

## Braquiterapia para el cáncer de próstata. Una revisión actualizada de su historia, sus indicaciones, la evidencia que la sustenta y sus controversias

### Brachytherapy for prostate cancer. A historical review of the technique, clinical indications, clinical controversies and evidence that supports its use

Tomás Merino Lara<sup>1</sup> Piero Bettoli<sup>2</sup>, Ignacio San Francisco Reyes<sup>3</sup>, Alvaro Zuñiga Diaz<sup>3</sup>, Ananth Ravi<sup>4</sup>, Hugo Marsiglia<sup>2</sup>, Eugenio Vinés Vasquez<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** en Chile el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres. Se estima que aproximadamente 5700 hombres son diagnosticados cada año. Esta enfermedad aun en sus estadios iniciales tiene un comportamiento y tratamiento específico dependiendo de características clínicas y patológicas. Las alternativas terapéuticas incluyen desde el seguimiento activo hasta la cirugía. La radioterapia en forma de braquiterapia tiene un rol fundamental desde el cáncer de próstata de bajo hasta el alto riesgo. **Objetivos:** el objetivo de esta revisión pretende resumir las publicaciones más recientes sobre la evolución histórica de esta modalidad de tratamiento, sus indicaciones de tratamiento así como la evidencia que la sustenta. **Metodología:** se realizó una revisión exhaustiva libre de la literatura publicada en Pubmed utilizando los términos MESH. **Resultados:** la Braquiterapia en su forma de baja y alta tasa tiene amplia evidencia que la sustenta tanto como escalamiento de dosis asociado cuando se asocia a radioterapia externa como tratamiento exclusivo. Estudios randomizados muestran resultados superiores en términos de control bioquímico sin diferencias en sobrevida global. **Conclusiones:** la braquiterapia de cáncer de próstata ha presentado grandes avances tecnológicos que la posicionan como una alternativa terapéutica para la gran mayoría de los pacientes con cáncer de próstata localizado y debiera discutirse con ellos previo al inicio del tratamiento.

**Palabras clave:** próstata; cáncer; braquiterapia.

#### Abstract

In Chile, Prostate cancer is the most frequent cancer in men. Every year more than 5700 men have diagnosed prostate cancer. Prostate cancer has a heterogenous course that depends on known clinical and pathologic variables. There are multiple treatment alternatives from active surveillance to radical surgery. Brachytherapy has a fundamental role for patients with low risk to high-risk prostate cancer. **Objectives:** This review will cover the most recent publications from the historical evolution of the technique, clinical indications and the evidence that supports its use. **Methodology:** a comprehensive non-systematic search of the PubMed database using Medical Subject Headings (MESH). The most relevant and updated publications were reviewed and summarized in this review. Results: low dose rate and high dose rate brachytherapy have a large body of evidence to support the clinical use for exclusive treatment and dose escalation associated with external beam radiotherapy. Randomized clinical trials show better biochemical control with this strategy but no difference in overall survival. **Conclusion:** brachytherapy has benefited from major technological advances in recent decades. There is a large body of evidence that shows it has some advantages over exclusive external beam radiotherapy. Physicians should discuss this treatment approach with the patients before they start prostate treatment.

**Keywords:** prostate; cancer; brachytherapy.

Fecha de envío: 01 de febrero de 2019 - Fecha de aprobación: 24 de septiembre de 2019

(1) Departamento de Hemato - oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Servicio de radioterapia, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez.

(3) Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Department of Radiation Oncology, University of Toronto, Canadá.

Autor de correspondencia: [tmerino@med.puc.cl](mailto:tmerino@med.puc.cl)



## Introducción

A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo más frecuente y el quinto en mortalidad en hombres. Cada año aproximadamente 1276106 hombres son diagnosticados y aproximadamente 358989 fallecen de esta enfermedad (Ferlay *et al.*, 2013).

En Chile se estima que cada año 5700 hombres son diagnosticados, con un aumento importante de los fallecidos por esta causa que pasaron de 1284 el año 2000 a 2097 el 2015. Con una tasa de mortalidad de 23 x 100000 hombres (DEIS, 2015).

Su importancia sanitaria en Chile ha sido reconocida como prioridad desde su incorporación el año 2006 al plan garantías explícitas en salud (GES). Si bien no existe un programa nacional de tamizaje para esta enfermedad, su tratamiento se encuentra garantizado, tanto para pacientes del sistema público como privado. Las guías clínicas incorporan las distintas modalidades de tratamiento incluyendo el implante de braquiterapia.

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad heterogénea, en la actualidad es posible reconocer al menos 5 grupos de riesgo (Muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) basados en variables clínico-patológicas. Las recomendaciones internacionales son enfáticas en la importancia de individualizar el manejo de estos pacientes de acuerdo a las características del paciente, su enfermedad, sus comorbilidades y estado general de salud (NCCN, 2018).

Las opciones de tratamiento para un paciente con CaP localizado van, desde el seguimiento activo, hasta la prostatectomía radical. La radioterapia en sus modalidades externa como braquiterapia (BQT) tienen un rol en todo el espectro de la enfermedad pudiendo utilizarse en forma exclusiva en sus distintas modalidades o combinada con bloqueo hormonal.

Presentamos una revisión actualizada del uso de BQT en CaP sus indicaciones, la evidencia que sustenta su uso y aspectos controversiales.

## Metodología

Para el propósito de esta revisión se realizó una búsqueda libre de la literatura publicada en Pubmed, utilizando términos MESH "Brachytherapy" AND "Prostatic Neoplasms" OR "History" OR Guidelines. Se revisaron publicaciones en inglés publicadas en los últimos 5 años.

## Historia de la braquiterapia en cáncer de próstata

La braquiterapia es el uso de radio nucleótidos encapsulados en el tejido para tratamiento de enfermedades. Fue inventada en 1901 por Pierre Curie cuando le entregó un pequeño tubo de radio al Dr. Henri-Alexandre Danlos para que lo introdujera en un tumor (Brucer, 1958).

Específicamente, el primer tratamiento con radioterapia para cáncer de próstata fue realizado por Pasteau y Degrais en 1914 quienes introdujeron un catéter con radio en la uretra prostática (Pasteau, 1914).

En 1917 Benjamin Stockwell Barringer realizó el primer implante intersticial, es decir, la utilización de agujas implantadas directamente en la próstata, utilizando la vía perineal y guiando el implante por un dedo en el recto (Barringer, 1917).

En los primeros tiempos de la braquiterapia prostática las dificultades técnicas eran múltiples, entre estas destacaba la necesidad de conseguir fuentes radioactivas de pequeño tamaño para implantarlas en la próstata, William Duane, físico de Boston logró introducir gas Radón en capilares de vidrio de 0,3 x 3mm. La corta vida media de 132 h y las emisiones beta de baja energía generaban importantes problemas dosimétricos.

En las primeras décadas del siglo XX se utilizó frecuentemente el abordaje suprapúbico para mejor exposición de la próstata. Las características de los pacientes tratados en esos años: con enfermedades avanzadas y con dosis relativamente bajas no fueron impedimento para la expansión de la técnica de manera que en 1931 ya se habían tratado más de 80000 pacientes con radio (Aronowitz, 2002).

Posterior a un período oscuro para la braquiterapia de próstata, entre las décadas de los 30 y 40, en la universidad de Iowa se exploró la inyección de coloides de Oro 198 (Au-198). Tanto por vía abierta como cerrada alcanzando sobrevividas de 48% a 5 años. La utilización de radioterapia externa en la década de los 60. Sin requerimientos de anestesia y consideraciones prácticas de radio-protección frente a isótopos de relativa alta energía dificultaban la expansión de la braquiterapia (Hilaris, 1997).

Komandari Kutumba N. Charyulu desarrollo la técnica transperineal en la universidad de Miami en 197. Estableció una distribución de Paterson-Parker que corresponde a un implante de agujas paralelas, en planos definidos para conseguir implantes homogéneos de semillas de Radón. Mientras que Willet F. Whitmore en Memorial Sloan Kettering Cancer Center comenzaba a implantar la próstata por vía suprapúbica con Iodo 125 (I-125). La técnica ofrecía la oportunidad de estadificación, con disección ganglionar pélvica una buena exposición y posicionamiento de las semillas. Adicionalmente el I-125 presentaba características de menor energía y mayor vida media que otorgaba ventajas dosimétricas (Aronowitz, 2014).

Un avance importante se consiguió en la década de los 70 en el Hospital Gentofte, en Dinamarca al incorporar la guía ecográfica para braquiterapia, destacando el trabajo coordinado de Hans

Henrik Holm y el grupo de físicos liderados por Carl Hellmuth Hertz. Desarrollaron numerosas aplicaciones de ultrasonido para la medicina (Holm, 1997).

Fue en la Universidad de Seattle, donde Haakon Ragde y John Blasko refinaron la técnica de implante perineal y por lo tanto, alcanzó mayor expansión y desarrollo. La cuidadosa selección de pacientes y el especial cuidado en la dosimetría permitieron alcanzar los excelentes resultados y bajas complicaciones que favorecieron la adopción de la técnica, agregando el Paladio 103 (Pd-103) como radio isótopo en 1988 (Ragde *et al.*, 2000).

**Tabla 1:** Características de radioisótopos usados para braquiterapia de próstata.

Radioisótopo	t ½(Días)	Energía promedio(Kev)	Tasa Gy/h
125-I	59,4	28,4	Baja
103-Pd	17,0	20,7	Baja
131-Cs	9,7	30,4	Baja
192-Ir	73,8	380	Alta

A pesar de los buenos resultados de la braquiterapia de baja tasa, el análisis de los implantes con baja con dosimetría basada en TAC mostraba consistentemente que los planes empeoraban con respecto al pre-plan teórico. Esto motivó el desarrollo de la radioterapia de alta tasa con Ir-192, con ciertas ventajas dosimétricas como menor dependencia del operador al posicionar las semillas y la posibilidad de modular las dosis una vez implantando los catéteres para corregir desviaciones menores en el implante.

La braquiterapia de alta tasa comenzó a utilizarse como sobreimpresión *boost* a la radioterapia externa como una forma de escalamiento de dosis en Suiza, Alemania, Japón y el Reino Unido en los 80 y 90. Sus resultados fueron consistentemente evaluados en estudios clínicos, desde fase I hasta fase III. Además, distintas series institucionales han comenzado a reportar braquiterapia de alta tasa como tratamiento exclusivo con excelentes resultados (Strouthos *et al.*, 2017). Finalmente, cabe destacar que uno de los aspectos más consistentes de ambas modalidades, tanto monoterapia como *boost*, es su favorable perfil de toxicidades.

## Tipos de braquiterapia

La braquiterapia puede clasificarse de distintas formas, una de éstas es de acuerdo a la tasa de dosis que entrega en el tejido. La radioterapia de baja tasa (LDR) "*Low Dose Rate*" es aquella que entrega  $\leq 2$  Gy/h, y consiste en un implante permanente de semillas radioactivas selladas en la próstata (Davis *et al.*, 2012). La braquiterapia de alta tasa (HDR) "*High Dose Rate*" es aquella con una tasa de dosis de  $\geq 12$  Gy/h y consiste en un implante temporal de agujas en el blanco que son cargadas de manera remota por un robot, de acuerdo a un plan optimizado para el paciente (Yamada *et al.*, 2012). En este procedimiento, con el paciente bajo anestesia, se introducen catéteres vía perineal en la próstata en número variable según el tamaño prostático (usualmente de 12 a 16), la fuente de alta tasa se asegura en contenedor blindado y es controlada de manera robótica para minimizar la exposición del personal y el paciente. El procedimiento debe realizarse en un bunker con el blindaje apropiado estimando el espesor de los muros que pueden ser plomados según la fuente seleccionada, y su uso estimado.

Para estos tratamientos de braquiterapia se utilizan distintos radio-isótopos que difieren en características de energía y vida media como se muestran en la Tabla 1. Los más utilizados en la actualidad corresponden a Iodo-125 para implantes permanentes de baja tasa e Iridio-192 (Ir-192) para implantes transitorios de alta tasa.

## Indicaciones de braquiterapia

En la actualidad, el cáncer de próstata ha sido subdividido en 5 grupos de riesgo, de manera de adecuar la agresividad de la terapia al comportamiento de la enfermedad. Evitando sobretratamiento en enfermedades de curso indolente y nihilismo terapéutico en enfermedad de alto riesgo. El uso de braquiterapia en sus distintas formas tiene un rol en todo el espectro de la enfermedad localizada.

Los usos de braquiterapia en cáncer de próstata van desde su indicación como tratamiento exclusivo, hasta su utilización para escalar la dosis en la próstata (sobreimpresión o *boost*). Estos han sido revisados recientemente por las sociedades europeas (EAU-ESTRO) y americanas (ABS y ASCO) y se muestran en Tabla 2. Estos van desde el uso de braquiterapia de baja tasa con implantes permanentes como modalidad exclusiva de tratamiento especialmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio-favorable, hasta el uso de braquiterapia de alta tasa como *boost* o sobreimpresión a la próstata asociado a radioterapia externa con bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

**Tabla 2:** Indicaciones de braquiterapia según guías internacionales: (Hoskin et al., 2007; Davis et al., 2012; Wojcieszek & Biafas, 2012; Hsu et al., 2014; Chin et al., 2017) *low-dose rate brachytherapy* (LDR; Davis et al., 2017).

	GEC/ESTRO-EAU	ABS	ASCO/Cancer Ontario
Monoterapia			
Baja tasa	Estándar	Estándar	Estándar
Alta tasa	En Investigación	En investigación	No descrito
Sobreimpresión			
Baja tasa	No descrita	Standard	Standard
Alta tasa	Standard	Standard	Estándar
Salvataje			
Baja tasa	No descrito	No descrito	No descrito
Alta tasa	En Investigación	Limitado a protocolos	No descrito

Las indicaciones y contraindicaciones relativas y absolutas para braquiterapia de baja tasa se muestran en Tabla 3. Son considerados requisitos para el procedimiento la confirmación histológica, la ausencia de metástasis, un volumen prostático menor a 60cc, un puntaje International prostate specific score (IPSS) menor a 18, la posibilidad de adoptar la posición de litotomía y la ausencia de contraindicación para anestesia. Mientras que contraindicaciones absolutas son: expectativas de vida limitadas la ausencia de recto y las condiciones que contraindican radioterapia por radiosensibilidad aumentada como el síndrome de ataxia telangiectasia.

**Tabla 3:** Indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas para braquiterapia de baja tasa.

<b>Condiciones necesarias para tratamiento de braquiterapia de baja tasa</b>
Ca próstata localizada y con confirmación histológica sin diseminación regional o a distancia
Implante de alta calidad es alcanzable (sin interferencia de arco púbico)
Volumen prostático adecuado idealmente menos de 60 ml (Posible uso de bloqueo hormonal)
IPSS menor de 18 residuo post miccional menor a 100 cc
En condiciones de adoptar posición de litotomía y recibir anestesia
<b>Contraindicaciones relativas para braquiterapia de baja tasa</b>
IPSS mayor a 20
Radioterapia pélvica previa
RTU previa
Hipertrofia del lóbulo medio
Próstata de más de 60cc al momento del implante
Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Contraindicaciones absolutas para braquiterapia de baja tasa</b>
Expectativa de vida limitada
Alto riesgo operatorio
Metástasis a distancia
Ausencia de recto que impide guía ecográfica trans rectal
Gran defecto post RTU que impide implante dosimétricamente aceptable
Ataxia telangiectasia

Modificado de (Davis et al., 2012).

Las indicaciones y contraindicaciones para *boost* con HDR se muestran en la Tabla 4. En este caso se incluyen pacientes de mayor riesgo y con próstatas de mayor volumen. Los criterios de exclusión son resección trans uretral (RTU) reciente (menos de 6 meses), IPSS mayor a 20, interferencia del arco púbico o imposibilidad de recibir anestesia o adoptar la posición de litotomía o presencia de fisura anal.

Algunas de las diferencias más importantes entre radioterapia de baja tasa y alta tasa se pueden apreciar en la Tabla 5. Por ejemplo, la braquiterapia de alta tasa requiere de un bunker blindado para su utilización mientras que la braquiterapia de baja tasa puede realizarse en cualquier pabellón quirúrgico sin necesidad de blindaje. Mientras que los costos de braquiterapia de baja tasa son directamente dependientes del número de semillas a utilizar, la braquiterapia de alta tasa utiliza una fuente radioactiva única que permite tratar cientos de pacientes en algunos meses por lo que es la técnica preferida en centros de gran volumen.

**Tabla 4:** Indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas para braquiterapia de alta tasa.

<b>Criterios de Inclusión</b>
Etapa T1b-T3b
Cualquier Gleason
Cualquier valor de APE
<b>Criterios de Exclusión o Contraindicaciones</b>
RTU en los previos 3 a 6 meses
IPSS sobre 20
Interferencia de arco púbico
No es posible de adoptar posición n de litotomía o de recibir anestesia
Fistula rectal

Modificado de (Yamada et al., 2012)

### Evidencia para radioterapia de baja tasa

La braquiterapia de baja tasa como tratamiento exclusivo se ha establecido con un estándar para los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo o riesgo intermedio favorable. Miles de pacientes han sido tratados con esta técnica con excelentes resultados oncológicos y de calidad de vida.

**Tabla 5:** Diferencias entre radioterapia de baja tasa y alta tasa.

Característica	BQT- Baja Tasa	BQT- Alta Tasa
Aspectos técnicos		
Requiere Bunker blindado	No, Solo pabellón común	Si, Costos asociado a blindaje
Fuentes radioactivas reutilizables para otros canceres	No	Si, tumores ginecológicos, mama, cabeza y cuello, piel, pulmón
Costos por implante	Alto, costo por cada semilla	Bajo, cambio de fuente es por tiempo independiente de su uso
Operador dependiente	Alta	Alta, pero menor baja tasa
Nivel de evidencia	Excelente	Buena, pero no tan sólida como en baja tasa
Dosis uniforme por consenso	Si, 145 Gy para I-125, 125 Gy para Pd-103 y 120 Gy para Cs-131	No, múltiples fraccionamientos. <u>Monoterapia:</u> 34Gy en 4 fx, 36-38Gy en 4fx, 31.5Gy en 3 fx, 26 Gy en 2fx, 19Gy en 1 fx. <u>Sobreimpresión:</u> 15Gy en 3 Fx, 11-22y en 2 fx, 12-15Gy en 1 fx.
Pacientes		
Numero de Implantes	1	1-3(Para 1 a 6 fx) Potencial aumento de riesgo de infecciones y complicaciones anestésicas
Conveniente para pacientes alejados de lugar de tratamiento	Si	Si, depende del esquema, puede requerir hospitalización por 1 o 2 días
Resultados Oncológicos	Similares a prostatectomía, Radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa (Evidencia nivel 1)	Similares a prostatectomía, Radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa (Evidencia nivel 1)
Toxicidad aguda	Mas prologada que alta tasa 2 a 4 meses	Menor duración 4 a 6 semanas
Toxicidad crónica	Grado 3-4 menos de 5% Menos de 1% de incontinencia	Grado 3-4 menos de 5% Menos de 1% de incontinencia

Modificado de (Zaorsky *et al.*, 2017).

En ausencia de estudios randomizados que comparen braquiterapia de próstata vs otras modalidades de tratamiento, las fuentes que lo sustentan incluyen cohortes institucionales con gran número de pacientes tratados y seguimiento a largo plazo. Un ejemplo de lo anterior es la serie del Memorial Sloan-Kettering publicada por Potters, 1449 pacientes tratados con mediana de seguimiento de 82 meses, la sobrevida global y causa específica a 12 años fue de 81 y 93%. La sobrevida libre de falla bioquímica fue de 89, 78 y 63% para cáncer de próstata de riesgo bajo, intermedio y alto (Potters *et al.*, 2005).

Estos resultados han sido replicados en estudios poblacionales destacando los resultados publicados por Morris de la cohorte de British Columbia. Se trataron 1006 pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio-bajo con seguimiento promedio de 66 meses destacando una sobrevida global de 95,2% +/- 1,4% y 93,4% +/- 1,8% a 5 y 7 años menos de 1% de los pacientes presentaron metástasis a distancia o muerte por cáncer de próstata a 5 años.

La sobrevida libre de falla bioquímica fue de 95,6% +/- 1,6% at 5 años y de 94,0% +/- 2,2% a 7 años (Morris *et al.*, 2009).

Finalmente, se han publicados series prospectivas no randomizadas de pacientes con braquiterapia o prostatectomía radical. Sharkey comparó los resultados de 1707 pacientes: 1380 tratados con braquiterapia comparados con 327 pacientes operados. Sin diferencias en sobrevida libre de falla bioquímica en pacientes de bajo riesgo, 89 vs 94% p=NS, favoreciendo braquiterapia sobre prostatectomía para riesgo intermedio y riesgo alto, 89 vs 58%, P < 0,0001 y 88 vs 43% p=0,03 respectivamente. El análisis multivariable mostró un HR 0,44 (0,27-0,73) en favor de braquiterapia vs prostatectomía (Sharkey *et al.*, 2005).

Algunos estudios retrospectivos recientes han buscado comparar los resultados de sobrevida global en pacientes jóvenes con cánceres de próstata de alto riesgo mostrando mejor sobrevida global en pacientes tratados con prostatectomía, lo que enfatiza la importancia de contar con estudios randomizados en esta población (Berg *et al.*, 2019).

Smith comparó los resultados de una serie de pacientes tratados con braquiterapia vs radioterapia externa utilizando la metodología de análisis por proporciones. Con una base de datos de 7974 pacientes comparó los resultados de sobrevida libre de falla bioquímica de una cohorte de pacientes de bajo riesgo tratados con braquiterapia de baja tasa vs radioterapia externa, favoreciendo a la braquiterapia con un HR de 2,90,  $p=0,004$ . Comparando los resultados para ambas modalidades en cáncer de próstata de riesgo intermedio el HR fue de 4,58,  $P=0,001$  favoreciendo nuevamente a braquiterapia vs radioterapia externa. No hubo diferencias en sobrevida global para las distintas modalidades de tratamiento (Smith *et al.*, 2014).

Finalmente, un aspecto de gran importancia para la selección de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, dado los buenos resultados oncológicos con las distintas modalidades son los aspectos de toxicidad y calidad de vida. Pardo comparó los resultados en términos de toxicidad en pacientes operados tratados con RT externa o braquiterapia. Los pacientes operados presentaron 64% de disfunción sexual vs 30% pacientes con braquiterapia la disfunción severa fue 26% vs 16%. Mientras que la incontinencia fue de 27% vs 13% respectivamente (Pardo *et al.*, 2010).

### Evidencia para sobreimpresión boost con braquiterapia

La evidencia para el escalamiento de dosis con braquiterapia se basa en 4 estudios randomizados que compararon radioterapia externa exclusiva con radioterapia externa más sobreimpresión con braquiterapia. Destaca el estudio ASCENDE-RT donde 398 pacientes fueron randomizados a radioterapia (RT) externa exclusiva o RT externa + braquiterapia con seguimiento de 78 meses mostró diferencias significativas en sobrevida de libre de falla bioquímica a 9 años 62% vs 83% no hubo diferencias en metástasis, sobrevida global o sobrevida causa específica (Morris *et al.*, 2017). Hoskin publicó un estudio randomizado donde 109 pacientes fueron randomizados a RT externa y 111 a RT externa con *boost* de braquiterapia de alta tasa con seguimiento a 69 meses mostró la sobrevida media libre de falla bioquímica fue de 4,3 años vs 5,1 años.  $P=0,04$  sin diferencias en sobrevida (Hoskin *et al.*, 2007). Sathya publicó un estudio similar donde 104 pacientes fueron randomizados a RT externa exclusiva vs RT externa con *boost* de braquiterapia de alta tasa, la sobrevida libre de falla bioquímica fue de 39 vs 71%  $p=0,024$  favoreciendo el grupo con braquiterapia. (Sathya *et al.*, 2005) Una publicación posterior, con seguimiento a 14 años mostró sobrevida global de 67% vs 77% y mortalidad por causa específica de 18 y 23% para pacientes con *boost* con braquiterapia vs RT externa exclusiva sin diferencias significativas (Dayes *et al.*, 2017).

En estos estudios la toxicidad urinaria y digestiva fue similar para ambas ramas, salvo en estudio ASCENDE-RT donde la toxicidad

urinaria grado 3 fue de 19% vs 5% significativamente mayor para el grupo con sobreimpresión con braquiterapia de baja tasa. (Morris *et al.*, 2017). Otro estudio solo presentado como poster RTOG 0232, randomizó 579 pacientes a RT externa o RT externa + *boost* de braquiterapia y no mostró diferencias entre los grupos (Prestidge *et al.*, 2016).

En la actualidad, no existe evidencia randomizada que compare estrategias de escalamiento de dosis versus estrategias quirúrgicas, pero cabe destacar al menos dos análisis interesantes al respecto. El primero, un análisis de más de 15000 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo con más de 10 años de seguimiento tratados con diversas modalidades evaluando sobrevida libre de progresión bioquímica (PFSb). Este análisis fue ajustado por posibles variables confundentes. Los resultados de PFSb fueron de 40% para cirugía, 40-50% para radioterapia externa más bloqueo hormonal, 50% para braquiterapia LDR exclusiva, 60-70% para radioterapia externa más *boost* de braquiterapia de baja tasa con 70% para radioterapia externa más *boost* con braquiterapia HDR y 80% para radioterapia externa más *boost* braquiterapia más bloqueo hormonal. Lo que confirma un mejor control de la enfermedad en pacientes no operados que son tratados utilizando técnicas complementarias que aumentan la dosis (Grimm *et al.*, 2012).

El segundo, un análisis de más de 1800 pacientes con cáncer de próstata Gleason 9 y 10 tratados en 12 centros terciarios entre los años 2000 y 2013 comparando prostatectomía radical (PR) (más rescate con radioterapia de ser necesario), radioterapia externa más bloqueo hormonal (EBRT + ADT) o radioterapia externa más *boost* con braquiterapia asociado a bloqueo hormonal (EBRT + BQT + ADT). Los resultados de mortalidad cáncer específica a 5 años fueron 12% para PR, 13% para EBRT + ADT y 3% para EBRT + BQT + ADT. Además, EBRT + BQT + ADT redujo de forma significativa las fallas a distancia. No hubo diferencias significativas entre RP y RT (Kishan *et al.*, 2018).

Algunos estudios retrospectivos recientes han mostrado mayor sobrevida global en pacientes menores de 65 años operados por cáncer de próstata de alto riesgo comparado con pacientes que recibieron radioterapia externa y braquiterapia, (Berg *et al.*, 2019) por lo que hacen falta estudios randomizados en esta población.

### Controversias

Múltiples aspectos del uso de braquiterapia permanecen no resueltos y son motivo de activa investigación. Entre ellos está la ausencia de claridad en el mejor esquema de fraccionamiento para braquiterapia de alta tasa existiendo múltiples esquemas con buenos resultados. Solo se dispone de un randomizado fase

El publicado por Morton con seguimiento a corto plazo que favoreció en términos de toxicidad al esquema de una fx de 19 Gy vs 27 Gy en 2 fx (Morton *et al.*, 2017).

Otro aspecto no aclarado es si braquiterapia de alta tasa es equivalente o superior a braquiterapia de baja tasa. Algunas series retrospectivas muestran beneficio en términos de toxicidad a favor de alta tasa. En la actualidad 2 estudios en curso randomizan pacientes con cáncer de próstata riesgo bajo o intermedio a braquiterapia de baja o alta tasa (NCT02692105 y NCT03424694) (Jolicoeur *et al.*, 2015).

Por otro lado, grandes avances en radioterapia externa han permitido tratamientos ablativos prostáticos con técnicas estereotáxicas de alta precisión en pocas fracciones que podrían ser una alternativa en el futuro. Los resultados preliminares a corto plazo muestran resultados favorables por lo que en el futuro próximo se espera estudios comparativos con resultados clínicos. Estudios dosimétricos muestran un perfil de dosis similar, sin grandes diferencias en cuanto a cobertura y dosis críticas a órganos de riesgo (Fuller *et al.*, 2008; Spratt *et al.*, 2013).

## Conclusiones

La braquiterapia de baja tasa exclusiva es un tratamiento standard para cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio bajo. La braquiterapia de alta tasa muestra excelentes resultados oncológicos en cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio. El bloqueo hormonal puede combinarse con ambas modalidades de braquiterapia especialmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto y para reducir el tamaño prostático en caso seleccionados.

Los resultados para ambas formas de braquiterapia tienen mejores resultados que la radioterapia externa con controles bioquímicos por sobre el 90% a largo plazo y toxicidades grado 3-4, en menos del 5% de los pacientes. El paciente candidato a braquiterapia no debe presentar contraindicaciones como síndrome ataxia telangiectasia, fístulas rectales, contraindicación para anestesia, metástasis a distancia, prostatitis recurrentes, próstata de gran volumen, ausencia de recto o defectos importantes post RTU.

La braquiterapia de baja o alta tasa es un estándar para escalamiento de dosis en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio o alto con mejores resultados en términos de control bioquímico, pero sin diferencias en sobrevida libre de falla bioquímica o sobrevida global con seguimiento a 8 años.

A futuro los resultados de estudios randomizados, comparando distintas modalidades de braquiterapia permitirán definir la mejor modalidad de tratamiento para cada paciente.

## Referencias

- Aronowitz JN. (2002). Dawn of Prostate Brachytherapy: 1915 – 1930. *Radiation Oncology* **54**, 712–718.
- Aronowitz JN. (2014). Introduction of transperineal image-guided prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **89**, 907–915.
- Barringer BS (1917). Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA* **68**, 1227–1230.
- Berg S, Cole AP, Krimphove MJ, Nabi J, Marcheses M, Lipsitz S R, Noldus J, Choueiri T K, Kibel AS & Trinh Q. (2019) Comparative Effectiveness of Radical Prostatectomy Versus External Beam Radiation Therapy Plus Brachytherapy in Patients with High-risk Localized Prostate Cancer. *European Urology* **75**, 552-555
- Bruce M. (1958). Brachytherapy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **79**, 180–1090.
- Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ & American Brachytherapy Society (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* **11**, 6–19.
- Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN & Sathya J. (2017). Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy With External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **99**, 90–93.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D & Bray F (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
- Fuller DB, Naitoh J, Lee C, Hardy S, & Jin H. (2008). Virtual HDRSM CyberKnife Treatment for Localized Prostatic Carcinoma: Dosimetry Comparison With HDR Brachytherapy and Preliminary Clinical Observations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **70**, 1588–1597.
- Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R & Langley S (2012). Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* **109** Suppl, 22–29.

- Hilaris BS (1997). Brachytherapy in cancer of the prostate: An historical perspective. *Seminars in Surgical Oncology* **13**, 399–405.
- Holm HH. (1997). The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. *Semin Surg Oncol* **13**, 431–437.
- Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L & Ostler P. (2007). High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer : initial results of a randomised phase three trial **84**, 114–120.
- Jolicoeur M. (2015). HDR Brachytherapy as Monotherapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (BRP2). Accedido en <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Prostate+Cancer&term=brachytherapy&cntry=&state=&city=&dist=> el 03-02-2018
- Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen P L *et al.*, ... (2018). Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *Jama* **319**, 896-905.
- Ministerio de Salud de Chile (2015) DEIS, Departamento de estadísticas e información en salud. Defunciones por tumor maligno de la próstata (CIE-10: C61.X), según Región de residencia. Accedido en <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/> el 24-09-2018
- Morris WJ, Keyes M, Palma D, Spadinger I, McKenzie MR, Agranovich A, Pickles T, Liub M, Kwan W, Wu J, Berthelet E & Pai H. (2009). Population-based Study of Biochemical and Survival Outcomes After Permanent 125I Brachytherapy for Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology* **73**, 860–865.
- Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J & Murray N. (2017). Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **98**, 275–285.
- Morton G, Chung HT, MCGuffin M, Helou J, Alimonte LD, Ravi A, Cheung P, Szumacher E, Liu S, Al-Hanaqta M, Zhang L, Mamedov A & Loblaw A. (2017). Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer : Early toxicity and quality-of-life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiotherapy and Oncology* **122**, 87–92.
- NCCN. (2018). NCCN clinical practice guidelines in Oncology Prostate Cancer. Accedido en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) el 22-02-2018
- Pardo Y, Guedea F, Ferrán Aguiló F, Fernández P, Macías V, Mariño A, Hervás A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de León J *et al.*, (2010). Quality-of-Life Impact of Primary Treatments for Localized Prostate Cancer in Patients Without Hormonal Treatment. *Journal of clinical oncology* **28**, 4687–4696.
- Pasteau ODP. (1914). The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgen Ray*, **18**, 396–410.
- Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J & Mullen E. (2005). 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer **173**, 1562–1566.
- Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Bice Jr WS, Michalski J, Ibbott GS,
- Crook JM, Catton CN, Gay HA, Donavanik V, Beyer DC, Frank SJ, Papagikos MA,
- Rosenthal SA, Barthold II HJJ, M. Roach III, & Sandler HM. (2016). Initial Report of NRG Oncology / RTOG 0232 : A Phase III Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy with Brachytherapy Alone for Selected Patients with Intermediate Risk Prostatic Carcinoma B ac. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* **96**, 2
- Ragde H, Grado G, Nadir B & Elgamal A. (2000). Modern prostate brachytherapy. *Ca Cancer J Clin* **50**, 380–393.
- Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS & Levine M. (2005). Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 1192–1199.
- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, Perez R, Otheguy J & Rabinowitz R. (2005). 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* **4**, 34–44.
- Smith GD, Mrt T, Pickles T, Crook J, Martin A, Vigneault E, Cury F, Morris J, Catton C, Lukka H, Warner A, Yang Y & Rodrigues G. (2014). Brachytherapy Improves Biochemical Failure e Free Survival in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Compared With Conventionally Fractionated External Beam Radiation Therapy : A Propensity Score Matched Analysis. *Radiation Oncology Biology* **91**, 505–516.

Spratt DE, Scala LM, Folkert M, Voros L, Cohen GN, Happersett L, Katsoulakis E, Zelefsky M, Kollmeier M & Yamada Y. (2013). A comparative dosimetric analysis of virtual stereotactic body radiotherapy to high-dose-rate monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy* **12**, 428–433.

Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, Milickovic N & Zamboglou N. (2017). High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* **126**, 270–277.

Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, Cohen GN, Zaider M, Ghilezan M, Hsu IC & American Brachytherapy Society. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* **11**, 20–32.