

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

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

ITACA

Cuando emprendas tu viaje a Itaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes,
ni al colérico posidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Posidón encontrarás,
si no lo llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante tí.

Pide que el camino sea largo.
Que sean muchas las mañanas de verano
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-
a puertos antes nunca vistos.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nacar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes voluptuosos,
cuantos más abundantes perfumes voluptuosos puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender de sus sabios.

Ten siempre a Itaca en tu pensamiento.
Tu llegada allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguardar a que Itaca te enriquezca.

Itaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Itaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Itacas.

Constantinos Petrou Kavafis (1863 – 1933)

Para Eva y Greta

1. INDICE

1. INDICES	7
Indice general	7
Relación de abreviaturas.	9
2. MOTIVACION PERSONAL	11
3. HISTORIA DEL DESARROLLO DE ESTA TESIS	13
4. INTRODUCCION	17
4.1 EL CANCER DE PROSTATA	17
4.1.1 Anatomía de la próstata	17
4.1.2 El cáncer de próstata	19
4.1.3 Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado.	30
4.2 BRAQUITERAPIA DE PROSTATA CON SEMILLAS PERMANENTES	37
4.2.1 Historia de la braquiterapia con semillas permanentes	37
4.2.2 Situación actual de la braquiterapia prostática con semillas permanentes	42
4.2.3 Indicaciones de la técnica	45
4.2.4 Métodos de implante	49
4.2.5 Resultados (I): control de la enfermedad	52
4.2.6 Resultados (II): toxicidad.	62
4.3 ASPECTOS DOSIMETRICOS DE LA BRAQUITERAPIA PROSTATICA CON SEMILLAS PERMANENTES	71
4.3.1 Aspectos generales	71
4.3.2 Importancia de la dosimetría postimplante	78
4.3.3 Importancia del edema y del intervalo post-implante	88
4.3.4 Correlación clínica de la dosimetría postimplante.	104
4.4 CONCLUSIONES DE LA INTRODUCCION: GUIA DE LECTURA RAPIDA	106
5. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE LA TESIS	109
6. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS	111
6.1 DESCRIPCION DE LAS SERIES DE PACIENTES USADAS EN ESTA TESIS Y DE LA TECNICA DE IMPLANTE	111
6.1.1 Serie 1: monoterapia con 125I.	111
6.1.2 Serie 2: fusión de imágenes	112
6.1.3 Serie 3: estudio de CT seriados	112
6.1.4 Técnicas de braquiterapia empleadas en esta Tesis	113
6.2 PLATAFORMA DE ANALISIS DE DATOS.	116
6.3 METODOS ESTADISTICOS	119
6.3.1 Métodos tradicionales	119
6.3.2 Métodos de Inteligencia Artificial	120

7. RESULTADOS	125
7.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES	127
7.1.1 Distribución de los principales factores relativos al paciente	127
7.1.2 Distribución de los principales factores de la biología tumoral	127
7.1.3 Distribución de los principales factores terapéuticos	129
7.2 ANALISIS DE LA DOSIMETRIA POSTIMPLANTE	130
7.2.1 Influencia del día de obtención de la TC (timing)	130
7.2.2 Influencia de la modalidad de imagen	144
7.3 MODELO PARA LA CARACTERIZACION DEL EDEMA	148
7.3.1 Calculo de la vida media del edema a partir de la serie 3	148
7.3.2 Validación de los valores experimentales respecto al modelo teórico.	152
7.3.3 Aplicación del modelo D100_corr	153
7.4 ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA BIOQUIMICA.	155
7.4.1 Estudio del grupo general	156
7.4.2 Grupo de riesgo intermedio	159
7.4.3 Grupo de bajo riesgo.	163
7.4.4 Influencia del tratamiento hormonal previo	165
7.5 ESTUDIO DE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA	168
7.5.1 Metodo para la construcción de la curva de dosis-respuesta.	168
7.5.2 Curva de dosis-respuesta construida con D100_0	169
7.5.3 Curva de dosis-respuesta construida con D100_corr	172
7.5.4 Curva de dosis-respuesta construida con D90_50 y 3 grupos de dosis	175
7.5.5 Curva de dosis-respuesta construida con D90_50 y 5 grupos de dosis	178
7.5.6 Conclusiones.	179
7.6 MODELOS PREDICTIVOS CLINICO-DOSIMETRICOS	181
7.6.1 Introducción	181
7.6.2 Modelo de regresión logística	182
7.6.3 Modelo de red neuronal	184
7.6.4 Modelo de RPA	187
8. DISCUSION	191
8.1 DE LA VALIDEZ DEL METODO EMPLEADO.	191
8.2 DE LA DEFINICION DE FALLO BIOQUIMICO	192
8.3 DE LAS CARACTERISTICAS PRE-TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES	194
8.3.1 De la histología del tumor	194
8.3.2 Del PSA inicial	195
8.3.3 Del estadio clínico	196
8.3.4 De la distribución por grupos de riesgo	196
8.3.5 Del tratamiento hormonal	197
8.4 DE LOS RESULTADOS DE LA TECNICA	199
8.4.1 De la validez del postplanning	199
8.4.2 De la modalidad de imagen	200
8.4.3 De la importancia del “timing” y del edema	201
8.4.4 Impacto del edema y de las variables dosimétricas sobre la SLE.	205
8.4.5 De la curva de dosis-respuesta	211
8.5 DE LOS MODELOS PREDICTIVOS CLINICO-DOSIMETRICOS.	216
8.5.1 Modelo de regresión logística	217
8.5.2 Modelo de partición por el modelo RPA	218
8.5.3 Modelo de red neuronal artificial.	223
8.5.4 Resumen de los modelos predictivos	226
9. CONCLUSIONES	229
10. AGRADECIMIENTOS	231
11. BIBLIOGRAFIA.	233

Relación de abreviaturas

AAPM: American Association of Physicists in Medicine

ABS: American Brachytherapy Society

ACR: American College of Radiology

Ac_cc: Actividad aparente implantada por centímetro cúbico de próstata

Ag_cc: Número de agujas implantadas por centímetro cúbico de próstata

ANN: artificial neural network

BT: Braquiterapia

D100_0: Dosis mínima periférica (día 0 post-implante)

D100_50: Dosis mínima periférica (día 50 post-implante)

D100_corr: Dosis mínima periférica compensada por el valor del edema

D80_0: Dosis mínima recibida por el 80% del volumen prostático (día 0 post-implante)

D80_50: Dosis mínima recibida por el 80% del volumen prostático (día 50 post-implante)

D90_0: Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático (día 0 post-implante)

D90_50: Dosis mínima recibida por el 90% del volumen prostático (día 50 post-implante)

DE: Disfunción erectil

Edema_n: Edema a día 0 post-implante, normalizado para los valores de la serie.

GS: Gleason Score

HT: Hormonoterapia

HT_neo: Hormonoterapia neoadyuvante

IC: Intervalo de confianza

LR: logistic regresión

NIST: National Institute of Standards and Technology

NTCP: normal tissue complication probability

PNI: Perineural invasion

PQQAG: Prostate Brachytherapy Quality Assurance Group

PSA: Antígeno específico prostático

PSAi: PSA inicial

PSAD: Densidad del PSA

RNM: resonancia nuclear magnética

RPA: recursive partitioning analysis

RTE: Radioterapia externa

TC: tomografía computerizada

TCP: tumor control probability

Tedema: periodo de semidesintegración del edema

TRUS: transrectal ultrasound (ecografía transrectal)

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

V100_0: porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción el día 0 post-implante

V100_50: porcentaje del volumen prostático que recibe la dosis de prescripción el día 50 post-implante

V150_0: porcentaje del volumen prostático que recibe el 150% de la dosis de prescripción el día 0 post-implante

V150_50: porcentaje del volumen prostático que recibe el 150% de la dosis de prescripción el día 50 post-implante

V80_0: porcentaje del volumen prostático que recibe el 80% de la dosis de prescripción el día 0 post-implante

V80_50: porcentaje del volumen prostático que recibe el 80% de la dosis de prescripción el día 50 post-implante

VOLPROST_pre: volumen prostático pre-implante

VOLPROST_0: volumen prostático post-implante (día 0)

VOLPROST_50: volumen prostático post-implante (día 50)

2. MOTIVACION PERSONAL

Desde mi primer contacto con la Oncología radioterápica me sentí atraído por la braquiterapia. Y ello fue debido a dos razones fundamentales: el tratarse de una terapia local que se administraba con las propias manos y el empleo de las radiaciones ionizantes.

La manualidad inherente a la braquiterapia la hace atractiva por que hace recaer sobre el operador la responsabilidad del tratamiento de una forma quizás más evidente que en otras formas de tratamiento oncológico como la quimioterapia o la radioterapia externa (figura 2.1). Y quizás de forma más evidente se perciben los efectos de ella, sobre el tumor que está siendo tratado y sobre los órganos críticos que lo rodean. Pero la manualidad ha sido también uno de los principales problemas que afronta la braquiterapia ya que se ha considerado una disciplina demasiado dependiente del operador para ser practicada de forma difusa, en condiciones de reproducibilidad y normalización, como ha sido la tendencia en el campo de la radioterapia externa. Por ello el especialista en braquiterapia ha de ser capaz asimismo de entrenar al resto de profesionales que así lo deseen en la práctica de esta disciplina, asegurando la reproducibilidad del tratamiento entre especialistas e instituciones, para que todos los pacientes que puedan ser beneficiarios de la técnica disfruten de la posibilidad de ser tratados convenientemente, independientemente de su localización geográfica.



Figura 2.1 Quirófano de la Unidad de Braquiterapia del Instituto Catalán de Oncología.



Figura 2.2 Imagen de la mano de Anna Bertha Roentgen obtenida el 8 de noviembre de 1895.

Por otra parte, la utilización de un arma invisible en el tratamiento de los tumores rodea a la utilización de la braquiterapia de un halo que la hace especialmente atractiva (figura 2.2). El conocimiento del trabajo de los pioneros en el conocimiento de la radiactividad (H. Becquerel, el matrimonio Curie y otros) y la devoción que rodeó su trabajo en el periodo de tiempo a caballo entre el final del siglo XIX y el inicio del XX así como la creatividad demostrada por los primeros médicos que aplicaron esta nueva forma de radiación de naturaleza misteriosa, hacen que el profesional que hoy se dedica a la práctica de la braquiterapia sea heredero de uno de los esfuerzos intelectuales más titánicos llevados a cabo por el ser humano (figura 2.3).

Tras mi formación como especialista en Oncología radioterápica en el Instituto Catalán de Oncología (figura 2.4), adscrito a la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge a efectos de formación médica especializada, tuve la oportunidad de pasar seis meses en el Institut Gustave Roussy (IGR) en París (figura 2.5), aprendiendo la braquiterapia de alta tasa de dosis, una técnica de la que no tenía experiencia. Por aquel entonces ya tenía claro que el tratamiento local con braquiterapia era el aspecto que más me atraía de nuestra especialidad y en el que quería invertir formación adicional. Tras unos meses en el IGR surgió la gran oportunidad, desde el punto de vista profesional y personal, de ocupar un puesto de becario en el Istituto Europeo di Oncología (IEO) en Milán (figura 2.6), donde pude tomar contacto con un gran grupo de profesionales y con una plataforma tecnológica de muy alto nivel. Todo ello me permitió conocer las técnicas de braquiterapia más avanzadas, y entre ellas la braquiterapia prostática.

La braquiterapia prostática con semillas permanentes se convirtió en uno de los programas asistenciales y de investigación más dinámicos del IEO, lo que nos permitió establecer contacto con un grupo de hospitales y profesionales europeos de los que aprendimos mucho y que nos sirvió para depurar nuestra técnica y mejorar la calidad de nuestros tratamientos. Posteriormente hemos sido nosotros los que hemos participado activamente en la formación de especialistas europeos y hemos ayudado a poner en marcha programas de braquiterapia prostática en varios países europeos. De esta forma, la braquiterapia con semillas permanentes se convirtió en una de nuestra técnicas de referencia.

En definitiva, el tratamiento con semillas para el cáncer de próstata localizado es el paradigma de la colaboración entre especialistas por un lado, de la integración de las nuevas tecnologías en la Oncología, y finalmente es el paradigma de tratamiento local mediante radiaciones ionizantes. Por todo ello escogimos este tema para optar al grado de Doctor en Medicina.



Figura 2.3 Maria Skłodowska-Curie (Varsovia, Polonia, 7 de noviembre 1867 - Salanches, Francia, 4 de julio 1934). Premio Nobel de Física en 1903. Premio Nobel de Química en 1911.



Figura 2.4 Instituto Catalán de Oncología. Barcelona.



Figura 2.5 Institut Gustave Roussy, Villejuif. Paris. Francia.



Figura 2.6 Istituto Europeo di Oncología. Milano. Italia.

3. HISTORIA DEL DESARROLLO DE ESTA TESIS

El desarrollo de esta tesis abarca un periodo de tiempo cercano a los siete años durante los cuales hemos desarrollado un periplo que nos ha llevado desde la fría llanura padana hasta la cálida costa mediterránea. Durante un periodo de tiempo tan largo han ocurrido muchas cosas relacionadas con nuestro trabajo. Algunas lo han retrasado, como los problemas de recogida de datos y la creación de una base de datos única. En otros casos la aparición de bibliografía relevante nos ha ayudado a formular nuevas preguntas a nuestros datos. En cualquier caso el paso del tiempo ha ayudado a la serie a madurar para ofrecernos los mejores resultados de que era capaz.

El inicio del programa asistencial de braquiterapia prostática en el IEO fue complicado por tratarse de una técnica nueva, completamente distinta a todo lo que habíamos hecho antes. Los requisitos respecto a organización de flujos de trabajo para el paciente (estudios preoperatorios ambulatorios, volumetría, ingreso, asistencia de enfermería, manipulación de una nueva forma de material radiactivo, monitorización ambiental) y la integración de la asistencia especializada (anestesia, urólogos, radiólogos, físicos) fueron limitantes de primer orden que se hubo de sintonizar antes de considerar el procedimiento como rutinario.

A todo esto se sumó la necesidad de contar con un programa de tutoría del implante, que fue puesto a punto por las distintas compañías proveedoras de semillas radiactivas (en aquel tiempo fueron Amersham® e Indigo®). Así tuvimos la oportunidad de contar con la presencia en nuestro hospital de Frank Kahmann, de Berlín y de Daniel Ash, de Leeds, pioneros de la técnica en sus respectivos países y poseedores de técnicas muy refinadas y muy distintas entre si, con quienes realizamos nuestros primeros implantes. Esto nos sirvió en primer lugar para valorar la importancia de un correcto aprendizaje supervisado para implementar con éxito este programa asistencial y en segundo lugar, nos hizo ver que diferentes técnicas de implante podían conducir a resultados similares.

De este modo, en septiembre de 1999 se realizó el primer implante permanente de semillas en un paciente aquejado de neoplasia de próstata de bajo riesgo. El equipo quirúrgico estaba constituido por el Dr. Venturino (anestesista), el Dr. De Cobelli (urólogo, Jefe del Servicio de Urología), la Dra Cattani (física), el Dr. Marsiglia (braquiterapeuta, Jefe de la Unidad de Braquiterapia), el Prof. Orecchia (radioterapeuta, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica), el Dr. Frank Kahmann (urólogo) que hacía de tutor y yo mismo. Completaban el equipo la Sra. Lorenza Vanoni (enfermera) y el Sr. Ignazio Russo (técnico de radioterapia). La duración del implante se acercó a las tres horas y la sensación de caos fue total. El experto nos hizo ver la necesidad de monitorizar en tiempo real el procedimiento usando la ecografía transrectal y la fluoroscopia, sin perder de vista las agujas, trabajando con rapidez para evitar problemas de atascos de semillas pero con calma y firmeza. La sensación al finalizar el procedimiento fue de tremendo cansancio y completa confusión. Con ayuda de los expertos realizamos un número de implantes para completar la primera fase del aprendizaje (fase de aprendizaje supervisado) y posteriormente nosotros mismos completamos en poco tiempo un número cercano a los cincuenta pacientes para completar el resto de la curva de aprendizaje. Al final de dicho periodo habíamos definido nuestra técnica de implante en dos tiempos (preplanificación e implante separados por cuatro semanas).

Una vez que el procedimiento de implante permanente se incluyó de forma rutinaria en la actividad de la Unidad de Braquiterapia del IEO comenzamos a aprender los aspectos de la dosimetría post-implante y los detalles clínicos de la toxicidad aguda para cada uno de los isótopos radiativos utilizados (^{125}I y ^{103}Pd) y posteriormente del control bioquímico de nuestros propios pacientes. Desde el principio se hizo evidente, a partir de nuestras observaciones y de los trabajos publicados hasta entonces (que no eran muchos, recordemos que se trata del año 1999) que existían aspectos dosimétricos de los implantes realizados que eran dependientes de la experiencia del operador y de la calidad del implante, y que los resultados de la dosimetría post-implante exhibían una evolución en el tiempo que se denominaba “curva de aprendizaje”. Estas observaciones constituyeron el germen de nuestra tesis ya que pretendíamos recoger con una cierta sistemática la correlación entre el control de la enfermedad y los parámetros dosimétricos.

Esta idea inicial se ha articulado de varias formas hasta llegar a este resultado final que se muestra en las páginas sucesivas. La idea original se ha ido complicando a medida que nos hacíamos preguntas y tratábamos de resolverlas. En primer lugar tratamos de estudiar el efecto de la modalidad de imagen sobre los resultados dosimétricos. Se trataba de un estudio de control de calidad clásico por el que evaluaban una serie de parámetros dosimétricos utilizando dos modalidades de imagen. Este estudio quedó plasmado en un artículo en el “International Journal of Radiation Oncology Biology Physics” de diciembre de 2004, cinco años después de iniciar el programa de braquiterapia prostática.

Posteriormente decidimos realizar un doble estudio de dosimetría post-implante, tratando de averiguar si existían diferencias en los parámetros de control de calidad dependiendo del momento temporal en que se obtenían las imágenes. Previamente habíamos mostrado que la modalidad de imagen sí que influía en dichos parámetros. Ahora pretendíamos averiguar si el tiempo post-implante tenía alguna influencia. De nuevo, la bibliografía existente, aunque escasa así lo sugería. De este modo cada paciente disponía de un estudio de imagen inmediatamente postoperatorio y un segundo estudio 50 días post-implante. Y pronto se hizo evidente que el trabajo necesario para procesar toda la información de que disponíamos por paciente era sobresaliente, y que el tiempo de que disponíamos, descontada la actividad asistencial, era insuficiente. Durante los años 2000 y 2001 se nos acumularon más de 250 estudios de imagen esperando ser procesados.

A mediados de 2000, casi un año después de iniciar nuestro programa de implantes permanentes decidimos modificar por primera vez nuestra técnica de implante, basándonos en experiencias aisladas, publicadas u observadas. Se sustituyó la técnica en dos tiempos por una técnica de preplanificación intraoperatoria e implante en un solo tiempo, que ahorraba al paciente, al Servicio y al Hospital tiempo y recursos. Para ello se adquirió el software adecuado (Variseed®) y se modificaron los procedimientos y los flujos de trabajo intraoperatorios. La adquisición de dicha técnica se tradujo por una parte en un mayor confort tal como se ha definido anteriormente y por otro lado en un salto de calidad medida a partir de los parámetros de la dosimetría post-implante. Estos resultados fueron presentados en diversas reuniones internacionales (Annual GEC-ESTRO Meeting 2001 en Stresa, 6th ESTRO Biennial Physics Meeting 2001 en Sevilla). A partir de entonces este fue el procedimiento de implante permanente en el IEO.

El año 2001 marcó un momento de cambio para la Unidad de Braquiterapia del IEO. El Dr. Hugo Marsiglia, que había sido mi mentor hasta entonces, decidió regresar al Institute Gustave Roussy, en París, para hacerse cargo de la Unidad de patología mamaria y a mediados de 2001 surgió una oportunidad única que ha marcado mi vida profesional durante dos años y medio. Gracias al acuerdo entre todas las partes (Dr. Josep María Borrás y Dr. Ferran Guedea por parte del ICO y el Prof. Orecchia por parte del IEO), en junio me reincorporé como Facultativo Especialista al Servicio de Oncología Radioterápica del Instituto Catalán de Oncología (Barcelona) y mantuve un vínculo con el Instituto Europeo de Oncología en calidad de Consultor, con el encargo de ayudar en la consolidación del programa de braquiterapia prostática, con la incorporación de un nuevo operador (Dr. Andrea Vavassori) y la remodelación del equipo humano. Dividí mi tiempo entre Milano (una semana al mes) y Barcelona (tres semanas al mes), trabajando en paralelo en dos entornos asistenciales, con dos equipos humanos distintos y con plataformas tecnológicas complementarias. El beneficio que yo extraje de esta situación, desde el punto de vista humano y profesional fue impagable, y me acompaña aún en la actualidad.

Paradójicamente, esta nueva situación es la que desbloqueó el desarrollo de nuestra tesis, ya que dispusimos de tiempo para compilar la base de datos y para procesar los estudios de imagen. La dinámica de trabajo en Milano permitía agrupar implantes el martes y el jueves con trabajo de despacho los lunes, miércoles y viernes. De este modo pude procesar más de trescientos estudios CT correspondientes a casi doscientos pacientes. A finales de 2003 dejamos terminada esta parte de nuestro trabajo. Empleamos dos años en procesar la información de los cinco años del programa asistencial, trabajando a un ritmo de ocho a diez horas diarias durante tres días al mes. La clave fue la integración entre el Servicio de Física Médica (Dra. Catanni) y el Servicio de Oncología Radioterápica (Dr. Vavassori, Dr Fodor), que condujo a la creación de una base de datos única, que se empleó para el análisis de nuestros datos.

Durante el año 2001 tuvimos la oportunidad de trabajar con un prototipo del sistema FIRST® de Nucletron, que permitía integrar una planificación intraoperatoria con la posibilidad de realizar navegación en tiempo real sobre ecografía tridimensional y planificación dinámica (SPOT®), junto con un proyector de semillas (Seed selectron®). Actualmente este sistema se usa de forma rutinaria en el IEO junto con el sistema descrito anteriormente. En el ICO el procedimiento ha incorporado durante 2005 y 2006 la utilización del sistema de planificación SPOT® junto con semillas ligadas en RAPID strand® y constituye a nuestro juicio la forma más precisa de administración de braquiterapia con semillas permanentes de cuantas hemos tenido ocasión de utilizar.

Desde 2003 hemos intentado en varias ocasiones acometer la tarea de la redacción de nuestra tesis doctoral. Por distintas razones, que tienen como denominador común la escasez de tiempo que la actividad asistencial deja al profesional que trabaja en un gran hospital, no hemos podido hacerlo de forma estructurada hasta el verano de 2006. Ello en realidad nos ha ayudado ya que la serie de pacientes ha tenido tiempo de madurar y así hemos podido incorporar resultados de control bioquímico de la enfermedad en un trabajo que originariamente se pensó como un estudio de control de calidad. De forma que la espera ha valido la pena, enriqueciendo nuestros resultados y permitiéndonos disfrutar aún más del proceso de análisis.

Lo primero que hicimos fue poner a punto una plataforma de análisis de datos. Dicha plataforma es uno de los aspectos de los que estamos más orgullosos de nuestro trabajo ya que hemos conseguido integrar los flujos de trabajo que componen el proceso de análisis de datos (recogida, modelado, análisis estadístico y publicación) de forma que sea reutilizable por nosotros mismos para otros estudios, o podemos ofrecerla a otros colegas o compañeros para que analicen sus propios datos.

Durante el verano de 2006 procedimos al análisis estadístico de nuestros datos (con la ayuda y recomendaciones de Valentín Navarro, técnico de investigación clínica de la Unidad de Investigación Clínica del ICO) y a contrastarlos con la bibliografía existente (la escasez de artículos de los primeros tiempos se ha convertido en una sobredosis de los mismos, por lo que la búsqueda de la información más relevante también fue complicada). Durante el mes de septiembre de 2006 procedimos a ensamblarlo todo (introducción, resultados, discusión y bibliografía) y hasta final de año hemos repasado, revisado, añadido las imágenes y corregido pruebas. No podemos garantizar que nuestro trabajo no contenga errores (de método, de enfoque, estadísticos, de tipografía o de maquetación). Lo que sí que podemos asegurar es que hemos invertido mucho tiempo, energía y dedicación. Y que nos hemos guiado por un criterio muy estricto de rigor, gracias a la acertada dirección científica por parte del Dr Joan Pera (Jefe de Sección del Servicio de Oncología Radioterápica del ICO).

Y probablemente la presentación de esta Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía no sea sino el primer paso de trabajos posteriores, sobre nuestros datos o sobre otras experiencias, usando braquiterapia o radioterapia externa, ya que durante los meses en que hemos escrito nuestro trabajo, el número de nuevas preguntas que nos han surgido ha sido con diferencia mucho mayor del número de preguntas que hemos sido capaces de responder.