los 24 pacientes del estudio, 23 estaban en tratamiento con análogos de la LHRH y 1 con un antiandrógeno de 150 mg/día. Aunque este tratamiento hubiera podido tener influencia en los valores antropométricos medidos, debe tenerse en cuenta que todos ellos ya lo habían recibido en el momento de la primera valoración antropométrica. Por tanto, el bloqueo androgénico no ha supuesto ningún sesgo.

Durante una semana previa a la TAC de planificación, todos los pacientes reclutados habían realizado una dieta laxante suave, junto con un laxante suave y simeticona. Esta dieta la reiniciaron con idéntico tiempo de antelación al inicio del tratamiento y la continuaron durante el mismo. El hecho de que todos los pacientes hayan seguido la misma dieta y durante el mismo tiempo descarta igualmente que este factor haya podido producir algún sesgo en los resultados.

Con idéntico fin de evitar sesgos, todos los pacientes reclutados han sido sometidos al mismo estudio antropométrico, realizado por la misma especialista en nutrición y dietética y en idénticos momentos del tratamiento de cada uno.

## 5.2 Discusión sobre la comparación de la dosimetría planificada y administrada al CTV 57

Se han seguido las recomendaciones del informe número 83 de la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)<sup>41</sup>. En lo referente a la dosis prescrita al PTV, las exigencias dosimétricas en la planificación ( $D_{98} PTV 57 \geq 98 \% (56, 15 \text{ Gy})$  y  $D_2\% \leq 107 \% (61,31 \text{ Gy})$ ) se cumplen en todos los planes de tratamiento.

Hay que tener en cuenta que la TAC de planificación representa sólo una imagen congelada y puede diferir de forma sustancial de la “anatomía del día” recogida en el kVCBCT previo a cada sesión de tratamiento. Ello es debido a las variaciones de los órganos y su movimiento interno<sup>29</sup>.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios del  $D_{98} CTV 57$  y del  $D_2 CTV 57$  planificados y administrados. En estas dos variables, la media de la dosis administrada ha sido menor que la media que estaba planificada (Tabla 8 de resultados).

Este hallazgo no quiere decir que el CTV 57 en todos los pacientes haya recibido una dosis inferior a la terapéutica sino que la dosis recibida ha sido menor de la prevista en la planificación. Esto queda confirmado al comprobar cómo la media del  $D_{98} CTV 57$  administrado es superior a la dosis de prescripción ( $5754,7 > 5730 \text{ cGy}$ ).

Estos datos coinciden con los publicados por Murthy et al <sup>135</sup> quienes, al comparar las dosis planificadas y administradas con un tratamiento hipofraccionado (20 x 3 Gy) con tomoterapia en un grupo de 10 pacientes, observaron que el volumen de CTV que realmente recibía el 100% de la dosis prescrita era significativamente menor que el planificado (99,6 % vs 98,2%). Lo mismo ocurre con la dosis administrada al 100% del CTV en cada fracción (3,03 Gy vs 2,97 Gy). Los

citados autores también concluyen que la reducción de la dosis administrada no tiene por qué suponer un tratamiento incorrecto de los pacientes, siempre y cuando se usen unos márgenes correctos en la elaboración del PTV y un correcto uso de la técnica de IGRT.

Los resultados obtenidos coinciden también con los de otro estudio publicado por Godley y col.<sup>136</sup>, con cinco pacientes tratados con técnica de IMRT por un adenocarcinoma de próstata con un esquema de 42 x 1,8 Gy. En dicho trabajo, se estudian las variaciones en las dosis administradas por fracción, debidas a cambios en la anatomía del paciente y el efecto de dichas desviaciones en la dosis total administrada. Estos autores comprueban que la dosis administrada al 100% de la próstata en los cinco pacientes está en todos ellos por debajo de la planificada, con una disminución media del 2,9%. Concluyen que esta subdosificación es leve y se debe al empleo de unos márgenes correctos de PTV y tampoco debería tener implicaciones clínicas.

El estudio que ahora se presenta mejora los métodos de evaluación empleados tanto por Murthy como por Godley antes comentados. Por un lado, ha incluido más del doble de pacientes. Por otro, el módulo de radioterapia adaptativa utilizado en las dos publicaciones citadas emplea un algoritmo que no permite calcular de forma real las dosis acumuladas en una determinada fracción. Por ello, tienen que trabajar con desviaciones porcentuales de las dosis diarias administradas, para luego normalizarlas al total de la dosis prescrita.

Hay que recordar que Gunnlaugsson y col.<sup>30</sup> constatan un aumento del volumen prostático del 14% (en dirección cráneo-caudal y antero-posterior) a mitad del tratamiento, que se reduce al 9% al final del mismo. Por el contrario, en este estudio no se han encontrado diferencias significativas al comparar el volumen del CTV 57 en la TAC de planificación con los volúmenes de dicho CTV 57 en los kvCBCT de cada fracción, ni con su valor medio global. La razón de esta discordancia podría deberse a que en el estudio de Gunnlaugsson los pacientes son tratados en la práctica clínica con un esquema hipofraccionado (7 x 6,1 Gy), lo que

conlleva un edema mayor, mientras que en el presente estudio los pacientes han sido tratados con el protocolo habitual del CHPC.

Chow y col.<sup>137</sup> estudian el efecto de la reducción del peso sobre la dosimetría planificada tanto con técnica de IMRT como de VMAT en cinco pacientes tratados con radioterapia por un adenocarcinoma de próstata con un esquema de 39 x 2 Gy. La forma de evaluar dicha reducción del peso consiste en reducir de forma simétrica el contorno del paciente en la dirección anterior y las direcciones laterales sobre las imágenes de la TAC de planificación desde 0,5 a 2 cm, lo que se realiza también de forma idéntica con un fantoma. En los resultados que presentan, tanto el D99% administrado del PTV y del CTV (próstata) experimentan un incremento con la reducción de volumen tanto en la simulación sobre la TAC del paciente como en la del fantoma. Dicho aumento de las dosis administradas es mayor en la técnica de IMRT. En el caso del recto, observan que el D30% administrado al recto con la reducción del volumen del paciente aumenta respecto al prescrito. Tanto en la simulación sobre la TAC del paciente como en la del fantoma, dicho aumento de las dosis administradas también es mayor con la técnica de IMRT.

Hay que señalar que estos mismos autores reclaman la necesidad de desarrollar un modelo más exacto de deformación de dosis. Este modelo debe permitir conectar las imágenes de la TAC con las obtenidas durante el tratamiento y ha de permitir evaluar si las pérdidas de peso tienen una influencia significativa en algunos pacientes.

A este respecto, se puede afirmar que la disminución de la dosis administrada al CTV 57 y relacionada con la pérdida de peso en el paciente 24, no coincide con el aumento de la dosis administrada descrito por Chow. Esta discordancia obedece a que su estudio presenta las siguientes limitaciones:

- A diferencia del modelo que emplean estos autores para simular la reducción del peso, cuando un paciente pierde peso no lo hace de forma simé-



trica en todas las direcciones. Este hecho queda reflejado en la figura 26 del presente trabajo.

- En las simulaciones realizadas, dan por supuesto que, a pesar de las reducciones de volumen del contorno del paciente, la próstata y el recto se encuentran en la misma posición que en la TAC de planificación. Dicha suposición no siempre se cumple, tal y como se puede comprobar en la citada figura 26.

- En algunos casos, la pérdida de peso modifica la posición de apoyo sobre la mesa de tratamiento que el paciente presentaba en la TAC de planificación. Esta modificación no la tienen en cuenta estos autores.

- El número de pacientes estudiados, cinco, es muy reducido.

El estudio que ahora se presenta permite superar estas limitaciones apuntadas, por las siguientes razones:

- Se utilizan las imágenes de kvCBCT que recogen la anatomía del día que el paciente presenta durante las diferentes sesiones del tratamiento

- Las variaciones de posicionamiento del paciente o los cambios de volumen y posición del CTV y recto quedan recogidos y son tenidos en cuenta para el cálculo de las dosis administradas

- Para el cálculo de las dosis administradas, se ha empleado el RDI, que permite un cálculo más exacto de las dosis administradas. Esta es una herramienta que los propios autores reclaman que se debería emplear en los futuros estudios.

### **5.3 Discusión sobre la comparación de la dosimetría planificada y administrada al recto**

En cuanto al volumen de recto que recibe 51 Gy y el que recibe 36,5 Gy, se han cumplido en todos los pacientes las limitaciones dosimétricas exigidas en la planificación ( $V_{51} < 20\%$  y  $V_{36,5} < 50\%$ ).

En la TAC de planificación todos los pacientes han presentado un diámetro de luz rectal de  $\leq 3$  cm a nivel del centro de la próstata. Chen et al<sup>138</sup> demostraron los beneficios de tener poco contenido rectal en este momento. El aumento del contenido rectal facilita que se alcancen las dosis limitantes al recto, pero la disminución de dicho contenido durante el tratamiento ocasiona un aumento de la dosis estimada para el recto.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias del  $V_{51}$  y el  $V_{36,5}$  planificados y los realmente administrados (Tabla 15 de resultados). A pesar de no existir una diferencia significativa, se ha constatado una gran variación de los valores administrados del  $V_{51}$  (Figura 14 de resultados) y, sobre todo, del  $V_{36,5}$  (Figura 16 de resultados).

Igual que en el presente estudio, Godley y col.<sup>5</sup> constatan que las dosis administradas al recto también presentan una gran variación. Ellos tampoco observan diferencias significativas entre las dosis administradas al recto y las planificadas. En dicho trabajo, el  $V_{70}$  administrado es el equivalente al que aquí se denomina  $V_{51}$  y, en su caso, unas veces es mayor y otras menor al planificado. En los cinco pacientes de su estudio, siempre se cumple la limitación establecida en la planificación para el recto. Este cumplimiento universal de las limitaciones en las dosis administradas al recto para tan sólo cinco pacientes puede deberse a la muestra tan reducida. En la muestra aquí utilizada de veinticuatro pacientes, se ha comprobado que, en dos de ellos, el  $V_{51}$  total administrado al recto ha superado la limitación establecida en la planificación.

En los valores del V51 del presente estudio la dispersión se ha producido, sobre todo, hacia volúmenes de recto inferiores a los planificados. El volumen de recto al que realmente se han administrado 51 Gy ha sido inferior al planificado (Figura 14 de resultados).

Por el contrario, en el trabajo de Murthy et al.<sup>127</sup> sí se observan diferencias significativas en el volumen absoluto de recto que realmente recibe el 100% y el que recibe el 70% de la dosis prescrita respecto al planificado. En dicho estudio, esos valores administrados son superiores a los planificados en el 45,4% y el 44,4% de las fracciones de tratamiento. Se considera que el estudio referido presenta varias limitaciones:

- En primer lugar, y debido al filtro utilizado en la adquisición del CBCT del aparato de tomoterapia, con frecuencia no se observa la longitud completa del recto en las imágenes de verificación. Por ello, se realizan estimaciones de dosis administrada en valores absolutos, calculando la dosis máxima a un determinado volumen.

- Otra limitación respecto al presente estudio radica en que su módulo de radioterapia adaptativa no permite calcular las dosis acumuladas. Por esta razón, tanto para el cálculo de las dosis administradas al CTV como las administradas al recto, se ofrecen valores por fracción de tratamiento. En base a las mismas, se realiza una estimación de la dosis total administrada.

Estas limitaciones se superan en el estudio que ahora se presenta con la utilización conjunta de las siguientes herramientas:

- Primero, por el uso de un filtro de mayor tamaño que permite realizar una reconstrucción de la región pélvica. La longitud total del recto siempre aparece en las imágenes del kvCBCT.

- Segundo, porque la utilización del registro deformable de imágenes en el cálculo de las dosis administradas permite obtener datos de las dosis acumuladas en una o en el total de las fracciones para un determinado volumen rectal.

- Las dosis utilizadas para un determinado volumen rectal son un factor predictivo independiente para la toxicidad rectal. Existen estudios que introducen modelos de desplazamiento del recto durante el tratamiento y los incorporan al cálculo de las dosis realmente administradas al mismo. En estos estudios, se observa una relación estadísticamente significativa entre el volumen de recto que recibe entre 55-70 Gy y la toxicidad grado I (RTOG), el tenesmo rectal, la incontinencia fecal y el sangrado rectal<sup>139</sup>.

El trabajo de Murthy y el que aquí se presenta sí coinciden en constatar la variabilidad de las dosis administradas al recto. Esta es mucho mayor que la variabilidad de las dosis administradas al CTV.

La variabilidad menor de las dosis administradas al CTV se debe a que la IGRT está enfocada básicamente a la superposición del CTV de la TAC y del kVCBCT, sin corregir la posición de los órganos de riesgo. En el caso del recto, se ha demostrado que presenta una variabilidad notable en su posición entre fracciones<sup>140,141</sup>.

## **5.4 Discusión sobre la comparación volumétrica del recto planificado y durante el tratamiento**

Al estudiar la variación del volumen rectal que se da entre el día de la TAC de planificación y durante el tratamiento (tabla 16 de resultados), se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aumento del volumen rectal durante la primera semana (sesiones 1,3 y 5). Estas diferencias se han dado a pesar de haber seguido todos los pacientes la misma preparación. Estos aumentos del volumen durante la primera semana han ocasionado que también se haya dado una diferencia significativa respecto al volumen medio rectal de las 15 sesiones. Esta variación significativa del volumen rectal ha provocado que las dosis administradas a determinados volúmenes del recto hayan sido mayores que las planificadas.

Estos datos coinciden con los obtenidos por Prabhakar y col.<sup>142</sup>, quienes observaron una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen rectal en la TAC de planificación y la suma booleana resultante de dicho volumen durante de los primeros 5 días. Esta diferencia significativa también la han observado con la suma booleana resultante del volumen rectal de los 38 días de tratamiento.

En el referido estudio, este aumento del volumen rectal altera las dosis recibidas por dicho órgano de riesgo y, por tanto, afecta a las dosis totales administradas al recto. Hay que aclarar que esta variación de las dosis totales, causada por el aumento del volumen rectal, se observa sólo en los tratamientos con técnica de IMRT y no en los que utilizan radioterapia conformada 3D. Esto confirma que las dosis recibidas por el recto durante un tratamiento de IMRT son más sensibles a las variaciones rectales que en un tratamiento con 3D.

Los autores de este estudio sostienen que esta diferencia observada según la técnica empleada puede deberse al gradiente de dosis tan marcado que presentan los tratamientos con IMRT. Ello hace más probable que las variaciones rectales apro-

ximen parte de su volumen a las regiones que reciben dosis más elevadas. Todo hace pensar que es en este tipo de tratamientos donde se debería emplear una técnica de radioterapia adaptativa capaz de permitir la modificación del plan inicial cuando fuera necesario.

## **5.5 Discusión sobre el análisis evolutivo de las dosis acumuladas en recto**

Se ha observado una relación significativa entre las dosis acumuladas en el 50% del recto (D50) durante las sesiones 1, 3 y 5 con que el V36,5 del recto administrado sea mayor al 50% (Tabla 21 de resultados). Se han obtenido valores de D50 acumulado en recto durante las sesiones 1, 3 y 5 de tratamiento que permiten alertar de forma fiable del riesgo de sobredosificación rectal.

Murthy et al.<sup>143</sup> han estudiado de forma retrospectiva 10 pacientes que habían recibido un tratamiento con tomoterapia de 20 x 3 Gy. En dicho estudio, se comprueba que durante las primeras 3 o 5 fracciones de tratamiento es posible predecir aquellos pacientes en que las dosis administradas al recto superarán el límite establecido en la planificación. Es esta una predicción más que fiable pues sus porcentajes de acierto oscilan entre un 80 y un 100%. Tanto en este como en el otro artículo de los mismos autores citado anteriormente<sup>127</sup>, no siempre se puede observar la longitud completa del recto en todos los CBCT. Ello se debe al filtro utilizado en la adquisición del CBCT del aparato de tomoterapia. Esta es la causa por la que realizan estimaciones de dosis administradas en valores absolutos. Estos valores son el volumen de recto que recibe más del 100% de la dosis prescrita, el volumen que recibe más del 70% de la dosis prescrita y la dosis máxima administrada a recto.

El módulo de radioterapia adaptativa utilizado por estos autores no permite calcular las dosis acumuladas. Por ello, realizan una estimación de la dosis total administrada en base a cada una de las imágenes de estas 5 primeras fracciones. Para considerar si ha existido una sobredosificación respecto a la planificación, entienden que se debe cumplir una de las siguientes variaciones:

- El volumen de recto que recibe el 100% o el 70% de la dosis prescrita supera en 2 ml al volumen planificado.
- La dosis máxima administrada a recto es al menos un 1% mayor que la dosis máxima planificada en una o más de las tres primeras fracciones.
- La dosis máxima administrada a recto es al menos un 1% mayor que la dosis máxima planificada en dos o más de las cuatro primeras fracciones.
- La dosis máxima administrada a recto es al menos un 1% mayor que la dosis máxima planificada en dos o más de las primeras cinco fracciones.

En el estudio que ahora se presenta, se incluyen veinticuatro pacientes, más del doble que los reclutados por Murthy et al. Esta muestra más amplia minimiza la posibilidad de que los hallazgos encontrados sean debidos al azar y ofrece puntos concretos de corte en las dosis acumuladas en recto. Por tanto, esta propuesta permite una predicción más exacta de aquellos pacientes en que no se va a cumplir con las restricciones planificadas. En consecuencia, si fuera necesario, permite adaptar los tratamientos planificados.

No se tiene constancia de que haya otros estudios publicados que ofrezcan instrumentos para predecir en la primera semana de tratamiento aquellos pacientes en los que las dosis administradas al recto vayan a superar los límites aconsejables. Tampoco se tiene noticia de que exista en la literatura publicada algún estudio que determine puntos de corte tan exactos en las dosis administradas acumuladas al

recto para identificar aquellos tratamientos que convendría adaptar. Estos son motivos suficientes para entender que el trabajo que se presenta supone una verdadera innovación en la aplicación clínica de la Radioterapia Adaptativa.

## **5.6 Discusión sobre el análisis evolutivo de las dosis administradas al CTV 57**

Se ha observado que la relación entre las dosis acumuladas en el 98% del CTV 57 (D98 CTV 57) durante las sesiones 1, 3 y 5 con que el D98 CTV 57 administrado total sea mayor o igual a 57,3 Gy no es significativa (Tabla 25).

Aunque se ha intentado, no ha sido posible establecer puntos de corte para el D98 CTV 57 acumulado que permitan predecir con fiabilidad que el D98 CTV 57 total será igual o superior a la dosis prescrita. Esta imposibilidad se debe a que el control IGRT tiene como principal objetivo asegurar las dosis a dicho CTV 57. Por tanto, para poder establecer unos puntos de corte significativos y con implicaciones similares a los determinados para el recto, haría falta una muestra mucho mayor.

## **5.7 Discusión sobre la evolución de los valores antropométricos y bioquímicos**

De los datos resultantes del estudio antropométrico inicial y según la clasificación internacional del estado nutricional de la OMS<sup>144</sup>, ninguno de los pacientes reclutados ha presentado delgadez y la mayoría estaba en el grupo de sobrepeso (preobesos).



En la primera determinación de los niveles de proteínas, a excepción de un paciente, todos los demás han presentado cifras normales de albúmina. Lo mismo ha sucedido con los valores de prealbúmina, pero aquí ha sido un paciente distinto al anterior el que ha presentado valores diferentes al resto.

Los niveles de albúmina y prealbúmina han descendido de forma significativa desde la TAC de planificación hasta la sesión 15 (Tabla 28 de resultados). Este resultado coincide con los datos publicados por diversos autores<sup>145</sup> y abre otras vías de investigación relacionadas con la estimación de la toxicidad asociada a la radioterapia. Esta disminución de proteínas plasmáticas causadas por la radioterapia se asocia a alteraciones del transporte y metabolismo de lípidos y de la coagulación. Este descenso podría ser utilizado para elaborar algoritmos de predicción de toxicidad aguda.

Con el fin de estudiar el valor predictivo de toxicidad rectal del descenso de niveles de proteínas, se ha analizado la evolución de los niveles de albúmina y prealbúmina en los pacientes. Se ha realizado un análisis de subgrupos según si las dosis administradas al recto cumplen o no la restricción para el V36,5 (9 pacientes no la cumplen y 15 sí). En el grupo de 9 pacientes en los que la toxicidad rectal debería ser mayor, existe un descenso de los niveles de albúmina y prealbúmina más acusado que en los otros 15. En cualquier caso, esta diferencia entre ambos grupos no es significativa.



## **6. PROTOCOLO DE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: PROPUESTA Y DISCUSIÓN**



A partir del análisis de los resultados que se han obtenido en el presente estudio, se ha elaborado una propuesta de protocolo de radioterapia adaptativa en cáncer de próstata. Para la elaboración del mencionado protocolo se han empleado las imágenes kVCBCT del control IGRT que, desde hace años, se viene empleando en la práctica clínica habitual del CHPC.

El desarrollo de una nueva técnica de radioterapia adaptativa con la capacidad de calcular dosis parciales acumuladas hasta una fracción determinada es la principal aportación del presente estudio. El cálculo de dosis parciales acumuladas no era posible técnicamente hasta la aparición reciente del registro deformable de imágenes. Este registro ha permitido relacionar la imagen de la TAC de planificación con las imágenes de verificación con kVCBCT obtenidas durante el tratamiento y así calcular las dosis administradas al CTV y al recto.

Se han encontrado valores del D50 administrado acumulado en las sesiones 1, 3 y 5 que son capaces de alertar de forma fiable de que no se vaya a cumplir con la restricción del V36,5 del recto. Los puntos de corte del D50 acumulado del recto empleados como base del protocolo son:

- D50 acumulado = 228,5 cGy en la sesión 1. En ninguno de los pacientes en los que en la sesión 1 el D50 ha sido menor a dicho valor la dosis administrada al recto ha incumplido la restricción. Estos pacientes se pueden catalogar como de bajo riesgo de sobredosificación rectal.

- D50 acumulado = 752 cGy en la sesión 3. Aunque mejora la relación especificidad-sensibilidad del punto de corte de la sesión 1, no ha permitido predecir el incumplimiento del V36,5 administrado en uno de los pacientes. No obstante, este punto de corte debe ser empleado como punto de control para el riesgo de sobredosificación rectal.

- D50 = 1194 cGy en la sesión 5. Mejora aún más la relación especificidad-sensibilidad de los puntos de corte de las sesiones 1 y 3. Ha predicho el incumplimiento de la restricción del V36,5 administrado al recto en los 9 pacientes en los que se ha superado. No obstante, este punto de corte ha incluido en el grupo de riesgo de sobredosificación rectal otros 2 pacientes más que finalmente han cumplido esta restricción, aunque de forma muy ajustada.

En el 81% de los pacientes que en la sesión 5 su D50 acumulado ha superado los 1194 cGy, el V36,5 administrado al recto no ha cumplido la restricción. Este punto de corte fijado en la sesión 5 ofrece una relación especificidad-sensibilidad excelente. En consecuencia, los pacientes que en la sesión 5 superen este valor de D50 se deben catalogar como de *“alto riesgo de sobredosificación rectal”* y son susceptibles de una adaptación del plan de tratamiento.

El protocolo fija la sesión 5 del tratamiento como punto de control para su posible adaptación. Al hacerse en viernes, permite que dispongamos de tiempo durante el fin de semana para realizar una nueva TAC de planificación, adaptar el plan inicial y verificar el nuevo plan de tratamiento, según una estrategia off-line. Aunque los datos se han obtenido para un fraccionamiento determinado, el método puede ser válido para el estudio de otros esquemas de tratamiento.

Este es, en esquema, el protocolo propuesto:

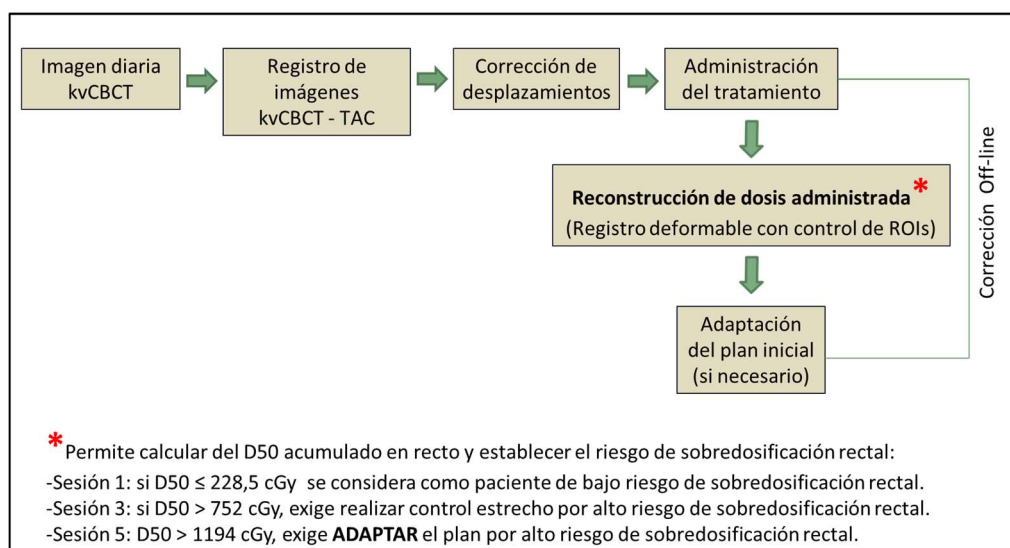


Figura 45. Propuesta de protocolo de radioterapia adaptativa en cáncer de próstata.

El protocolo cumple con las recomendaciones de Di Yan y colaboradores<sup>33</sup> para la puesta en marcha de técnicas de radioterapia adaptativa guiadas por imagen (IGART):

- Permite calcular las dosis administradas, tanto acumuladas parciales como totales (fase 1).
- Permite detectar y analizar las variaciones del tratamiento planificado (fase 2).
- Permite decidir si se debe adaptar el tratamiento planificado, ya en la sesión 5, según la magnitud de las variaciones detectadas (fase 3).
- Permite ejecutar, cuando sea necesaria, las modificaciones del tratamiento planificado (fase 4). Queda pendiente para próximos estudios.

En los tratamientos hipofraccionados, el movimiento entre fracciones adquiere una relevancia especial, pues cada fracción contribuye en mayor porcentaje a la

dosis total. Cada error de localización influye más en la posibilidad de fallo del tratamiento.

La Sociedad Alemana de Cáncer ha publicado los resultados de un ensayo fase III<sup>146</sup> en el que se compara el tratamiento del cáncer de próstata localizado con un esquema hipofraccionado (19 x 3,4 Gy) y un esquema convencional (39 x 2 Gy). En este estudio, el esquema hipofraccionado no ha presentado una mejora significativa del intervalo libre de recidiva bioquímica a los 5 años. En un estudio anterior del mismo grupo<sup>147</sup>, se observó que tampoco existían diferencias significativas en cuanto a la toxicidad.

Por tanto, parece necesario continuar la investigación de esquemas de tratamiento hipofraccionado moderado, pero con estudios que incorporen en su diseño el uso de una técnica de radioterapia adaptativa. Esto permitirá controlar los posibles movimientos y variaciones de volumen del CTV y órganos de riesgo (sobre todo a nivel rectal) y, posiblemente, mejorar los resultados clínicos de esquemas de tratamiento hipofraccionado moderado publicados hasta la fecha.

Teniendo en cuenta la demanda de los recursos clínicos, la implementación clínica de la radioterapia adaptativa en el tratamiento del cáncer de próstata también estaría justificada en la radioterapia estereotáxica fraccionada.

En este sentido, existen publicaciones como la de Musunuru y col<sup>148</sup>, en la que se fija un V38 Gy recto > 2 cc como un factor predictivo fiable de sangrado rectal en los tratamientos de 5 fracciones que administran entre 35 y 50 Gy. Estos autores recomiendan que dicha restricción debería tenerse en cuenta en la planificación de los tratamientos de hipofraccionamiento extremo empleados en la radioterapia estereotáxica fraccionada. La incorporación de una técnica de radioterapia adaptativa a estos tratamientos como la que se propone podría asegurar que la restricción rectal planificada se cumpliera en las dosis administradas al recto. A la vez, podría prevenir de forma efectiva las rectorragias secundarias al tratamiento.



## **7. CONCLUSIONES**



1. La técnica de radioterapia adaptativa empleada en el tratamiento hipofraccionado del cáncer de próstata localizado permite identificar que las dosis administradas al CTV 57 son significativamente menores que las planificadas. Aun así, el valor medio del D98 CTV 57 administrado es superior a la dosis de prescripción, sin que esto suponga una repercusión clínica importante. Para el recto, las diferencias identificadas entre las dosis administradas y planificadas no son significativas

2. El valor del V36,5 administrado es superior al planificado en el 37,5 % de los pacientes. El análisis por subgrupos, según si se cumple o no esta restricción, permite establecer como causa de esta sobredosificación el aumento significativo del volumen rectal entre el día de la TAC de planificación y las sesiones 1,3 y 5. Para el CTV 57, no se ha encontrado relación de causalidad entre la disminución significativa de las dosis administradas y un aumento de su volumen ni del volumen rectal.

3. Es posible determinar puntos de corte en el D50% acumulado del recto que permiten predecir de forma estadísticamente significativa un riesgo alto de incumplir la restricción del V36,5 en la dosis administrada final. Estos puntos de corte en las sesiones 1, 3 y 5 son 228,5 cGy, 752 cGy y 1194 cGy. No se han podido establecer puntos de corte en el D98 CTV 57 acumulado que predigan de forma significativa un riesgo alto de subdosificación.

4. Entre el día de la TAC de planificación y el día de inicio de la radioterapia se produce un aumento significativo del peso de los pacientes. Esta diferencia se

mantiene durante la segunda semana de tratamiento. Este aumento no influye en que las dosis administradas al CTV 57 y al recto no cumplan las exigencias planificadas. En este periodo, también existe un descenso significativo de los niveles de albúmina y prealbúmina que tampoco influyen en la sobredosificación rectal.

5. El protocolo de radioterapia adaptativa elaborado hace posible, ya en la sesión 5 y en función del D50 acumulado, alertar de forma fiable sobre el riesgo de que el V36,5 administrado no cumpla con la restricción planificada. En consecuencia, indica la conveniencia de adaptar a las nuevas circunstancias el plan de tratamiento inicial.

## **8. ANEXOS**



## **8.1 Anexo 1: Documento de consentimiento informado**



Consorcio Hospitalario  
Provincial de Castellón

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **ESTUDIO DE RADIOTERAPIA ADAPTATIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

Su médico le propone participar en un estudio observacional y él le explicará en qué consiste. En los estudios clínicos se incluyen únicamente personas que desean participar en ellos. Por favor, tome con calma su decisión de participar. Puede consultar con sus familiares y amigos y con su médico de atención primaria. También puede consultar con el equipo médico que le atiende si lo precisa.

#### **¿Por qué me piden que participe en este estudio de investigación?**

Le piden que participe en este estudio porque tiene cáncer de próstata y se ha indicado para su enfermedad un tratamiento con radioterapia radical.

#### **¿Quién está llevando a cabo el estudio?**

Se trata de un Proyecto promovido por el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón.

#### **¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?**

Se sabe por estudios previos que la radioterapia en cáncer de próstata órgano confinado consigue unos porcentajes de curación al menos similares a la cirugía.

En nuestro Centro, en el tratamiento de todos los pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de próstata se emplea una técnica de “Radioterapia Guiada por la Imagen” (IGRT). La IGRT consiste en la adquisición frecuente de imágenes durante el curso de la radioterapia para mejorar su precisión y exactitud. Incorpora el uso de cualquier método de control con imagen del tratamiento pudiendo así ejercer un control del mismo que permite reducir márgenes en la medida de su exactitud. La mejor opción de IGRT actualmente disponible es la utilización de las propias máquinas de tratamiento (aceleradores lineales) equipadas con un dispositivo de tomografía con haz cónico de Kilovoltaje para la adquisición de un TC. Nuestro Hospital es uno de los pocos a nivel nacional que emplea esta técnica, además fue pionero al implantar el primer aparato con estas características en España, siendo tema de la primera tesis doctoral en la materia y su posterior publicación de un método fiable de imagen guiada en la Radioterapia del cáncer de próstata, habiendo demostrado reducir los errores sistemáticos y aleatorios a la vez que la toxicidad

Se ha comprobado que la forma de la próstata se puede alterar durante el curso de la radioterapia por variaciones en el llenado del recto y de la vejiga, ocasionando discordancias entre la dosis planificada y la realmente administrada en la pelvis, y especialmente en dichos órganos

En otros tumores de la región cervical se ha constatado que una de las causas que origina las variaciones anatómicas en los pacientes es la pérdida de peso, causando una disminución del volumen de las glándulas parótidas al finalizar el tratamiento que suponía un desplazamiento medial de 3,1 mm

La *radioterapia adaptativa* permite que el tratamiento inicial pueda ser modificado en su transcurso a causa de variaciones anatómicas objetivadas mediante el análisis comparativo de los TC de posicionamiento y el de TC planificación (alteración del volumen del tumor y órganos, movimientos internos de los mismos o pérdida de peso). En la actualidad la radioterapia emplea el plan basado en el TC previo al inicio del tratamiento

En estos momentos la *radioterapia adaptativa* no es el tratamiento estándar,



porque hasta hace muy poco no estaba comercializada la tecnología necesaria para introducir modificaciones dosimétricas durante el tratamiento.

Con este estudio pretendemos recoger datos prospectivamente sobre las alteraciones que se producen en el recto durante la radioterapia y sus implicaciones dosimétricas. Se calculará la dosis administrada de forma real para comprobar si existe una variación significativa de la misma respecto a la planificada, y en caso afirmativo si estuviera relacionada con la pérdida de peso.

### **¿Qué pasará si participo en este estudio de investigación?**

Participar en este estudio no supone ninguna diferencia respecto a los controles y estudios que se realizan en pacientes tratados de su misma patología.

El hecho de participar en el estudio no supondrá realizar más TC que en un tratamiento normal. Se emplearán las imágenes de TC de IGRT que se utilizan de forma rutinaria para contornear la próstata, vejiga y recto y comprobar sus cambios durante la radioterapia

Los datos obtenidos permitirán identificar aquellas variaciones dosimétricas significativas que pudieran suponer un peor tratamiento e identificar si están relacionadas con la pérdida de peso. Los resultados que se obtengan del estudio ayudarán a los médicos a identificar aquellas situaciones en las que fuera necesario adaptar el tratamiento a la nueva realidad anatómica. Se intentará identificar valores de parámetros antropométricos como la pérdida de índice de masa corporal que pudieran servir como señal de alerta

El participar en el estudio no representa ningún riesgo sobreañadido a los del tratamiento estándar

Las revisiones serán las mismas a las que se somete a los pacientes en los tratamientos de este tipo incluyendo sólo como diferenciales algunas medidas antropométricas como: peso, IMC (índice de masa corporal), perímetro braquial, circunferencia muscular del brazo, pliegue del tríceps-

### **¿Cuánto tiempo voy a permanecer en el estudio?**

Permanecerá en el estudio durante el tratamiento. Los controles son muy sencillos y no se diferencian de aquellos que habitualmente se realizan en cualquier hombre que tiene cáncer de próstata.

### **¿Puedo dejar de participar en el estudio?**

Sí, usted puede retirarse en cualquier momento. Solo debe comunicárselo a su médico y él le explicará cómo hacerlo sin perjuicio para usted.

### **¿Qué efectos secundarios o riesgos puedo esperar por participar en el estudio?**

Como consecuencia del tratamiento con radioterapia usted puede tener efectos secundarios. La mayoría se nombran a continuación, pero la intensidad de los mismos varía de una persona a otra.

El equipo médico que le atiende le proporcionará el tratamiento que necesite en cada caso para que dichos efectos secundarios evolucionen de la manera más favorable posible.

#### **Efectos secundarios probables**

##### **1.- ABDOMEN-PELVIS:**

\* (Aparato digestivo): Diarrea, enteritis (inflamación intestinal), proctitis (inflamación rectal), tenesmo rectal (sensación de defecación dolorosa), rectorragia (sangrado rectal)

\* (Aparato genitourinario): Cistitis, uretritis, tenesmo vesical, incontinencia de orina, hematuria (sangre en orina), disminución de la función sexual/libido, esterilidad o infertilidad, impotencia

- La terminación “itis” significa inflamación.

- **NOTA:** La frecuencia, intensidad y duración de los efectos secundarios varía de unas personas a otras, pudiendo algunos de ellos llegar a ser permanentes (secuelas).

Comuníquese a su médico estos efectos, si aparecen, para instaurar el tratamiento que, en la medida de lo posible, pueda corregirlos.

### **¿Cuáles son los beneficios de participar en este estudio?**

Su participación dentro de la investigación puede ayudar a la identificación de situaciones en que la dosis prevista no es la realmente administrada y determinar si están relacionadas con la pérdida de peso, lo que serviría de punto de partida para otros estudios.

### **¿Qué otras opciones tengo si no participo en este estudio?**

Si no participa en el estudio usted recibirá el mismo tratamiento, pero sin la medición de los valores antropométricos ni el análisis repetido de las imágenes de la TAC.

### **¿Se mantendrá en privado mi información médica?**

La confidencialidad de sus datos está garantizada y no existe nada que permita su identificación individual en ninguno de los documentos del ensayo. Sus datos personales estarán codificados y el código de identificación tan sólo será conocido por el investigador(es). No obstante, su información personal puede ser revelada si la ley lo exige. Si la información que se obtiene de este estudio se publica o se presenta en una reunión científica, no se utilizará ni su nombre ni su información personal.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce. En cualquier momento podrá usted ejercer su dere-

cho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos personales sin perjuicio alguno para el tratamiento de su enfermedad. Los datos recogidos en el estudio acerca de su salud, su respuesta al tratamiento con radioterapia, los efectos secundarios que haya sufrido y los resultados de las pruebas llevadas a cabo durante el estudio, serán recogidos por el equipo investigador y enviados para su análisis al equipo coordinador del estudio.

Los auditores y monitores clínicos del estudio, comités éticos o las autoridades competentes tendrán acceso directo a los registros de los participantes en el estudio para garantizar su precisión. En estos casos su identidad puede ser conocida pero nunca saldrá información que le identifique a usted personalmente fuera del hospital.

Sus datos serán sometidos a análisis estadísticos, junto con los de los demás participantes. Posteriormente el coordinador del estudio podrá enviar los resultados a las autoridades sanitarias de países dentro y fuera de la Unión Europea. Los resultados podrán ser también utilizados en informes del estudio o en presentaciones o publicaciones científicas.

### **¿Cuáles son mis derechos como participante en este estudio?**

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir participar o no. Si decide participar, puede abandonar el estudio en cualquier momento. Sin importar su decisión, no será penalizado ni perderá ninguno de sus beneficios y derechos habituales. El abandonar el estudio no afectará su atención médica. Usted tiene derecho a retirar su consentimiento para participar en este estudio en cualquier momento, sin que tenga que proporcionar el motivo, y su decisión no afectará en modo alguno su relación confidencial con el médico oncólogo radioterápico que le trata.

### **¿Quién puede contestar las preguntas que tengo sobre el estudio?**

Acerca de cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre el estudio puede ha-

blar con el Dr. Muelas, del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón. Teléfono de contacto: 964 35 97 00.

### **Firmas**

Yo,

*(Nombre y apellidos del paciente)*

Declaro que me han dado una copia de este formulario. He leído o alguien me ha leído este formulario de consentimiento. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información y he dispuesto de tiempo para decidir mi participación en el estudio.

He hablado con Dr. \_\_\_\_\_

**Acepto participar en este estudio de investigación.**

Fecha y Firma del paciente

Fecha y Firma del investigador



## 8.2 Anexo II: Documento de aprobación CEIC del CHPC

espacio sin humo  
espai sense fum

  
Consorcio Hospitalario  
Provincial de Castellón

**NOTA DE RÉGIMEN INTERIOR**

**DE:** DIRECCIÓN

**A:** DR. RODRIGO MUELAS (ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA) – OFICINA I+D

**ASUNTO:** APROBACIÓN PROYECTOS INVESTIGACIÓN

De acuerdo con el informe de la Comisión de Investigación de evaluación de proyectos de investigación presentados en la reunión de 24 de febrero de 2014, esta Dirección le informa de que su proyecto **"Radioterapia hipofraccionada adaptativa guiada por la imagen en cáncer de próstata"** ha sido aprobado.

Todo lo cual pongo en su conocimiento para los efectos oportunos.

Atentamente,

Castellón, 4 de junio de 2014

DIRECTOR GERENTE

  
Fdo: D. Rafael Arca Caparrós



AVDA. DR. CLARÀ, 19 / 12012 - CASTELLÓN • TELÉFONO: 964 559 700 / TELEFAX: 964 354 301 • www.chpcastellon2000.net • N.I.F. P-6200007-J

6-ADMO-01





## 8.3 Anexo III: Dieta laxante

### RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA DE PRÓSTATA.

- Iniciar estas recomendaciones los 7 días previos a la visita del TAC de planificación.
- Iniciar estas recomendaciones los 7 días previos al tratamiento de Radioterapia y seguir con ellas hasta la última sesión de Radioterapia.

#### RECOMENDACIONES GENERALES:

- Realizar actividad física moderada.
- Comer regularmente y evitar picar entre horas.
- Beber al menos 2 litros de líquido por día.
- Comer despacio y masticar bien.
- Evitar engullir los líquidos, beber a sorbitos.
- Cocinar los alimentos al vapor o hervidos, al horno o a la plancha.
- Evitar fritos.
- Defecar antes del TAC y de cada sesión de tratamiento y/o expulsar gases.

#### EVITAR LOS SIGUIENTES ALIMENTOS:

- Pan integral, galletas integrales, galletas con fibra, pasta o arroz integral.
- Cereales integrales.
- Frutos secos.
- Guisantes, judías verdes y blancas, garbanzos, lentejas, soja, col, coliflor, cebolla cruda, puerros, cebollas tiernas, ajo, pimienta, espárragos, alcachofas, acelgas y espinacas en crudo, tomate.
- Naranjas, mandarinas, piña, mango, higos, lechuga, fruta seca dulce.
- Comidas picantes o muy condimentadas.
- Bebidas con gas.
- Té.
- Café.
- Chiclos.

#### DEBE TOMAR LA SIGUIENTE MEDICACIÓN:

- Aero Red 2 comp. en desayuno/ comida/ cena
- Laxante Magnesia Cinfa 1g/5ml suspensión oral debe tomarse 5 ml/ día.
- La tarde previa al TAC y la mañana del mismo debe ponerse un enema Casen 140 ml..

Desde el servicio de Radioterapia le llamarán por teléfono para darle la cita para el Tac de planificación y debe acudir en ayunas.



## **10. BIBLIOGRAFÍA**



---

<sup>1</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar; 136(5): 359-86. Epub 2014 Oct 9.

<sup>2</sup> American Cancer Society [sede Web]. Atlanta: The Association. 2015 [acceso 19 de enero de 2016]. Siegel R, Jemal A. *Cancer Facts & Figures 2015*. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics>.

<sup>3</sup> Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H. Prostate cancer incidence and newly diagnosed profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 2012 Dec; 110(11): 701-6. Epub 2012 Sep 19.

<sup>4</sup> Sociedad Española de Oncología Médica [sede Web]. Madrid: La Asociación. 2016 [acceso 20 de enero de 2016]. *Las Cifras del Cáncer en España 2016*. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf).

<sup>5</sup> Latarjet M., Ruiz Liard A. *Anatomía humana*. Vol. 2. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2005.

<sup>6</sup> Selman SH. The McNeal prostate: a review. *Urology*. 2011 Dec; 78(6):1224-8. Epub 2011 Sep 9.

<sup>7</sup> De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI et al. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem*. 2004; 91(3): 459-77.

<sup>8</sup> Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Vol. 1, 8ª ed. San Luis: Mosby; 1996.

<sup>9</sup> Rouviere H. *Anatomía Humana*. Vol.2. 8ª ed. Barcelona: Masson; 1999.

<sup>10</sup> Moore KL, Agur AMR. *Anatomía con orientación clínica*. 2ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003.

<sup>11</sup> Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of

prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*. 2003; 54(3): 238-247.

<sup>12</sup> Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993, 118(10): 793-803.

<sup>13</sup> Gross-Goupil M, Massard C, Fizazi K. Integrating Molecular Oncology into Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *European Urology Supplements*. 2009; 8(3): 114-9.

<sup>14</sup> Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*. 2010 Aug; 58(2): 275-80. Epub 2010 Feb 13.

<sup>15</sup> Ferrís-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-Castell J, Ortega-García JA, López-Andreu JA. Dietetic factors associated with prostate cancer: protective effects of Mediterranean diet. *Actas Urol Esp*. 2012 Apr; 36(4): 239-45. Epub 2011 Sep 28.

<sup>16</sup> Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Garcia-I-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul E, Ortega-García JA. Non dietetic environmental risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2011 May; 35(5): 289-95. Epub 2011 Mar 24.

<sup>17</sup> Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S. Epigenetic alterations in human prostate cancers. *Endocrinology*. 2009 Sep; 150(9): 3991-4002. Epub 2009 Jun 11.

<sup>18</sup> Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Bermel-Tornero O. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2011 May; 35(5): 282-8. Epub 2011 Mar 24.

<sup>19</sup> Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a metaanalysis. *J Clin Oncol*. 2000; 18(4): 847-853.

<sup>20</sup> Pérez Cano E, Simonet Aineto PJ, Vargas Blasco C, Castells Esteve M, Parellada Esquiús N. The diagnostic situation with prostatic cancer in primary care. *Aten Primaria*. 2000; 25(3):137-41.

<sup>21</sup> Brambila ME. Medidas preventivas y diagnóstica de cáncer de próstata y mama en la mujer transexual. [monografía en Internet]. Montevideo: monografías; 2006 [acceso 19 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.monografias.com/>

<sup>22</sup> Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines.; BMC Med. 2015 Mar 24;13:61.

<sup>23</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [sede Web]. Madrid: El Ministerio . 2010 [acceso 19 de febrero de 2016]. Documento marco sobre cribado poblacional. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf).

<sup>24</sup> Sociedad Española de Epidemiología [sede Web]. Madrid: La Sociedad. 2010 [acceso 26 de febrero de 2016]. El cribado del cáncer de próstata. Disponible en: [http://www.seepidemiologia.es/webfinal/descargas/grupos\\_de\\_trabajo/Cribado\\_de\\_Cancer\\_de\\_Prostata.pdf](http://www.seepidemiologia.es/webfinal/descargas/grupos_de_trabajo/Cribado_de_Cancer_de_Prostata.pdf).

<sup>25</sup> Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH et al. Overdiagnosis Due to Prostate-SpecificAntigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(13): 981-90.

<sup>26</sup> Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. N Engl J Med. 2009; 360(13): 1310-9.

<sup>27</sup> Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and Prostate-CancerMortality in a Randomized European Study. N Engl J Med. 2009; 360(13): 1320-8.

<sup>28</sup> Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18; 104(2): 125-32. Epub 2012 Jan 6.

<sup>29</sup> Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate- Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. N Engl J Med. 2012; 366(11): 981-90.

<sup>30</sup> Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schroder FH et al. Lead Times and Overdetection Due to Prostate-SpecificAntigen Screening: Estimates

---

From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *JNCI Cancer Spectrum*. 2003; 95(12): 868-78.

<sup>31</sup> Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012; 157(2): 120-34.

<sup>32</sup> Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6; 155(11): 762-71. Epub 2011 Oct 7.

<sup>33</sup> Schroder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol*. 2010 Jul; 58(1):46-52. Epub 2010 Mar 26.

<sup>34</sup> Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int* 2003 Dec;92 Suppl 2:97-100.

<sup>35</sup> Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de Koning H, et al. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(17):3102-8.

<sup>36</sup> Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2011;107(6):882-91.

<sup>37</sup> Thompson IM, Tangen CM. Prostate Cancer Uncertainty- and a Way Forward. *N Engl J Med*. 2012 ;67(3): 70-1.

<sup>38</sup> Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *Journal compilation*. *BJU Int*. 2007; 100(1): 47-50. Epub 2007 Apr 13.

<sup>39</sup> Fu ZF, Duan XF, Yang XH. Transrectal ultrasound-guided biopsy for prostate cancer: an update. 2015; 21(3): 272-6.

<sup>40</sup> National Cancer Institute [sede Web]. Philadelphia (PA): OncoLink; 2016 [actualizado 25 de marzo de 2016; acceso 4 de abril de 2016]. Tratamiento del cáncer de prósta-



ta. [aproximadamente 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.oncolink.org/healthcare-professionals/nci/pqid-cdr0000256810.html>.

<sup>41</sup> Engelbrecht M.R., Jager G.J., Laheij R.J., Verbeek A.L., Van Lier H.J., Barentsz J.O. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2002 Sep; 12(9): 2294-302. Epub 2002 Apr 19.

<sup>42</sup> Smith Jr J.A., Scardino P.T., Resnick M.I., Hernández A.D., Rose S.C., Egger M.J. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997; 157(3): 902-6.

<sup>43</sup> Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C. Multiparametric MRI of the prostates with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol.* 2015 Oct; 88(1054): 20150422. Epub 2015 Aug 13.

<sup>44</sup> Tempany CM, Rahmouni AD, Epstein JI, et al. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1991; 181(1):107- 12.

<sup>45</sup> De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(2): 343- 51.

<sup>46</sup> Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SWTPJ, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology.* 2011; 261(1): 46-66.

<sup>47</sup> Vilanova JC, Luna-Alcalá A, Boada M, Barceló J. Multiparametric MRI. Multiparametric MRI. The role of MRI techniques in the diagnosis, staging and follow up of prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2015; 68(3): 316-33.

<sup>48</sup> Langsteger, W., et al. Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 56(5): 447-58.

<sup>49</sup> Amin MB, coordinador. *AJCC Cancer Staging Manual. Staging TNM.* American Joint Committee on Cancer (AJCC). 7ª ed. Chicago: Springer; 2010.

---

<sup>50</sup> Nieto M, Finn S, Loda M, Hahn WC. Prostate cancer: Re-focusing on androgen receptor signaling. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(9):1562-8. Epub 2007 Jan 20.

<sup>51</sup> Cunha GR. Mesenchymal-epithelial interactions: past, present, and future. *Differentiation.* 2008 Jul; 76(6): 578-86. Epub 2008 Jun 28.

<sup>52</sup> Ng VW, Koh M, Tan SY, Tan PH. Is triple immunostaining with 34betaE12, p63, and racemase in prostate cancer advantageous? A tissue microarray study. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2): 248-253.

<sup>53</sup> Di Sant'Agnes PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol.* 1992; 23(3): 287-296.

<sup>54</sup> Lang SH, Frame FM, Collins AT. Prostate cancer stem cells. *J Pathol.* 2009; 217(2): 299-306.

<sup>55</sup> Cansino Alcaide, J.R. Correlación clínico patológica de la ruta de transducción TNF/IL-1/NF-KB en cáncer de próstata [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina, 2012.

<sup>56</sup> De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(4): 256-269.

<sup>57</sup> Kryczek I, Liu R, Wang G, Wu K, Shu X, Szeliga W et al. FOXP3 defines regulatory T cells in human tumor and autoimmune disease. *Cancer Res.* 2009 May 1; 69(9): 3995-4000. Epub 2009 Apr 21.

<sup>58</sup> Arzo Fábregas M, Areal J, Ibarz L, Gago JL, Boix R, Saladié JM. Isolated intraepithelial prostatic neoplasia and positive prostate adenocarcinoma results at repeated biopsy. Review of our series. *Actas Urol Esp.* 2005, 29(8): 735-738.

<sup>59</sup> Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol.* 2005 Sep; 48(3):379-85. Epub 2005 Mar 24.

<sup>60</sup> Van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL

et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate*. 2003; 57(3): 205-225.

<sup>61</sup> Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ et al. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Research* 2000; 60(13): 3650-3654.

<sup>62</sup> Tran NL, Nagle RB, Cress AE, Heimark RL. N.cadherin expression in human prostate carcinoma cell lines. An epithelialmesenchymal transformation mediating adhesion with stromal cells. *Am. J. Pathol.* 1999; 155(3): 787-798.

<sup>63</sup> Mareel MM1, Behrens J, Birchmeier W, De Bruyne GK, Vleminckx K, Hoogewijs A et al. Downregulation of E-cadherin expression in Madin Darby canine kidney (MDCK) cells inside nude mice tumours. *Int. J. Cancer.*1991; 47: 922-8.

<sup>64</sup> Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum. Pathol.* 1992; 23(8): 934-939.

<sup>65</sup> Gleason DF. Classification of prostate carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50(3): 125-8.

<sup>66</sup> Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components?. A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 ; 8(5): 411-9.

<sup>67</sup> Valette TN, Antunes AA, Leite KM, Srougi M. Probability of estraprostatic disease according to the percentage of positive biopsy cores in clinically localized prostate cancer.; *Int Braz J Urol.* 2015; 41(3): 449-54.

<sup>68</sup> Rodríguez Alonso A, González Blanco A, Barbagelata López A, Pita Fernández S, Suárez Pascual G, Bonelli Martín C, Cuerpo Pérez M. Importance of PSA velocity and PSA density in the prediction of prostate cancer in TURP or open prostatectomy specimen of patients with previous negative prostate biopsy. *Actas Urol Esp.* 2008;32(8):779-86.

<sup>69</sup> National Comprehensive Cancer Network [sede Web]. Fort Washington, PA: The Alliance. 2016 [acceso 26 de Septiembre de 2016]. NCCN Clinical Practice Guidelines in

---

Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2016. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).

<sup>70</sup> D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002; 95(2): 281-6.

<sup>71</sup> Estevez F. Hormonoterapia del cáncer de próstata. *Farmacología clínica. Rev Med Uruguay*. 2001; 17: 10-16.

<sup>72</sup> Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1; 26(4):585-91. Epub 2008 Jan 2.

<sup>73</sup> Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov; 11(11): 1066-73. Epub 2010 Oct 7.

<sup>74</sup> Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1285-90.

<sup>75</sup> D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(3): 289-95.

<sup>76</sup> Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20; 26(15): 2497-504. Epub 2008 Apr 14.

<sup>77</sup> Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen

deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar; 16(3): 320-7. Epub 2015 Feb 19.

<sup>78</sup> Nguyen PL, Aizer A, Assimos DG, D'Amico AV, Frank SJ, Gottschalk AR et al. ACR Appropriateness Criteria® Definitive External-Beam Irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(3): 278-88.

<sup>79</sup> Nabid A, Carrier N, Vigneault E. Radiation therapy with or without short-term androgen deprivation therapy in intermediate risk prostate cancer: Results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5019).

<sup>80</sup> Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC 22991. *J Clin Oncol*. 2016 May 20; 34(15): 1748-56. Epub 2016 Mar 14.

<sup>81</sup> Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2016 Aug 25 [Epub ahead of print].

<sup>82</sup> Schwartz R. Management of Prostate Cancer — Polling Results. *N Engl J Med*. 2009; 360(3): e4.

<sup>83</sup> Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(4):1056–63.

<sup>84</sup> Michalski J, Winter K, Roach M, et al. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): 363–70.

<sup>85</sup> Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jan 1; 70(1): 67-74. Epub 2007 Aug 31.

<sup>86</sup> Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy

---

and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(4): 1124-9.

<sup>87</sup> Zapatero A, García-Vicente F, Martín de Vidales C, Cruz Conde A, Ibáñez Y, Fernández I et al. Long-term results after high-dose radiotherapy and adjuvant hormones in prostate cancer: how curable is high-risk disease?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1; 81(5): 1279-85. Epub 2010 Oct 6.

<sup>88</sup> Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81.0 Gy in prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011; 34(1):11-5.

<sup>89</sup> Bruner DW, Hunt D, Michalski JM, Bosch WR, Galvin JM, Amin M et al. Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer.* 2015 Jul 15; 121(14): 2422-30. Epub 2015 Apr 2.

<sup>90</sup> Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(4):1169-78.

<sup>91</sup> Conde-Moreno AJ, Ferrer-Albiach C, Zabaleta-Meri M, Juan-Senabre XJ, Santos Serra A. The contribution of the cone beam K<sub>v</sub> CT (CBK<sub>v</sub>CT) to the reduction in toxicity of prostate cancer treatment with external 3D radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2012 Nov; 14(11): 853-63. Epub 2012 Oct 2.

<sup>92</sup> Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: Results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Apr 1; 67(5): 1418-24. Epub 2007 Jan 22.

<sup>93</sup> Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV et al. The influence of a dietary protocol on cone beam ct-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 2008; 71(4): 1279-1286.

<sup>94</sup> Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke JJ et al. Adaptive

radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1; 70(1):75-82. Epub 2007 Sep 17.

<sup>95</sup> Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother.* 2011 Oct; 15(6-7): 555-9. Epub 2011 Jul 28.

<sup>96</sup> Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl):S3-9.

<sup>97</sup> Fowler JF. A Review: The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989; 62(740): 679–675.

<sup>98</sup> Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(4): 1013-5.

<sup>99</sup> Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta for prostate cancer?. Rationale for hypofractionated high-dose-brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999; 44(4):747-8.

<sup>100</sup> Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, Gonzalez JA, Wallace M, Gustafson GS et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont phase II dose-escalating trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(2): 343-52.

<sup>101</sup> Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(4): 1021-31.

<sup>102</sup> Dubray BM, Thames HD. Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. *Radiother Oncol.* 1994; 33(1): 41-7.

<sup>103</sup> Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5): 1257-80.

---

<sup>104</sup> Brenner D, Armour E, Corry P, Hall E. Sublethal damage repair times for a late-responding tissue relevant to brachytherapy (and external-beam radiotherapy): implications for new brachytherapy protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41(1): 135-8.

<sup>105</sup> Zaorsky NG, Palmer JD, Hurwitz MD, Keith SW, Dicker AP, Den RB. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol.* 2015 Jun; 115(3):295-300. Epub 2015 May 28.

<sup>106</sup> Brenner DJ. Toward optimal external-beam fractionation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(2): 315-6.

<sup>107</sup> Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1; 31(31): 3860-8. Epub 2013 Oct 7.

<sup>108</sup> Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnarò P et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84(5): 1172-8. Epub 2012 Apr 24.

<sup>109</sup> Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ.. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(4): 1093-104.

<sup>110</sup> Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25): 6132-8

<sup>111</sup> Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1; 63(5):1463-8. Epub 2005 Sep 19.

<sup>112</sup> Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma.



noma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15; 66(4): 1072-83. Epub 2006 Sep 11.

<sup>113</sup> Song WY, Schaly B, Bauman G, Battista JJ, Van Dyk J. Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1): 289-300.

<sup>114</sup> McVicar N, Popescu IA, Heath E. Techniques for adaptive prostate radiotherapy. *Phys Med.* 2016 Mar; 32(3): 492-8. Epub 2016 Apr 7

<sup>115</sup> Gunnlaugsson A, Kjellén E, Hagberg O, Thellenberg-Karlsson C, Widmark A, Nilsson P. Change in prostate volume during extreme hypo-fractionation analysed with MRI. *Radiat Oncol.* 2014; 9:22.

<sup>116</sup> Nuyttens JJ1, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(2): 497-503.

<sup>117</sup> Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp.* 2011; 26(4): 701-710.

<sup>118</sup> Martínez J. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. *Medicine.* 1999; 7: 5125-5135.

<sup>119</sup> Mourao F, Amado D, Ravasco P, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty. *Nutr Hosp* 2004; 19(2): 83-88.

<sup>120</sup> Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2010 Aug; 23(4): 393-401. Epub 2010 Mar 23.

<sup>121</sup> Gómez C, Martín G, Cos A, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. En: *Soporte nutricional en el paciente oncológico.* [Monografía en Internet]. Bristol-Myers Squibb. [Acceso 19 noviembre 2011]. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporte Nutricional/index.htm](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporte%20Nutricional/index.htm).

---

<sup>122</sup> Antoun S, Rey A, Beal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP et al. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used?. *World J Surg.* 2009; 33(8): 1633-1640.

<sup>123</sup> Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. *Phys Med Biol.* 1997; 42(1): 123-32.

<sup>124</sup> Yan D. Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice. *Semin Radiat Oncol.* 2010; 20(2): 79-83.

<sup>125</sup> García-Mollá R, de Marco-Blancas N, Bonaque J, Vidueira L, López-Tarjuelo J, Perez-Calatayud J. Validation of a deformable image registration produced by a commercial treatment planning system in head and neck. *Phys Med.* 2015 May; 31(3): 219-23. Epub 2015 Feb 7

<sup>126</sup> Weistrand O, Svensson S. The ANACONDA algorithm for deformable image registration in radiotherapy. *Med Phys.* 2015; 42(1): 40-53.

<sup>127</sup> Hou J, Guerrero M, Chen W, D'Souza WD. Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer *Med. Phys.* 2011; 38(4): 2088-94.

<sup>128</sup> Barker JL Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(4): 960-970.

<sup>129</sup> Yan D, Liang J. Expected treatment dose construction and adaptive inverse planning optimization: implementation for offline head and neck cancer adaptive radiotherapy. *Med Phys.* 2013; 40(2): 021719.

<sup>130</sup> Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother.* 2011; 15(6-7):555-9. Epub 2011 Jul 28.

<sup>131</sup> Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20(6): 1353-62.

<sup>132</sup> Boehm K, Dell'Oglio P, Tian Z, Capitanio U, Chun FK, Tilki D et al. Comorbidity

and age cannot explain variation in life expectancy associated with treatment of non-metastatic prostate cancer. *World J Urol.* 2016 Oct 28 [Epub ahead of print].

<sup>133</sup> Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(11): 1245-51.

<sup>134</sup> Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1; 29(10): 1335-41. Epub 2011 Feb 28.

<sup>135</sup> Murthy V, Shukla P, Adurkar P, Master Z, Mahantshetty U, Shrivastava SK. Dose variation during hypofractionated image-guided radiotherapy for prostate cancer: planned versus delivered. *J Cancer Res Ther.* 2011; 7(2): 162-7.

<sup>136</sup> Godley A, Ahunbay E, Peng C, Li XA. Accumulating daily-varied dose distributions of prostate radiation therapy with soft-tissue-based kV CT guidance. *J Appl Clin Med Phys.* 2012; 13(3): 3859.

<sup>137</sup> Chow JC, Jiang R. Comparison of dosimetric variation between prostate IMRT and VMAT due to patient's weight loss: Patient and phantom study. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013; 18(5): 272-8

<sup>138</sup> Chen L, Paskalev K, Xu X, Zhu J, Wang L, Price RA et al. Rectal dose variation during the course of image-guided radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2010 May; 95(2):198-202. Epub 2010 Mar 18.

<sup>139</sup> Thor M, Apte A, Deasy JO, Karlsdóttir A, Moiseenko V, Liu M et al. Dose/volume-response relations for rectal morbidity using planned and simulated motion-inclusive dose distributions. *Radiother Oncol.* 2013 Dec; 109(3): 388-93. Epub 2013 Nov 11.

<sup>140</sup> Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA, Meeks SL, Willoughby TR, Wagner TH et al. Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(3): 876-82.

<sup>141</sup> Wahl M, Descovich M, Shugard E, Pinnaduwege D, Sudhyadhom A, Chang A et al. Interfraction Anatomical Variability Can Lead to Significantly Increased Rectal Dose

---

for Patients Undergoing Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2016 May 18 [Epub ahead of print].

<sup>142</sup> Prabhakar R, Oates R, Daryl J, Chang J, Geso M, Cramb J. Rectal complication probability from composite volumes derived from daily cone beam computed tomography in prostate cancer radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2016; 12(1): 374-8.

<sup>143</sup> Murthy V, Shukla P, Adurkar P, Master Z, Mahantshetty U, Shrivastava S. Predicting rectal and bladder overdose during the course of prostate radiotherapy using dose-volume data from initial treatment fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1; 84(1):119-24. Epub 2012 Jan 31.

<sup>144</sup> World Health Organization [sede Web]. New York: The Organization. 2015 [acceso 26 de junio de 2016]. BMI classification. Disponible en: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).

<sup>145</sup> Widlak P, Jelonek K, Wojakowska A, Pietrowska M, Polanska J, Marczak Ł et al. K. Serum Proteome Signature of Radiation Response: Upregulation of Inflammation-Related Factors and Downregulation of Apolipoproteins and Coagulation Factors in Cancer Patients Treated With Radiation Therapy--A Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Aug 1; 92(5): 1108-15. Epub 2015 Apr 7.

<sup>146</sup> Incrocci L, Wortel RC, Alemanyeh WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug; 17(8): 1061-9. Epub 2016 Jun 20.

<sup>147</sup> Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec; 16(16): 1605-16. Epub 2015 Oct 28.

<sup>148</sup> Musunuru HB, Davidson M, Cheung P, Vesprini D, Liu S, Chung H et al. Predictive Parameters of Symptomatic Hematochezia Follo 5-Fraction Gantry-Based SABR in Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Apr 1; 94(5):1043-51. Epub 2015 Dec 23.

