



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

**BRAQUITERAPIA LDR CON SEMILLAS DE I<sup>125</sup> PARA EL  
CÁNCER DE PRÓSTATA: ASPECTOS CLÍNICOS, FÍSICOS Y DE  
PROTECCIÓN RADIOLÓGICA.**

**LDR BRACHYTHERAPY WITH I<sup>125</sup> SEEDS FOR THE  
TREATMENT OF PROSTATE CANCER: CLINICAL, PHYSICAL  
AND RADIOLOGICAL PROTECTION ASPECTS.**

*Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física*

Autor/es

Gloria Oliveros Cartagena

Director/es

D. José Antonio Font Gómez (Tutor)

Dra. M<sup>a</sup> Dolores Abós Olivares (Directora)

Facultad de Medicina

Año 2019

## ***ABSTRACT***

A bibliographic review has been performed to inform about the different radiotherapy techniques available for prostatic cancer, especially focusing on the low-dose rate (LDR) brachytherapy with  $I^{125}$ , whose indications, treatment description, materials and radiological protection are described in this work.

Likewise, a comparison between low dose rate brachytherapy, radical prostatectomy, external beam radiation therapy (EBRT), and high dose rate (HDR) brachytherapy is analyzed, highlighting the advantages and disadvantages of the low dose rate brachytherapy against the other treatments as monotherapy, always in the context of very low risk, low risk and selected intermediate risk patients.

Based on the reviewed data, the main advantages of LDR brachytherapy is that it is a major ambulatory surgery, with cancer control rates comparable to radical prostatectomy and a good toxicity profile. Contrary to HDR brachytherapy, it can be performed in one session. It offers less adverse effects concerning urinary incontinence and erectil function than surgery and less rectal toxicity than EBRT.

On the other side, LDR brachytherapy is still being a surgery not exempt from complications. EBRT has better results in urinary toxicity, and erectile function is perserved only in the short term for both EBRT and LDR brachytherapy. HDR brachytherapy has demonstrated to have a better toxicity profile in all the aspects already mentioned. If future HDR brachytherapy studies manage to give the adequate radiation dose in one session with a good toxicity profile, this technique could replace LDR brachytherapy in a future.

## ***KEYWORDS***

Radiotherapy, LDR brachytherapy, low-dose-rate brachytherapy,  $I^{125}$  brachytherapy, prostate cancer, radiological protection,, brachytherapy treatment description, LDR brachytherapy VS teletherapy, LDR brachytherapy VS surgery, LDR brachytherapy VS HDR brachytherapy.

## ***RESUMEN***

En esta revisión bibliográfica se pretende informar acerca de las diferentes técnicas de radioterapia disponibles para el cáncer de próstata, centrándose especialmente en la braquiterapia de baja tasa de dosis (con siglas LDR “low dose rate” en inglés) con semillas de  $I^{125}$ , cuyas indicaciones, descripción del tratamiento, materiales y medidas protección radiológica se describen en este trabajo.

Así mismo, se realiza una comparación entre la braquiterapia de baja tasa de dosis, la prostatectomía radical, la teleterapia (con siglas EBRT “external beam radiation therapy) y la braquiterapia de alta tasa de dosis (con siglas HDR “high dose rate” en inglés) destacando las ventajas e inconvenientes de la braquiterapia de baja tasa frente al resto de técnicas, siempre en el contexto de tratamiento curativo en monoterapia para pacientes con estadios de muy bajo, bajo y riesgo intermedio seleccionados.

Según los datos encontrados, las ventajas principales de la braquiterapia LDR son que se trata de una cirugía mayor ambulatoria con tasas de control del cáncer equivalentes a la prostatectomía radical y que posee un buen perfil toxicológico. Al contrario que la

braquiterapia HDR, se realiza en una sola sesión de tratamiento. Ofrece menos efectos adversos que la cirugía en lo referente a la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil, y también presenta menos toxicidad rectal que la EBRT.

En contrapartida, la braquiterapia LDR implica una cirugía no exenta de complicaciones. La EBRT presenta un mejor perfil de toxicidad urinaria, y la función eréctil sólo se preserva a corto plazo tanto para la EBRT como para la braquiterapia LDR. La braquiterapia HDR ha demostrado presentar un mejor perfil de toxicidad en todos los aspectos ya mencionados. Si futuros estudios sobre la braquiterapia HDR consiguen administrar la tasa de dosis adecuada de radiación en una sola sesión, con un buen perfil de toxicidad, esta técnica podría reemplazar a la braquiterapia LDR en un futuro.

### ***PALABRAS CLAVE***

Radioterapia, braquiterapia LDR, braquiterapia de baja tasa de dosis, braquiterapia con I<sup>125</sup>, cáncer de próstata, protección radiológica, descripción del tratamiento, braquiterapia LDR VS teleterapia braquiterapia LDR VS cirugía, braquiterapia LDR VS braquiterapia HDR.

## Indice

<b>1- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
A- EPIDEMIOLOGÍA .....	6
a) Estadísticas Mundiales .....	6
b) Estadísticas en España .....	6
c) Características especiales del cáncer de próstata .....	7
B- PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO.....	7
a) Historia de la radioterapia en el cáncer de próstata.....	7
b) Papel actual de la radioterapia en el cáncer de próstata.....	9
C- TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CON TELETERAPIA .....	12
a) Clasificación general de la Teleterapia .....	12
b) Teleterapia en el cáncer de próstata .....	12
D- TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA.....	15
a) Clasificación general de la Braquiterapia .....	15
b) Braquiterapia en el cáncer de próstata .....	16
<b>2- OBJETIVO .....</b>	<b>17</b>
<b>3- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS .....</b>	<b>17</b>
<b>5- DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON SEMILLAS DE I<sup>125</sup> .....</b>	<b>19</b>
A- CARACTERÍSTICAS DE LAS SEMILLAS DE I <sup>125</sup> .....	19
B- PETICIÓN DE LAS SEMILLAS .....	19
C- PREPARACIÓN DEL PACIENTE .....	20
D- ESTUDIO DEL VOLUMEN PROSTÁTICO .....	20
E- FIJACIÓN DE LAS AGUJAS .....	21
F- PLANIFICACIÓN DOSIMÉTRICA .....	22
G- IMPLANTACIÓN DE LAS SEMILLAS .....	22
H- REVISIÓN POST- PLANNING.....	23
I- MIGRACIÓN Y EXPULSIÓN DE LAS SEMILLAS .....	23
a) Loose Seeds VS Stranded Seeds .....	24
b) Variaciones en la dosimetría según el tipo de semilla .....	24
J- VARIACIONES DE LA DOSIMETRÍA SEGÚN LA INSERCIÓN DE LAS AGUJAS..	25

<b>6- MEDIDAS DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA .....</b>	<b>25</b>
A- CONSIDERACIONES GENERALES EN PROTECCIÓN RADIOLÓGICA .....	25
a) Dosis de radiación y trabajadores expuestos.....	25
b) Vigilancia dosimétrica .....	26
B- PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN LA BRAQUITERAPIA CON SEMILLAS DE I <sup>125</sup> 27	
a) Protección durante la intervención de braquiterapia.....	27
b) Protección de los trabajadores de la URPA .....	28
c) Protección para el personal de planta.....	28
d) Protección para los trabajadores en cirugía urológica o abdominal.....	28
e) Cremación .....	29
C- AVISOS PARA EL PACIENTE AL ALTA.....	30
a) Dosis máximas permitidas .....	30
b) Recomendaciones .....	30
<b>7- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA BRAQUITERAPIA FRENTE A OTRAS TÉCNICAS.....</b>	<b>31</b>
A- COMPARATIVA CON LA CIRUGÍA .....	31
a) Toxicidad Urinaria .....	31
b) Toxicidad Gastrointestinal.....	31
c) Toxicidad Genital.....	32
d) Conclusiones.....	32
B- COMPARATIVA CON LA TELETERAPIA .....	32
a) Duración y características del tratamiento .....	32
b) Toxicidad Urinaria.....	33
c) Toxicidad Gastrointestinal .....	33
d) Toxicidad Genital .....	33
e) Conclusiones .....	33
C- COMPARATIVA CON LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS.....	34
a) Técnica de realización.....	34
b) Toxicidad Urinaria.....	34
c) Toxicidad Gastrointestinal .....	35
d) Toxicidad Genital .....	35
e) Conclusiones .....	35
f) La Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis: una rival en potencia.....	35
<b>8- CONCLUSIONES.....</b>	<b>36</b>
<b>9- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>38</b>

---

## 1- INTRODUCCIÓN

---

### A- EPIDEMIOLOGÍA

#### a) Estadísticas Mundiales

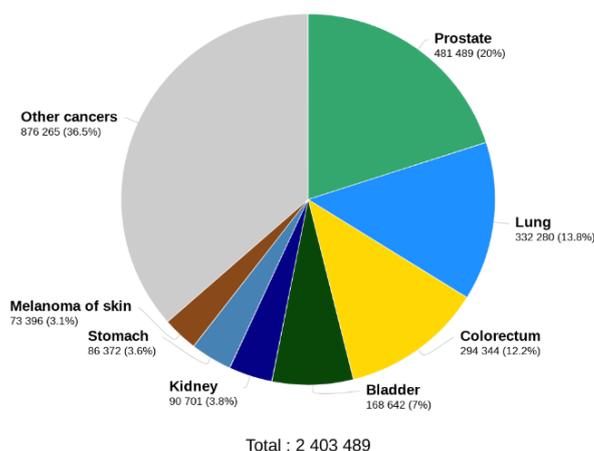
Según los datos de la IARC (International Agency for Research on Cancer) de la OMS, se diagnosticaban 14 millones de casos nuevos al año de cáncer en el mundo en 2012, estimándose que en los próximos años estas cifras se elevarían hasta los 24 millones, esto es, una elevación del 70% para el año 2035 aproximadamente.

En efecto, parece que estas predicciones no eran erróneas. En el año 2018, esta misma agencia ya ha registrado en torno a 18 millones de casos, de los cuales 1.276.106 son de cáncer de próstata, es decir, un 7% respecto al total; cifra nada despreciable considerando que el cáncer más frecuente en el mundo es el cáncer de pulmón, que supone el 11%. El cáncer de próstata se encuentra en el ranking del 4º cáncer más frecuente de la población mundial, por detrás del cáncer colorrectal, cáncer de mama y finalmente el cáncer de pulmón. Si clasificamos los casos de cáncer por sexo, cabe señalar que mundialmente es el 2º cáncer más frecuente del varón. En cuanto a mortalidad, el cáncer de próstata es la 5ª causa de muerte por cáncer en el varón a nivel mundial.

#### b) Estadísticas en España

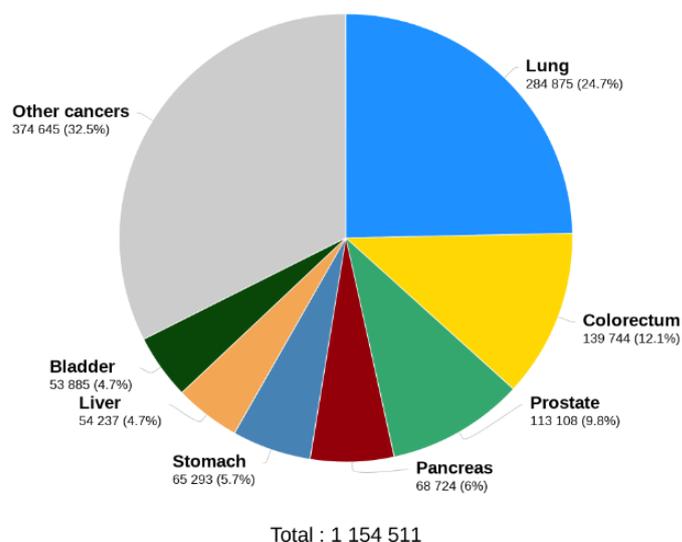
El caso español refleja a escala más pequeña las tendencias manifestadas a nivel mundial (ocupa la 4ª posición en cuanto a frecuencia, dándose 481 489 casos sobre 4 500.025 de total de casos de cáncer, esto es, un 10,7%). Sin embargo, si seleccionamos únicamente al sexo masculino (ver figura 1), descubrimos que el cáncer de próstata se ha convertido el cáncer mayoritario diagnosticado en el varón, dejando por detrás al cáncer de pulmón, contrastando con los datos mundiales. De estos casos españoles, un 23,5% acabarán muriendo por esta patología (ver figura 2, se puede realizar el cálculo).

Estimated number of new cases in 2018, Europe, Spain, all cancers, males, all ages



**Figura 1:** Número de casos de cáncer en España. [International Agency for Research on Cancer, 2018].

Estimated number of deaths in 2018, Europe, Spain, all cancers, males, all ages



**Figura 2:** Número de muertes por cáncer en España. [International Agency for Research on Cancer, 2018].

### **c) Características especiales del cáncer de próstata**

El factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer de próstata es la edad, diagnosticándose la mayoría en una franja en torno a los 65 años. El cáncer hereditario solo supone un 5% de los casos.

La mayor particularidad de esta neoplasia es su carácter indolente, siendo una de las neoplasias que más lentamente se desarrollan, hasta el punto de que muchos pacientes mueren por otras causas teniendo una neoplasia intraepitelial prostática. El tiempo de latencia del cáncer prostático es de 10 años de media hasta que la enfermedad es clínicamente relevante.

## **B- PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO**

### **a) Historia de la Radioterapia en el Cáncer de Próstata**

El manejo del cáncer prostático ha sido eminentemente quirúrgico durante décadas, al no disponer de otras técnicas eficaces. Sin embargo, ante los descubrimientos en el campo de la química y la física del siglo XX, se fueron añadiendo progresivamente otros tratamientos como la hormonoterapia y la radioterapia a los protocolos de actuación.

Así pues, para entender el papel de la radioterapia en la actualidad, resulta interesante conocer cuál ha sido la historia y evolución de estas técnicas hasta nuestros días [Ward et al.; 2014].

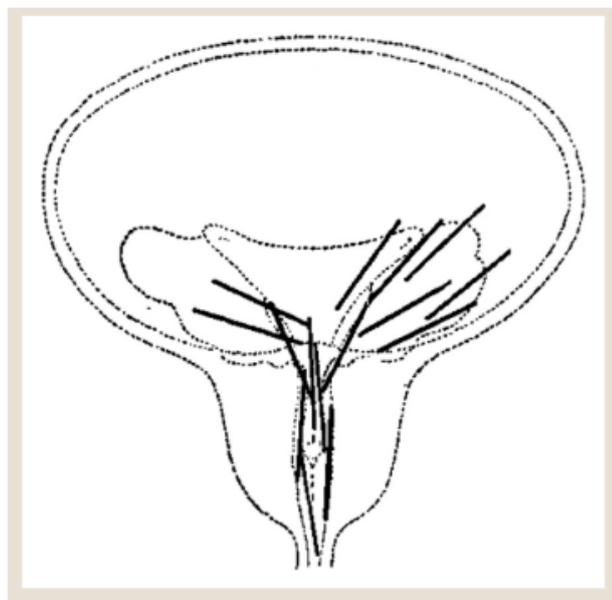
La radioterapia comenzó a florecer gracias a dos descubrimientos clave. El primero se dio con Wilhelm Röntgen en 1895, profesor de física en la Universidad de Würzburg, que descubrió los rayos X y ganó el premio Nobel de Física en 1901, enseñando entre otras fotografías, la famosa radiografía de la mano de su amigo Albert von Kölliker, fisiólogo suizo reflejada en la figura 3.

Poco después, en 1898 Marie Curie descubrió el radium 226 como un potente radioisótopo con potenciales usos. Estos dos descubrimientos empezaron a sentar las bases de lo que en el futuro sería la radioterapia médica y las técnicas de imagen.

En 1911, el médico francés Octave Pasteau realizó el primer intento de lo que se conoce hoy en día como braquiterapia, inyectando catéteres de radium dentro de la uretra para irradiar el tumor. En 1917, el doctor Hugh Humpton Young, experto en prostatectomías radicales, retomó esta idea, pero esta vez colocando el radium dentro de la próstata misma mediante unas agujas. En aquellos años no existían técnicas de imagen para guiar la colocación, de manera que la dosis de radiación a recibir era impredecible, y la colocación sobrepasaba la próstata, invadiendo pared vesical con frecuencia, como muestra la figura 4. Eso conllevaba demasiados efectos secundarios como para apostar por este novedoso tratamiento.



*Figura 3: Radiografía de la mano de Albert Von Kölliker [Wikipedia, consultado el 20 de Diciembre 2018]*



*Figura 4: Esquema representando la inserción errática de las agujas. [Ward MC et al .; 2014]*

Entre 1956 y 1971, el doctor Willet Whitmore experimentó con el uso de varios isótopos que introdujo en cilindros de titanio, para posteriormente implantarlos en la próstata, pero esta vez mediante una cirugía retropúbica abierta. A pesar de la cirugía, se vio que la tasa de complicaciones esta vez fue baja por la exactitud de la colocación. A pesar de que ya no presentaba tantos efectos secundarios provenientes de la radiación, el procedimiento requería una cirugía abierta con sus correspondientes efectos secundarios, por lo que aún no presentaba ventajas respecto a la cirugía convencional. En 1983, el médico danés Holm aplicó ultrasonidos transrectales para guiar el emplazamiento de las semillas isotópicas, momento en el cuál la braquiterapia presentó por fin claras ventajas respecto a la cirugía en ciertos pacientes.

La historia de la radioterapia externa sufrió un curso parecido. Se utilizó para tratar el cáncer de próstata por primera vez en 1904, antes de que se introdujesen los catéteres de radium.

Posteriormente, en 1923, Waters y Pierson publicaron el primer estudio de tratamiento radioterápico para el dolor metastásico de hueso. Para el efecto paliativo la dosis era suficiente, sin embargo con la tecnología de la época, el uso curativo era casi inviable, puesto que la dosis que se depositaba en la próstata era muy superficial.

Todo esto cambió en 1956, cuando Henry Kaplan y Edward Ginzton pudieron construir un nuevo acelerador lineal de alta energía. Sin embargo, los primeros estudios sobre la efectividad de este acelerador no se publicaron hasta 9 años más tarde, en 1965, donde se demostró que la radioterapia poseía un perfil de efectos secundarios tolerable, ofreciendo ciertas ventajas sobre la cirugía, entre otras la preservación de la función sexual y la incontinencia urinaria.

## **b) Papel actual de la radioterapia en el Cáncer de Próstata**

La guía clínica del cáncer de próstata de la National Comprehensive Cancer Network de EEUU (NCCN) clasifica el cáncer de próstata en 6 estadios según la clasificación TNM, el PSA y el Índice de Gleason, que indica el grado histológico del tumor. Así, los pacientes se pueden situar en un cáncer de muy bajo riesgo, de bajo riesgo, de grado intermedio favorable, de grado intermedio desfavorable, de grado alto y de grado muy alto, como puede comprobarse en la figura 5.

Los de riesgo muy bajo, bajo e intermedio se consideran en su conjunto como enfermedad localizada en la próstata, mientras que, a partir del grado intermedio, se considera enfermedad extra- prostática al invadir la cápsula.

### Radioterapia Radical (Curativa)

Fruto de todos estos avances históricos, en la actualidad la radioterapia ocupa un papel relevante tanto en la terapia curativa, como la adyuvante o la paliativa.

En lo que respecta a su función curativa, la radioterapia consigue las mismas tasas de curación que la intervención quirúrgica. Ambas se utilizan en todos los estadios mencionados sin excepción.

Por tanto, actualmente los pacientes pueden elegir entre someterse a una cirugía u optar por tratamiento radioterápico.

Según la NCCN y la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica), el tratamiento se divide siguiendo estos grupos de riesgo:

Risk group	Clinical/pathologic features
Very low <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c AND</li> <li>• Gleason score ≤8/grade group 1 AND</li> <li>• PSA &lt;10 ng/mL AND</li> <li>• Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core<sup>b</sup> AND</li> <li>• PSA density &lt;0.15 ng/mL/g</li> </ul>
Low <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a AND</li> <li>• Gleason score ≤8/grade group 1 AND</li> <li>• PSA &lt;10 ng/mL</li> </ul>
Favorable intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T2c OR</li> <li>• Gleason score 3+4=7/grade group 2 OR</li> <li>• PSA 10–20 ng/mL AND</li> <li>• Percentage of positive biopsy cores &lt;50%</li> </ul>
Unfavorable intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T2c OR</li> <li>• Gleason score 3+4=7/grade group 2 or Gleason score 4+3=7/grade group 3 OR</li> <li>• PSA 10–20 ng/mL</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a OR</li> <li>• Gleason score 8/grade group 4 or Gleason score 4+5=9/grade group 5 OR</li> <li>• PSA &gt;20 ng/mL</li> </ul>
Very high	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4 OR</li> <li>• Primary Gleason pattern 5 OR</li> <li>• &gt;4 cores with Gleason score 8–10/ grade group 4 or 5</li> </ul>
Regional	Any T, N1, M0
Metastatic	Any T, Any N, M1

**Figura 5:** Estadificación de riesgo basada en el TNM y la puntuación de Gleason. [NCCN Practice Guideline in Oncology: Prostate cancer.;2018]

- En los pacientes de muy bajo riesgo, los de bajo riesgo y los de riesgo intermedio favorable se puede utilizar la EBRT (radioterapia externa, en inglés “external beam radiation therapy”) o braquiterapia en monoterapia.
- En los pacientes de grado intermedio no favorable, riesgo alto y riesgo muy alto debe asociarse la hormonoterapia para asegurar la total curación con radioterapia radical. Se debe utilizar EBRT + hormonoterapia o bien EBRT + braquiterapia +/- hormonoterapia en grado intermedio no favorable, y la combinación obligatoria de estas tres técnicas en grados alto y muy alto. En cualquier caso, la braquiterapia ya no se contempla como una opción curativa por sí sola, sino que se convierte en un complemento. La EBRT sigue siendo una buena opción radical en estos pacientes si se asocia estas otras técnicas.

Se debe tener en cuenta que, en el grupo de muy bajo riesgo, sólo se recomienda terapia curativa (radioterapia o cirugía) si la esperanza de vida es mayor a 20 años, de otro modo se recomienda observación o vigilancia activa al ser un cáncer de progresión muy lenta. En el grupo de riesgo bajo, se inicia tratamiento si la esperanza de vida es mayor a 10 años. En el grupo intermedio, alto y muy alto, el tratamiento se valora siempre.

### Radioterapia Adyuvante

Se considera tratamiento adyuvante en oncología cualquier tratamiento administrado tras el tratamiento radical curativo, para complementarlo. La EBRT no sólo puede utilizarse como tratamiento curativo, sino que también está disponible como complemento en el caso de haber elegido la prostatectomía radical. La braquiterapia no se contempla como tratamiento adyuvante.

Se recomienda utilizar EBRT adyuvante en todos los grupos de riesgo sin excepción cuando hay características adversas, entre las que se incluyen afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica, invasión extracapsular o invasión extra- prostática.

Ante nódulos linfáticos afectados, lo más recomendable con categoría 1A es utilizar hormonoterapia tras el tratamiento quirúrgico, aunque se puede combinar con la EBRT (evidencia 2B). [Abdollah et al. 2014] [Lin et al. 2015].

### Radioterapia de Rescate

Tras el tratamiento curativo, los niveles de PSA del paciente deben bajar de forma drástica. Si se ha realizado un tratamiento quirúrgico, un aumento de los niveles de PSA > 0,2 ng /mL se considera una recidiva bioquímica, y si se realizó un tratamiento de radioterapia o braquiterapia radical, se considera recidiva bioquímica un aumento de PSA > 2 ng/mL sobre el nivel más bajo obtenido tras el tratamiento (PSA nadir).

Ello puede traducir una progresión local de la enfermedad y/o metástasis sistémicas. Para este diagnóstico diferencial, nos basamos en datos clínicos como el tiempo transcurrido hasta la recidiva, velocidad de elevación del PSA, el Gleason del tumor original, y las pruebas de imagen.

Si el paciente fue tratado con cirugía, pueden ocurrir 2 situaciones:

- Si sólo es una recidiva local, el tratamiento de elección es la EBRT en el lecho prostático y la radiación pélvica sólo en pacientes seleccionados. La eficacia de la EBRT es mayor si el PSA pre-tratamiento de rescate es  $< 0,5$  ng/mL. A esto se puede añadir hormonoterapia.
- Si es una recidiva metastásica, el tratamiento de elección es la hormonoterapia. La EBRT no se utiliza salvo en metástasis localizadas como alivio sintomático.

Si el paciente fue tratado con EBRT curativa previamente:

- No se debe reutilizar la radioterapia externa para tratar la recidiva, puesto que el riesgo de desarrollar una tumoración nueva por el daño celular que provoca es superior al beneficio.
- En caso de recidiva local se puede optar por prostatectomía radical, o si la lesión fuese muy localizada utilizar crioterapia o HIFU (ultrasonidos localizados).
- También puede utilizarse braquiterapia, tanto de alta tasa de dosis como de baja tasa. En el caso de la baja tasa de dosis, en un estudio de 24 pacientes la supervivencia libre de cáncer y la no recurrencia bioquímica durante un periodo de seguimiento de 2 años y medio fue de 96 y 88% respectivamente [Aaronson et al.; 2009].
- En el caso de la alta tasa de dosis, en un estudio de 5 años se observó una supervivencia libre de cáncer y de metástasis de 68,5% y 81,5% respectivamente [Yamada et al.; 2014].
- En caso de metástasis, el tratamiento es la hormonoterapia.

### Radioterapia Paliativa

El cáncer de próstata tiene una elevada afinidad por metastatizar en tejido óseo. En metástasis aisladas vertebrales se recomienda irradiar con EBRT para paliar el dolor.

### Avances de la EBRT como ejemplo de progresión de la radioterapia actual

La radioterapia externa constituye un buen ejemplo de los avances que ha sufrido la radioterapia globalmente, puesto que evita las complicaciones derivadas de la cirugía como son el riesgo de sangrado y transfusión, así como los riesgos derivados de la anestesia como el infarto de miocardio y embolismo pulmonar. Así mismo, la EBRT se puede indicar casi en todo tipo de edades al no conllevar riesgo quirúrgico. También se ha demostrado que la EBRT tiene un riesgo bajo de provocar estenosis o incontinencia urinaria [Joly et al.; 2010].

En cambio, aún quedan avances por realizar. En el caso del cáncer de próstata, la EBRT consigue preservar la función eréctil a corto plazo, pero no a largo plazo [Joly et al.; 2010]. También se incluye el riesgo de proctitis y más secuelas digestivas que la prostatectomía [Sanda et al.; 2008].

La EBRT debe administrarse en varias sesiones, por lo que el tratamiento suele durar 3-5 semanas, aunque esto supone un avance respecto a la EBRT más antigua, que requería de un mayor número de sesiones. Esto ha sido posible gracias a las mejoras en la precisión tanto de la planificación dosimétrica como de administración del haz, lo que ha permitido que se instaure la técnica del “hipofraccionamiento de dosis”. Se ha visto que el resultado curativo es equivalente tanto si se realizan mayor número de sesiones con menor dosis absorbida, como si se decide realizar menos sesiones pero a mayor dosis absorbida [Royce et al.; 2017] [Benjamin et al.; 2017] [Catton et al.; 2017].

Sin esta precisión añadida, administrar altas dosis en menos sesiones no era posible por riesgo de necrosis de los órganos cercanos al tumor.

## **C- TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CON TELETERAPIA**

### **a) Clasificación general de la Teleterapia**

La radioterapia es una disciplina que utiliza radiaciones ionizantes dirigidas a dañar las moléculas de ADN de las células tumorales, con el fin de provocar su muerte. Estas radiaciones pueden provenir de fotones, en cuyo caso emitirán radiación electromagnética como la radiación X o la radiación gamma, o de partículas materiales como son los electrones o los protones.

Por otro lado, existen 2 grandes técnicas de radioterapia utilizadas en el manejo del cáncer de próstata: la radioterapia externa o teleterapia, y la radioterapia interna o braquiterapia.

La teleterapia, conocida en inglés con las siglas EBRT (External Beam Radiation Therapy), consiste en administrar haces de radiación a partir de un generador fuera del cuerpo del paciente.

- La Teleterapia Superficial o de Contacto utiliza rayos X (fotones) y tiene una energía de menos de 100 kV, de manera que sólo alcanza la piel. Se utiliza por ejemplo en carcinomas cutáneos superficiales.
- La Teleterapia Semiprofunda también emite rayos X a una energía de hasta 250 kV, por lo que alcanza mayor profundidad, aunque sigue siendo superficial. Se suele utilizar por ejemplo para tumores de mama superficiales o pared costal.
- La Teleterapia Profunda es la radioterapia con más energía, que llega a todos los órganos profundos. Aquí encontramos unidades con radioisótopo Cobalto 60 (ya obsoleto) y el Acelerador Lineal de Electrones (4-18 MeV).

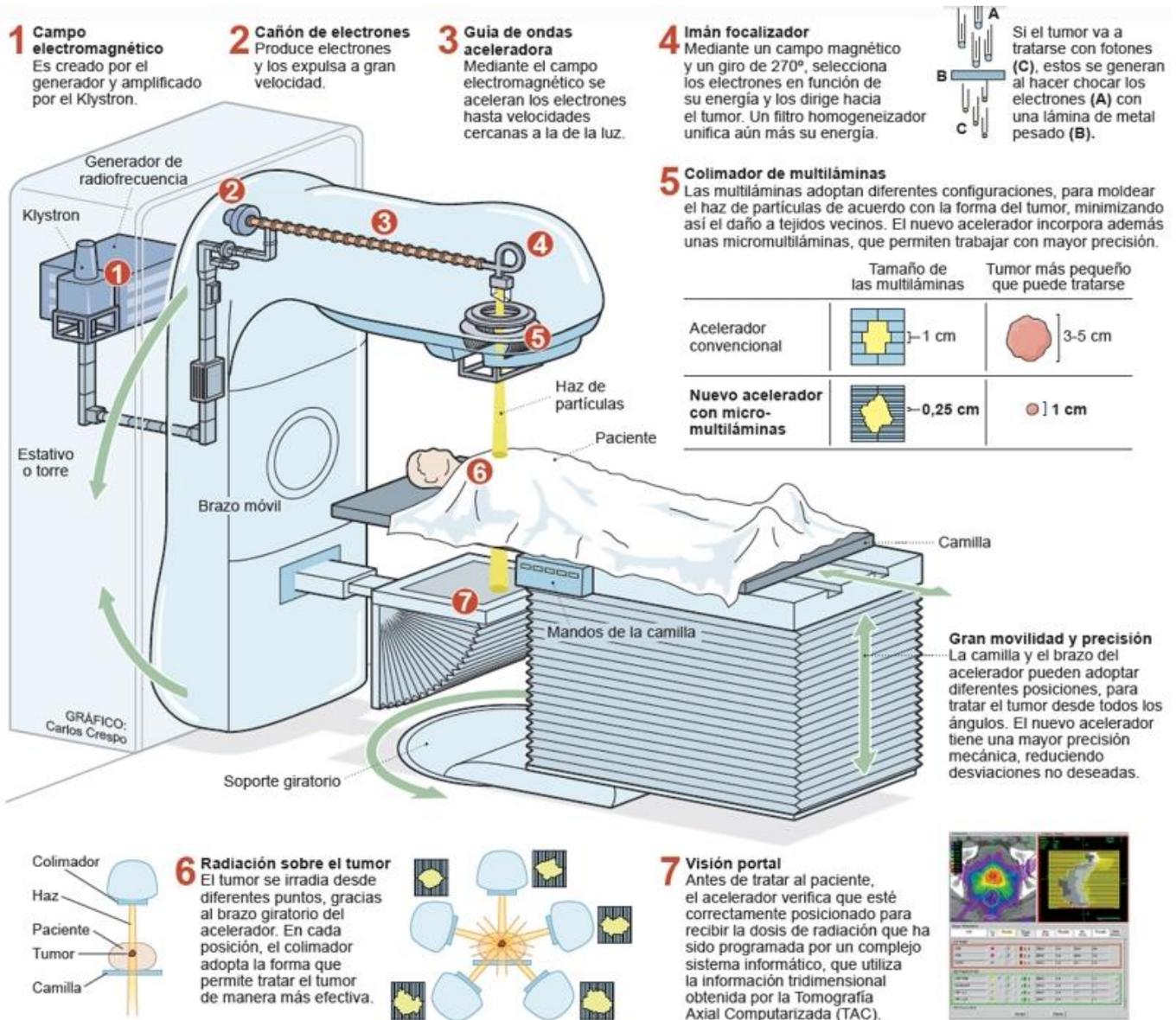
### **b) Teleterapia en Cáncer de Próstata**

Para el cáncer de próstata nos limitaremos a hablar del acelerador lineal de electrones, que es el aparato que puede llegar irradiar este órgano profundo.

El acelerador lineal de electrones puede emitir 2 tipos de haces:

- Un haz de electrones, cuya penetrancia en los tejidos es limitada, de modo que sólo se utilizan para tumores muy superficiales.
- Un haz de fotones o rayos X, que tiene mayor penetrancia y es por tanto el más utilizado en oncología. Cabe señalar que para conseguir los rayos X, también se utilizan los electrones, pero esta vez son acelerados a través de un gran campo electromagnético que hace que estos alcancen velocidades del orden del 95% de velocidad de la luz. Tras esta aceleración son colimados magnéticamente y obligados a chocar contra un blanco, donde su energía se convierte en rayos X

Para saber más acerca del funcionamiento del acelerador, véase la figura 6.



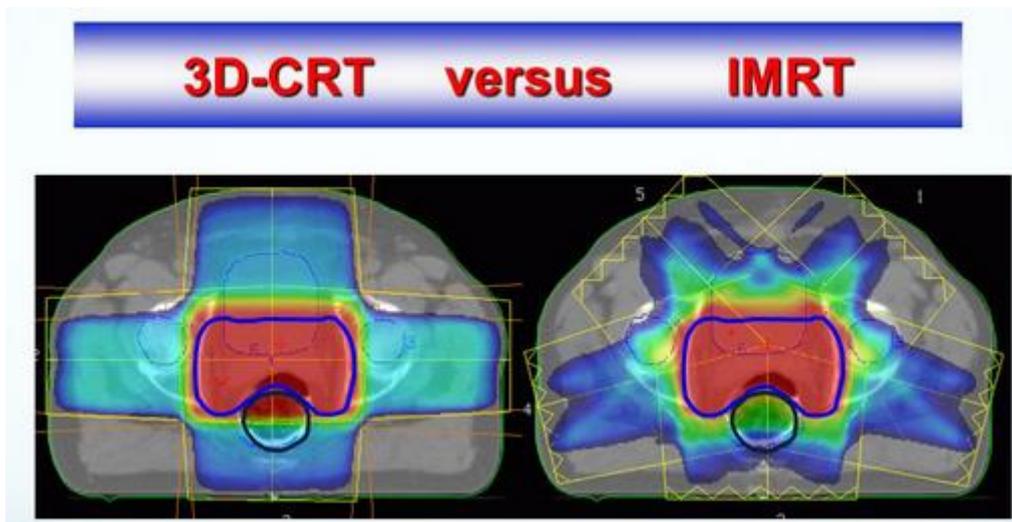
**Figura 6:** Funcionamiento del acelerador lineal de electrones [Fundación Albor, 2017]

La EBRT engloba diversos tipos de técnicas para irradiar la masa tumoral. Entre ellas encontramos:

- **3D- CRT:** La “Three- Dimensional (3D) Conformal Radiation Therapy” es la primera técnica en 3D que se inventó. Utiliza un programa informático para fusionar las imágenes anatómicas del TAC a la planificación de los haces de radiación que realizan los radiofísicos y radioterapeutas. Así, la precisión de los haces es mayor, lo que permite disminuir los efectos secundarios a órganos adyacentes. También permite aumentar la dosis de radiación sin aumentar los efectos secundarios [Dearnaley et al.; 1999] [Michalski JM, Bae K et al.; 2010].
- **IMRT:** La “Intensity Modulated Radiation Therapy”, al igual que la anterior, es un tipo de terapia tridimensional pero de segunda generación. Usa la optimización de la informática para planificar pequeños campos de radiación, y en cada uno de ellos se planifica una distribución de dosis distinta, lo que permite irradiar las zonas tumorales con más intensidad y minimizar la dosis a tejidos sanos. La ventaja respecto a la 3D- CRT es que aporta una mayor precisión e intensidad de la dosis absorbida. La mayoría de los estudios notifican

una mejora de la supervivencia, y una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales [NCCN practice guideline in Oncology: prostate cancer.; 2018] [Malouff et al.; 2016].

- **La VMAT:** La “Volumetric Arc Therapy” es una variante de la IMRT. A diferencia del equipo de IMRT que sólo puede emitir la radiación conforme el cabezal realiza paradas en su desplazamiento (en esas paradas el colimador multiláminas se modifica para configurar el nuevo haz de radiación de forma personalizada), la máquina de la VMAT puede ir emitiendo la radiación conforme se desplaza el cabezal en forma de arco; las láminas se van reconfigurando conforma se desplaza, por lo que acorta el tiempo de la sesión de tratamiento.



**Figura 7:** Comparativa de radiación de volúmenes de la 3D- CRT y la IMRT [Cianculli.; 2012]

- **IGRT:** La “Image Guided Radiation Therapy” es una técnica que puede añadirse a la IMRT. La IGRT aporta una mayor exactitud del posicionamiento del paciente, puesto que incluye un tipo de “flat pannel” de silicio amorfo especial para el acelerador lineal de electrones (denominado EPID, “panel electronic portal imaging device”) que recoge una imagen previa de la posición del paciente, y la compara con el TAC de simulación de la planificación radioterápica realizado anteriormente. Así se pueden realizar mínimas correcciones de postura del enfermo. También tiene en cuenta los movimientos respiratorios y el movimiento de las propias vísceras.
- **SBRT:** La “Stereotactic Body Radiotherapy”o radioterapia estereotáctica es una modalidad que utiliza un sistema de coordenadas tridimensionales para emitir haces altamente precisos y que administran altas dosis de radiación, sin incrementar daños a estructuras sanas adyacentes. Esto sólo puede aplicarse a lesiones muy localizadas y de pequeño tamaño. Cuando el procedimiento se realiza en una sesión de tratamiento se denomina radiocirugía y si se administra en varias sesiones se denomina radioterapia estereotáctica. Tenemos 3 tipos de SBRT:

- **SBRT:** Estas siglas se utilizan concretamente para la radioterapia estereotáctica que se utiliza cualquier localización del cuerpo a excepción del cráneo.
- **SRT:** Es la radioterapia estereotáctica que se utiliza en el cráneo.
- **RCRT:** Estas siglas se utilizan para hablar de la radiocirugía.

## **D- TÉCNICAS DE TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA**

### **a) Clasificación general de la braquiterapia**

La braquiterapia es una forma de radioterapia que se administra colocando la fuente radiactiva dentro o inmediatamente adyacente al órgano que se va a irradiar. Según la posición de esta fuente radiactiva, clasificamos a la braquiterapia en:

- **Intracavitaria:** cuando las fuentes radiactivas se colocan en el interior de una cavidad natural (por ejemplo el endometrio, cérvix o vagina).
- **Intersticial:** cuando las fuentes radiactivas se colocan en el seno de los tejidos a tratar. Se realiza mediante la colocación de agujas o tubos flexibles que se sitúan en el volumen a irradiar o utilizándolas en forma de semillas (por ejemplo en próstata o mama).
- **Endoluminal:** las fuentes radiactivas se sitúan en el interior de un conducto (por ejemplo es el caso del esófago, bronquios o las vías biliares)
- **Superficial:** cuando las fuentes radiactivas se colocan sobre la piel del paciente.

En cuanto a la fuente de administración de radiación, actualmente disponemos de 2 tipos:

- **Braquiterapia Electrónica:** se basa en un sistema eléctrico productor de rayos X mediante un pequeño tubo de rayos X o un mini acelerador de electrones. Estos rayos X son de baja energía (en torno a 50 kV). La energía condiciona la penetrancia en los tejidos, siendo esta braquiterapia ideal para tumores de piel, de mama, de endometrio que precisen poca profundidad de dosis. Como ventaja no requiere grandes medidas de protección radiológica, sin embargo en cuanto a eficacia de tratamiento no presenta grandes beneficios respecto a la teleterapia superficial y además su baja penetrancia supone una desventaja a la hora de tratar tumores que sobrepasen ciertos milímetros.
- **Braquiterapia con Radioisótopos:** este tipo de braquiterapia utiliza radioisótopos que transmiten energía radiactiva. Entre estos isótopos disponibles encontramos el Iridio 192 (380 keV), el Yodo 125 (35.5 keV), el Cesio 137 (662 keV), el Paladio 103 (137 keV) y el Cobalto 60 (1252 keV). La unidad del electronvoltio indica igualmente la energía de radiación.

A su vez, la braquiterapia con radioisótopos se clasifica en función la tasa de dosis absorbida que suministra la fuente radiactiva medida en grays por hora (Gy/h), que es la unidad que mide la cantidad de dosis absorbida por los tejidos por unidad de tiempo:

- **Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis:** también denominada braquiterapia LDR (“Low Dose Rate” en inglés), se encarga de suministrar una tasa de dosis alta de radiación, entre 0.4 Gy/h y 2 Gy/h.

- **Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis:** también denominada braquiterapia HDR (“High Dose Rate” en inglés), suministra una tasa de dosis mayor de 12 Gy/h.

La braquiterapia puede aplicarse de forma manual o con dispositivos automáticos, que transportan la fuente radiactiva desde un contenedor blindado hasta los aplicadores colocados en el paciente, y cuando el tratamiento ha finalizado, la fuente también retorna de forma automática. Lo más frecuente en la actualidad es disponer de máquinas automáticas, reduciéndose así los accidentes y la radiación del personal.

## **b) Braquiterapia en el Cáncer de Próstata**

En el cáncer de próstata se utilizan radioisótopos implantados de forma intersticial, y se utilizan tanto en forma de alta tasa de dosis como de baja tasa de dosis.

### Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis

En este tipo de braquiterapia, se dejan implantadas las semillas de isótopo de forma permanente. Se pueden administrar semillas de  $I^{125}$ ,  $Pd^{103}$  y  $Cs^{131}$ , aunque la más extendida es la del  $I^{125}$ . El  $I^{125}$  emite radiación gamma de baja energía. Las semillas son implantadas en la próstata de forma permanente. Estos isótopos son de baja energía y su distancia de radiación es de unos pocos milímetros, lo que permite una alta radiación tumoral salvando al recto y la vejiga.

Las indicaciones de braquiterapia de baja tasa de dosis incluyen utilizarla en monoterapia curativa para tumores de muy bajo riesgo, de bajo riesgo y de riesgo intermedio favorable, y como complemento a la teleterapia radical con hormonoterapia en pacientes de riesgo intermedio desfavorable, alto y muy alto. En estos últimos casos, se debe considerar que, con la adición de la braquiterapia, aumentamos la probabilidad de complicaciones.

### Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis

Consiste en introducir el radioisótopo de forma temporal para después retirarlo. Actualmente se utiliza mayoritariamente como refuerzo de la teleterapia en el cáncer localmente avanzado, en el de alto riesgo y el de muy alto riesgo, y aunque menos, se empieza a utilizar como monoterapia en pacientes menos avanzados. A diferencia de la braquiterapia de baja tasa, que también podía utilizarse como adyuvante a la EBRT en estos casos, la alta tasa de dosis permite poder aumentar la dosis total de radiación sobre el tumor minimizando el riesgo de toxicidad temprana y tardía [Ecke et al.; 2016].

Los estudios demuestran una menor tasa de recurrencia del cáncer cuando se complementa braquiterapia de alta tasa en estos pacientes avanzados, respecto al uso de EBRT aislada [Wedde et al.; 2018].

---

## **2- OBJETIVO**

---

El objetivo de este trabajo es describir un tratamiento de braquiterapia de baja tasa de dosis con semillas de  $I^{125}$  para el tratamiento del cáncer de próstata de bajo grado, y concretar sus implicaciones tanto técnicas como de protección radiológica. Así mismo, también se valorarán las ventajas y desventajas de la técnica respecto a otros métodos curativos disponibles para el paciente.

---

## **3- MATERIAL Y MÉTODOS**

---

Se han recopilado diversos artículos mediante búsqueda personalizada en Pubmed y Cochrane Library acerca de los materiales necesarios en braquiterapia de baja tasa de dosis con  $I^{125}$  para el cáncer de próstata, la técnica empleada, las medidas de protección radiológica, y la comparativa entre la braquiterapia de baja tasa y otras técnicas de tratamiento disponibles. Así mismo, se han incluido protocolos de actuación y documentos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), y una descripción del tratamiento de braquiterapia realizado en este hospital.

Para el apartado de los beneficios y desventajas de la braquiterapia respecto a otros tratamientos, se debe especificar que se han buscado artículos que comparen los resultados de todas las técnicas para pacientes con estadios de muy bajo riesgo, riesgo bajo y como máximo estadio intermedio compatibles con un tratamiento radical en monoterapia, desechando en cualquier caso pacientes que no cumplieren requisitos para poder ser sometidos a braquiterapia radical. Así mismo, se han evaluado todas las técnicas como medidas de tratamiento radical en monoterapia, no valorando la adyuvancia ni el rescate, ya que las aplicaciones de la braquiterapia de baja tasa en ese sentido son muy limitadas.

---

## **4- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA DE DOSIS**

---

La braquiterapia no es apta para todos los pacientes, bien sea por su estadiaje tumoral o por otras consideraciones. Por todo ello, estas pautas suponen en sí una limitación en el uso de esta técnica. Aquí se ofrecen una síntesis de los criterios de inclusión y exclusión sacados tanto de la NCNN como del último manual de oncología radioterápica de la SEOR.

**Criterios de inclusión:**

- Volumen prostático inferior a 60 mL.
- Estadios de muy bajo riesgo, bajo riesgo, y riesgo intermedio favorable según la NCNN (National Comprehensive Cancer Network). Estos estadios llevan implícitos la ausencia de enfermedad metastásica.
- En el estadio intermedio no favorable también se podría emplear, pero no en monoterapia, sino acompañada necesariamente de EBRT y hormonoterapia.

**Contraindicaciones absolutas:**

- Grandes defectos tras RTU (resección transuretral)
- Síndrome de ataxia telangiectasia
- Enfermedad metastásica
- Esperanza de vida inferior a 10 años
- Riesgo anestésico inaceptable
- Ausencia de recto tras amputación abdominoperineal por imposibilidad de colocar ecógrafo endorrectal.

**Contraindicaciones relativas:**

- Síndrome obstructivo urinario, siendo la escala IPSS (Puntuación Internacional para Síntomas Prostáticos) superior o igual a 20.
- Estudio urodinámico alterado: tasa de pico de flujo < 10mL/s, volumen miccional residual > 100 mL.
- Radioterapia pélvica previa por otro tumor
- RTU previa
- Lóbulo medio grande
- Volumen prostático mayor de 60 mL
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Resulta de especial importancia fijarse en las diferencias entre las contraindicaciones absolutas y las relativas, puesto que muchas relativas podrían ser salvables si se valora que la braquiterapia en este paciente sería la mejor opción de tratamiento. Concretamente, la contraindicación del volumen prostático podría solventarse ofreciendo tratamiento hormonoterápico para intentar reducir ese volumen, y reevaluar a los 3-6 meses. Los dos factores que más favorecen esta medida son el volumen prostático del que se parte, y la duración del tratamiento hormonal. Se debe tener en cuenta que en algunos varones el volumen no se reducirá, y como la hormonoterapia no está exenta de efectos secundarios, se debe valorar cuidadosamente el riesgo - beneficio antes de contemplar esta opción.

Así mismo, los pacientes con resección transuretral previa no constituyen al 100% una contraindicación absoluta, si dicha resección no es tan grande como para favorecer la migración de las semillas.

---

## 5- DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON SEMILLAS DE I<sup>125</sup>

---

### A- CARACTERÍSTICAS DE LAS SEMILLAS DE I<sup>125</sup>

Las semillas de I<sup>125</sup> distribuidas en la actualidad por la mayoría de los fabricantes para implantes permanentes de próstata tienen una forma cilíndrica de aproximadamente 2 mm de largo por 0,5 mm de diámetro (ver figura 8). Suelen constar de una cápsula de titanio donde en su interior se encuentra el material radiactivo, el I<sup>125</sup>. Por lo tanto se trata de fuente radiactiva encapsulada sin peligro de contaminación pero sí de irradiación externa.

Por otro lado, el I<sup>125</sup> es un radioisótopo que posee unas características físicas que deben conocerse:

- La actividad radiactiva en el Sistema Internacional se mide en becquerelios. Esta unidad ha reemplazado al Curio. Así, 1 mCi =  $3,7 \times 10^7$  Bq, y cada semilla de I<sup>125</sup> emite 0,5-0,7 mCi, esto es  $1,85 \times 10^7 - 2,59 \times 10^7$  Bq.
- El periodo de semidesintegración del I<sup>125</sup> (tiempo necesario para que la actividad se reduzca a la mitad) es de 60,14 días.
- Es emisor gamma de 35 KeV, es decir, que la emisión sólo traspasa unos pocos milímetros.
- Debido al decaimiento físico del radioisótopo, la dosis eficaz sólo en las 2 primeras semanas. Tras ese periodo de tiempo, la dosis absorbida ya no es suficiente para ser terapéutica. Sin embargo, ello no quiere decir que el isótopo no siga emitiendo radiación.
- Tras estas 2 primeras semanas se podría extraer las semillas, pero no se realiza por no someter de nuevo al paciente a una intervención quirúrgica (salvo en caso de tener que practicar una RTU por hiperplasia benigna de próstata).
- A los 3 años es cuando la emisión de radiación no es dañina, y se puede desclasificar, es decir, que se puede tratar como basura convencional.



*Figura 8: Tamaño de una semilla de I<sup>125</sup>*

### B- PETICIÓN DE LAS SEMILLAS

En el HUMS, el servicio de Oncología Radioterápica debe pactar previamente una fecha de intervención con el Servicio de Urología para la realización de los implantes. Se debe conocer con antelación – al menos 2 semanas- puesto que su fabricación se realiza a demanda, ya que la actividad del I<sup>125</sup> decae rápidamente.

El número y radiactividad de las semillas que serán solicitadas a la empresa suministradora queda determinado tanto por el volumen de la próstata como por el estadiaje. Para su valoración, el paciente es citado previamente por los oncólogos radioterápicos para la realización de exploración transrectal con ultrasonidos. En la experiencia del HUMS, tras casi 200 pacientes tratados con esta técnica, el número

medio de semillas y actividad media de las mismas es de 60-80 semillas y 0.5-0.7 mCi de actividad.

Una vez establecida la fecha del implante, Oncología Radioterápica realiza la petición de las semillas a la empresa suministradora. Un transportista lleva las semillas al HUMS (Servicio de Física y Protección Radiológica) en los días anteriores al implante con estrictas medidas de seguridad. A continuación, dicho Servicio comprueba que la actividad radiactiva de las semillas (desintegraciones por segundo, o Becquerelios) es la correcta midiendo para ello una pequeña muestra del lote (10% del total de las semillas).

### **C- PREPARACIÓN DEL PACIENTE**

Para la realización del tratamiento, todos los pacientes deben de tener una historia clínica completa, analítica completa (incluyendo el PSA), una exploración física, una biopsia con estudio anatomopatológico y un estudio de estadificación.

No se requiere ingreso, al tratarse de una cirugía mayor ambulatoria. El paciente debe prepararse previamente con una protección antibiótica y unas indicaciones para vaciar el recto y así poder introducir durante la intervención la sonda ecográfica por vía rectal.



*Figura 9: Posición de lidotomía forzada [Cortesía del HUMS]*

Generalmente el implante se realiza bajo anestesia general porque evita movimientos del paciente que interfieren en la correcta colocación de las semillas (la tos, el carraspeo...), pero estrictamente hablando también podría realizarse con anestesia epidural. Se posiciona al paciente en lidotomía forzada, es decir en posición de “mujer dando a luz” y se limpia toda la zona perineal con povidona yodada, tal y como se muestra en la figura 9.

Actualmente, el método más utilizado es el del implante por vía perineal con apoyo ecográfico, de forma que el proceso es guiado por ecografía transrectal siendo necesaria una sonda biplanar.

### **D- ESTUDIO DEL VOLUMEN PROSTÁTICO**

Para realizar el estudio del volumen prostático, se registran imágenes seriadas en corte transversal y longitudinal de la próstata, con cortes cada 5 mm desde la base hasta el ápex, e incluyendo también la identificación de estructuras importantes como el recto, la vejiga o la uretra prostática.

Estas imágenes son procesadas por un ordenador especial llamado planificador, que reconstruye una imagen tridimensional de la glándula prostática y los órganos vecinos. El radioterapeuta se encargará de pintar los márgenes de cada uno de ellos para establecer sus límites anatómicos y programar mejor la geometría de la dosis absorbida.



## **F- PLANIFICACIÓN DOSIMÉTRICA**

A partir de los datos dosimétricos del isótopo que va a utilizarse, las imágenes tomadas previamente y la implantación de las agujas, el radiofísico hace que el sistema de planificación del ordenador nos propone una posible combinación de semillas y separadores en el interior de cada aguja y por cada una de ellas en tiempo real (ver figura 11). El sistema es interactivo y permite al radiofísico modificar la posición de las semillas o agujas, de forma que se obtenga la dosis prescrita dentro de la glándula y dosis bajas alrededor de la misma, protegiendo de esta forma a vejiga, uretra y recto.

Una vez conseguida la distribución de dosis idónea, se procede a fijar definitivamente la posición de las agujas y a realizar el implante de las semillas en las posiciones que han quedado fijadas.

## **G- IMPLANTACIÓN DE LAS SEMILLAS**

La utilización del sistema robotizado de carga diferida de semillas ha mejorado tanto la la precisión de la implantación como la necesidad de protección radiológica (ver figura 12).

La máquina carga automáticamente las agujas (una a una) con el número de semillas y separadores necesarios, que son semillas sin radiactividad utilizadas para separar el espacio deseado a las semillas radiactivas. El cirujano debe unir el catéter de la máquina en la aguja correspondiente a esa conformación de semillas-separadores. Conforme se introducen las fuentes se puede verificar donde han quedado tanto la aguja como las semillas con la ecografía, lo que permite replanificar si fuera preciso para asegurar una correcta distribución de la dosis absorbida.

Por último, tras la implantación se realiza un estudio de comprobación para ver que todas las semillas que hemos implantado están colocadas correctamente y no hay ninguna en uretra o la vejiga.



*Figura 12: Sistema robotizado de carga diferida de las semillas  
[Cortesía del HUMS]*

## **H- REVISIÓN POST- PLANNING**

En el caso del I<sup>125</sup> se debe realizar el post-planning a los 30 +/- 7 días para valorar que la dosimetría sigue siendo la adecuada. Sería más cómodo para el paciente realizarlo al día de la intervención, pero se ha observado que una medición demasiado precoz infraestima la dosimetría por el edema post-implante [SEOR, Manual Práctico de Oncología Radioterápica.; 2013].

Se realizan imágenes de TAC que son transferidas al planificador para ver dónde se encuentran distribuidas las semillas en la próstata, y compararlas con la implantación inicial para asegurar el cumplimiento de la dosis prescrita.

Si observamos un desplazamiento que cree puntos calientes no planificados, poco se puede hacer para su recolocación. En cambio, si se encuentran puntos fríos con carencia de dosis, se puede reintervenir para introducir semillas extra. En cualquier caso, como veremos en el apartado de “Migración y Expulsión de las Semillas”, las semillas apenas sufren migración, por lo que ambas situaciones son excepcionales.

## **I- MIGRACIÓN Y EXPULSIÓN DE LAS SEMILLAS**

Numerosos estudios han corroborado que la migración de las semillas a lo largo del tiempo es un fenómeno muy poco frecuente, pero que puede ocurrir. [Maletzki et al.; 2016] [Mizawa et al.; 2012]. La mayoría de estas semillas se desplazan al pulmón, pero existen otras localizaciones posibles como hígado, o que no salgan de la pelvis. Cabe señalar que en mayoría de los estudios la migración no da complicaciones ni cáncer por migración en otras localizaciones [Vigneault et al.; 2018]. Sin embargo, el estudio de estos fenómenos sigue siendo relevante para el especialista ya que siempre tendremos a pacientes que excepcionalmente padezcan efectos adversos, como la migración de las semillas al corazón, a las arterias coronarias [Davis et al.; 2000] [Zhu et al.; 2006] o embolización de arterias pulmonares [Calvert et al. 2016] por citar algunos ejemplos.

Otro de los fenómenos que puede surgir es el de la expulsión de las semillas por medio de 3 vías: la orina, el semen, o más raramente en el tracto gastrointestinal, en cuyo caso suele coexistir una ulceración previa del recto [Wang et al.; 2015] [Chauveinc et al. 2004]. Dicha expulsión suele darse durante los primeros días post-tratamiento y más raramente al cabo de varias semanas. Por ello, se recomienda al paciente que durante los primeros días miccione en un colador por si aparece alguna semilla. Si así fuera, se debe recoger con unas pinzas o una cuchara para depositarla en un recipiente con agua, el cual debe entregarse al servicio de protección radiológica al cabo de dicha semana. Las semillas emiten tan poca radiación que no es necesario tomar otras medidas [Pérez et al.;2015]. En el caso de expulsión gastrointestinal o urinaria que no sean detectadas, la evacuación por el inodoro no debe preocupar, ya que esa cantidad de agua es suficiente para aislar la escasa radioactividad de las semillas.

Tanto el fenómeno de expulsión como el fenómeno de migración se relacionan a diversos factores como el número de semillas implantadas, el volumen prostático y el número de agujas utilizadas para la administración (estas dos últimas variables subrogadas al número de semillas implantado, que sería la variable que realmente influye).

### **a) Loose Seeds VS Stranded Seeds**

En el mercado existen 2 tipos de semillas: los trenes de semillas, llamados en inglés “stranded seeds”, que se componen de filas de semillas unidas entre ellas por un material trenzado reabsorbible, y las semillas sueltas, en inglés “loose seeds”. A lo largo de los años se ha planteado si el tipo de semillas utilizado influía en el fenómeno de migración a otros órganos.

En el caso de las “loose seeds”, el porcentaje de migración va desde el 0,1- 0,9% del total de las semillas, y el porcentaje de pacientes que sufre desplazamiento de al menos 1 semilla es de un 15-20% en la mayoría de los estudios. La migración más frecuente es la pulmonar a través de las vías venosas pélvicas. En este último caso, se ha sugerido que la cirugía puede intentar paliar el fenómeno alejando lo máximo posible la inserción de las agujas en la zona más periférica de la próstata, para que así las semillas no salgan por ese trayecto al plexo venoso prostático, que se encuentra externamente [Chauveinc et al. 2004].

En cambio, con las “stranded seeds”, se ha conseguido reducir la migración pulmonar a cero, lo que supone una clara ventaja respecto a las “loose seeds”. (3) [Merrel et al.; 2004].

### **b) Variaciones en la dosimetría según el tipo de semilla**

En 1998 ya se estipuló que como el número de semillas que desaparecen del volumen tratado es pequeño, no se alteran los principales parámetros dosimétricos [Tapen et al.; 1998]. A partir de ese momento, se han ido realizando estudios a lo largo de los años que han corroborado que ni la expulsión de semillas ni su migración se ha relacionado con una alteración de la planificación dosimétrica global de la próstata [Wang et al.; 2015] [Chauveinc et al. 2004].

En cuanto a la variación de la dosimetría por el uso de un tipo de semilla u otra, no se ha podido establecer una conclusión clara, existiendo numerosos estudios contradictorios. Algunos estudios concluyen que no existe diferencia dosimétrica post-plan para ambos grupos de semillas [Saibishkumar et al.; 2009]. Curiosamente, en este estudio observan que hay un desplazamiento cráneo-caudal de las “stranded seeds” quizá por las contracciones de la musculatura pélvica, y como van todas las semillas trenzadas en bloque, se desplazan más fácilmente que las “loose seeds” en ese eje. Este mismo fenómeno también ha sido señalado en otros estudios [McLaughlin et al.; 2002], con la diferencia de que en este caso, sí que encontraron diferencia de distribución de dosis para las “stranded seeds”, y conjeturan que puede ser debido a este fenómeno de desplazamiento.

Estudios más actuales no han conseguido resolver esta incógnita [Major et al.; 2014]. En algunos estudios se ha querido ir más allá, y considerar otras variables como el tiempo libre de enfermedad según el tipo de semilla implantada, y siguen existiendo resultados contradictorios; unos a favor de las “loose seeds” [Hinnen et al.; 2010], y otros que no encuentran diferencias significativas entre ambas [Herbert et al.; 2011].

En este trabajo se concluye por tanto que no existe evidencia suficiente para decantarse por utilizar uno u otro tipo de semillas según la literatura científica. Los hospitales suelen seleccionar uno u otro tipo en función de su experiencia; en el HUMS se han utilizado los 2 tipos de semillas sin encontrar diferencias.

## J- VARIACIONES DE LA DOSIMETRÍA SEGÚN LA INSERCIÓN DE LAS AGUJAS

Algunos autores ya observaron que existen variaciones en la dosis absorbida mínima aplicada al tumor en el post-implante, comparado con la planificación digital previa [Nath et al.; 2000].

En este estudio, la reducción en la dosis mínima de radiación fue de un 10 % y un 20% para una desviación de 5° y de 10 ° en la aguja respectivamente. La cobertura espacial de la dosis se redujo en un 1 y 3% respectivamente para esas 2 angulaciones. Para poder corregir esta desviación, el estudio sugiere que la variación posicional entre la imagen ecográfica de la aguja y la coordenada correspondiente de la cuadrícula sea menor de 5 mm para minimizar la variación de la dosis mínima a menos del 5%, es decir, que se necesita un gran dominio de la precisión en esa parte del tratamiento.

Entre los factores causantes de esta situación están la desviación por el mecanismo de posicionamiento mecánico de la técnica de inserción y la resistencia que ofrecen los tejidos prostáticos al paso de la aguja, condicionando un desplazamiento no deseado.

Con la ayuda de las imágenes ecográficas se intenta conseguir la máxima precisión en la inserción de las agujas; sin embargo la inserción sigue siendo completamente manual. Por ello, actualmente se están diseñando la inserción automática; decenas de sistemas robóticos y e informáticos capaces de calcular el error de desviación de la aguja si se inserta en determinada posición, para mejorar su colocación, que servirían tanto para la braquiterapia de baja tasa como de alta tasa de dosis, aunque por el momento ninguno de estos sistemas han sido puestos en práctica [Buzurovic et al.; 2017].

---

## 6- MEDIDAS DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

---

### A- CONSIDERACIONES GENERALES EN PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

#### a) Dosis de radiación y trabajadores expuestos

En protección radiológica, la dosis de radiación recibida tanto por los pacientes como por los trabajadores se clasifica de diversas maneras:

- **Dosis absorbida:** es la energía depositada en el tejido por unidad de masa (unidad en Grays “Gy”). Es la magnitud utilizada para los procesos deterministas de la radiación en el tejido vivo.
- **Dosis equivalente:** tiene en cuenta las propiedades dañinas de cada tipo de radiación, puesto que no todas las radiaciones son igual de nocivas. En ese aspecto, en la Radioterapia convencional (excluyendo los tratamientos con protones que están iniciando su andadura en la actualidad) todas las radiaciones utilizadas tienen el mismo potencial de causar daño, puesto que todas son radiaciones que se utilizan transmiten fotones o electrones (fotones gamma en el trabajo que nos ocupa). Por tanto, la dosis absorbida y la dosis equivalente son numéricamente iguales. La dosis equivalente se mide en Sieverts (Sv), pero como esta unidad es grande, se suele dividir por mil, utilizando el milisievert (mSV).

- **Dosis efectiva:** es un valor también medido en “mSv” que tiene en cuenta la dosis absorbida y la sensibilidad de cada órgano a la radiación, para la valoración de los procesos estocásticos. La dosis efectiva se suele utilizar en forma de suma de las dosis equivalentes ponderadas en todos los tejidos y órganos del cuerpo procedentes de irradiaciones internas y externas (así conseguimos un resultado “global” de sensibilidad de un cuerpo sometido a radiación). Esta es la dosis que se utiliza para calcular los límites de radiación de los trabajadores.

Posibilidad de exposición	1 mSv < Dosis anual ≤ 6 mSv	Dosis anual > 6 mSv
Clasificación de trabajadores	Clase B	Clase A
Clasificación de zonas	Vigilada	Controlada
Vigilancia del ambiente de trabajo	Sí Dosimetría de área	Sí Si hay riesgo de contaminación: EPI y detectores de radiación obligatorios
Vigilancia individual	No	Sí Dosimetría personal
Vigilancia específica de la salud	No	Sí Inicial y anual

Nota: Por debajo de una dosis anual de 1 mSv se considera que no hay exposición

**Figura 13:** Tipos de trabajadores expuestos a radiación [NTP 614: Radiaciones ionizantes: Normas de protección. Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España]

Para garantizar una correcta protección de los trabajadores expuestos, debemos clasificarlos en categorías de riesgo (ver figura 13). En la Unión Europea se considera que los trabajadores están expuestos cuando pueden recibir más de 1 mSv/año de dosis efectiva:

- Los trabajadores de categoría A son los que por su condición laboral pueden recibir una dosis efectiva superior a 6 mSv/ año (por ejemplo, radiólogos intervencionistas, radiología vascular, hemodinamistas, electrofisiólogos u otro tipo de facultativos).
- En la categoría B se clasifican a los trabajadores que es improbable que reciban más de 6 mSv/año.

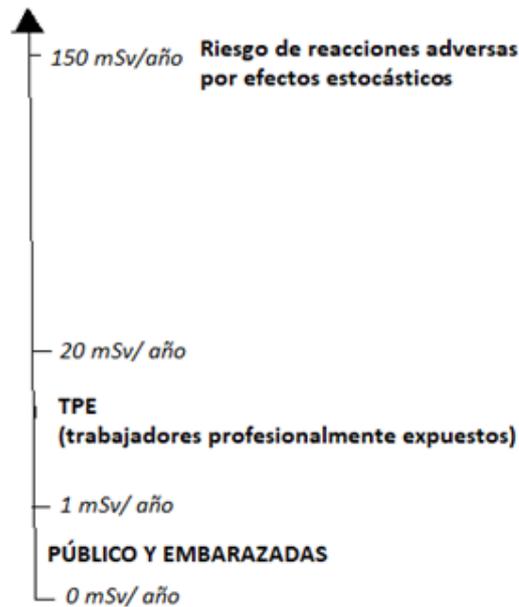
Los límites de radiación establecidos por la Unión Europea vienen resumidos en la figura 14. El ser humano está adaptado biológicamente para reparar de forma natural los daños ocasionados por la radiación; un ejemplo de ello es que la radiación natural (compuesta por la radiación de los isótopos de la tierra, la atmósfera y la radiación del sol) supone una exposición de 2,5 mSv/ año aproximadamente.

### **b) Vigilancia dosimétrica**

Para el personal clasificado como categoría A, es obligatorio el uso de dosimetría individual mediante dosímetros de solapa (termoluminiscentes), que deben ser leídos con una periodicidad mensual, y los valores registrados en el historial dosimétrico.

Para el personal de categoría B, se pueden utilizar igualmente dosímetros de solapa, o realizar vigilancia dosimétrica del ambiente de trabajo, que se controla mediante la dosimetría de área.

En el caso de las trabajadoras profesionalmente expuestas embarazadas (trabajadoras que realizan su tarea en zonas de menos de 1.3 mSv/año de dosis efectiva, que se corresponde con 1 mSv en 9 meses) se les asigna un dosímetro adicional de abdomen con el objetivo de tener lecturas de dosis redundantes, que deben de llevar durante toda la gestación. El dosímetro de solapa debe llevarse a la altura del tórax en el bolsillo derecho de la bata (de ahí la denominación de dosímetro de solapa) para que la extrapolación de dosis efectiva a los órganos del



*Figura 14: Límites de radiación establecidos por la Unión Europea*

cuerpo del trabajador a partir de la lectura de la dosis del dosímetro sea la correcta, y sólo durante la jornada laboral. Los dosímetros son enviados a un centro lector autorizado por el Consejo de Seguridad Nuclear para su lectura – el Centro Nacional de Dosimetría en el caso de los centros públicos en España.

En lo que respecta a la dosimetría de área, consiste en la colocación de un dosímetro en la sala o quirófano donde existan elementos emisores de radiación (equipos de RX y/o radioisótopos en Medicina Nuclear). Esto se realiza por dos razones fundamentales: la primera es que se debe asegurar que las paredes de la sala o quirófano son adecuadas para atenuar la fuente de radiación que se está utilizando (los equipos pueden ir variando a lo largo de los años y con ello la cantidad de radiación que emiten), la segunda es comprobar que en ese área no se excede la carga de trabajo con radiaciones permitida, ya que a más pacientes tratados, más radiación dispersa se crea que no es atenuada por las paredes y puede traspasar los límites del quirófano.

## **B- PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN LA BRAQUITERAPIA CON SEMILLAS DE I<sup>125</sup>**

### **a) Protección durante la intervención de braquiterapia**

Actualmente, los sistemas más utilizados para implantar las semillas en la mayoría de quirófanos de España y en el Hospital Miguel Servet son los sistemas de carga diferida. En estos sistemas, no es necesaria ninguna intervención manual por parte del equipo de quirófano para la carga del tren de semillas correspondiente a cada aguja, ni tampoco para su implantación en la próstata. El equipo (robotizado) posee en su interior unos cartuchos blindados que contienen semillas y separadores, y es capaz de cargar automáticamente la configuración de semillas - separadores que le indicamos y que resultó de la planificación dosimétrica, transportando estos elementos desde sus cartuchos hasta un alojamiento plomado alargado. Luego, este alojamiento plomado se introduce en la aguja insertada en el paciente y empuja las semillas para su colocación.

Como este sistema está plomado, con mantener una distancia de trabajo razonable es suficiente como protección radiológica de los trabajadores en quirófano.

### **b) Protección de los trabajadores de la URPA**

Al ser las semillas fuentes radiactivas encapsuladas, el riesgo de contaminación radiactiva de las excretas y las ropas del paciente es inexistente.

En cuanto al riesgo de irradiación al personal, no es necesario tomar medidas de protección al ser una dosis muy baja. Se ha estimado que, en el caso más desfavorable (colocación de 100 semillas de 0,7 mCi), sería necesario permanecer hasta 360 h a 1 metro del paciente para alcanzar la dosis legal para el público de 1mSv en un año. A dos metros, hasta 1454 horas.

En caso de que una trabajadora de la URPA embarazada debiera estar a menos de 1 metro de distancia del paciente (improbable), sí que se debería colocar un delantal sobre la pelvis del mismo [Medidas de Protección Radiológica del HUMS].

### **c) Protección para el personal de planta**

En el caso de que el paciente necesitase un ingreso hospitalario posterior a la operación, el riesgo de contaminación es nulo y el de irradiación muy bajo, por lo que tampoco se requieren medidas especiales.

Si durante los primeros días después del implante se desprendiese alguna semilla, se podría eliminar al orinar. Por ello, se dan instrucciones al paciente para que pase la orina por un colador casero. En caso de observar alguna semilla, deberá cogerla con unas pinzas y depositarla en un pequeño contenedor con agua y llevarla al HUMS para que el Servicio de Física y Protección Radiológica la recoja, clasifique y gestione como residuo [Medidas de protección radiológica del HUMS].

### **d) Protección para los trabajadores en cirugía urológica o abdominal**

El paciente puede que necesite una operación urológica u abdominal posterior a la implantación de semillas, por otras cuestiones de salud. En el caso de extirpación de tejido prostático, un número indeterminado de estas semillas pueden salir al exterior junto con el tejido biológico. Es necesario que transcurra un tiempo lo suficientemente largo para que esas semillas radiactivas puedan eliminarse como basura convencional (3 años aproximadamente). Para ello resulta imprescindible conocer la fecha, el número y la actividad de las semillas implantadas al paciente. Se debe custodiar este residuo en condiciones adecuadas de seguridad y protección radiológica hasta la fecha calculada para que la actividad descienda por debajo de los valores legales

En concreto, el protocolo del Hospital Miguel Servet establece que previo a intervención sobre tejido prostático, el Servicio de Urología debe comunicar al Servicio de Física y Protección Radiológica los datos del paciente así como el día y hora de intervención. Este aportará un recipiente plomado a Urología para el depósito de las semillas las cuales deberán ser registradas y almacenadas como material radiactivo residual.

Debido a la baja energía de la radiación emitida por el  $I^{125}$ , las dosis recibidas son muy pequeñas, y serían necesarias muchas intervenciones por los trabajadores para superar el

límite de dosis efectiva vigente anual para público en general de 1 mSv/ año o de dosis equivalente para las manos de 500 mSv/año. Un estudio sobre la cirugía de un cáncer de colon de más de dos horas, realizada tras una implantación reciente de semillas (5.9 meses después), y en que por cuestiones quirúrgicas debían de acercarse peligrosamente a la zona de los implantes (resección posterior de recto), se registró un máximo de 0,04  $\mu\text{Sv/h}$  a 30 cm del paciente cuando existían menos tejidos atenuadores por haber sido resecaos. El mayor registro de dosimetría personal fue de 1  $\mu\text{Sv}$  aunque con delantal de plomo. En cuanto a las manos del cirujano, si bien éste no admitió el uso de dosímetros en forma de anillo para la mano durante la operación, se estimó que, sin guantes, la radiación a 1 cm de la fuente durante toda la operación hubiese sido de 112,3 mSv, y con guantes de plomo de 39,3 mSv. Todas estas cifras quedan muy por debajo de los límites de seguridad. [Basran et al.; 2015]

Por tanto, el uso de guantes de plomo atenuadores durante la intervención disminuye la exposición a la radiación de las manos del cirujano, aunque las dosis recibidas tanto con guantes como sin ellos no deben suponer motivo de alarma. Evidentemente, el resto del personal del quirófano no precisa de precauciones especiales.

El material biológico extraído (que contiene las semillas) se tiene que filtrar para eliminar los restos líquidos. La malla no debe dejar pasar las semillas. Los restos sólidos se introducen en un recipiente portamuestras plomado relleno con formol y se cierra herméticamente. Al finalizar la intervención y antes de proceder a la limpieza de la sala, el Servicio de Física deberá rastrear el quirófano con un detector de radiación por si hubiera caído descuidadamente alguna semilla (no suele ser lo habitual).

Si por la actividad de las semillas la tasa de exposición con el resto biológico fuera significativa, el recipiente será almacenado en el S° de Física, que es el encargado de su custodia hasta que puedan eliminarse como basura orgánica convencional.

### **e) Cremación**

La cremación de un paciente con semillas prostáticas en su interior plantea 2 tipos de problemas: la radiación de los trabajadores del crematorio, y la inhalación de partículas radiactivas suspendidas en el aire a causa de la combustión.

La cremación se realizará sin ningún riesgo cuando hayan transcurrido 12 meses post-implante. Sin embargo, no se deben dispersar las cenizas hasta que no hayan transcurrido un mínimo de 10 semividas desde el implante (20 meses desde la implantación en el caso del  $\text{I}^{125}$ ).

Si no han transcurrido 12 meses, se recomienda extraer la próstata del cadáver y almacenarla de acuerdo a la regulación nacional. [Pérez et al.;2015].

## **C- AVISOS PARA EL PACIENTE AL ALTA**

### **a) Dosis máximas permitidas**

La irradiación exterior producida por los pacientes con implantes permanentes no supone un riesgo para el público.

La dosis máxima de radiación para el público es de 1 mSv/ año. Aquí se incluye a las embarazadas, que no deben superar esta dosis hasta el día del parto y los niños pequeños. Los miembros familiares que sean “cuidadores” del paciente pueden exceder este límite hasta 5 mSv mientras sea de forma voluntaria y siendo informados, ya que esta radiación sólo estará presente un periodo concreto de tiempo [Annals of International Comision on Radiological Protection 98.; 2001-2005].

Numerosos estudios corroboran que, en la práctica real, tanto la dosis recibida por los familiares como la dosis registrada en las habitaciones de la vivienda es muy baja, en general por debajo del límite de 1mSV anual. En el caso de los cuidadores, la radiación recibida tampoco suele superar los 5 mSV. [Michalski J, Mutic S et al.; 2003] [Hanada et al. 2016].

### **b) Recomendaciones**

Se debe comunicar al paciente que el radioisótopo se encuentra encapsulado en su cuerpo, de manera que no hay riesgo de contaminación de comida, ropa, orina, sangre o utensilios que toque.

En cuanto a la radiación que emite, no es peligrosa para las personas de su alrededor. No obstante deberá seguir una serie de recomendaciones.

Si hay posibilidad de contacto con embarazadas (o sospecha de embarazo) o contacto con niños pequeños, deberá intentar evitar el contacto a menos de 2 metros durante 2 meses. En caso de imposibilidad, la distancia mínima deberá ser de 1 metro, en cuyo caso habría establecimiento de límite de tiempo.

El paciente puede dormir en la misma cama que su pareja (siempre que no esté embarazada) pero se suele recomendar no tener relaciones sexuales hasta 2-3 semanas después del implante por riesgo de expulsión de semillas en el semen, y usando preservativo durante 2 semanas más. En algunos estudios se especifica que en realidad, lo más exacto sería decir al paciente que no mantuviese relaciones la primera semana post- intervención, y que usase condón sólo las primeras 5 eyaculaciones; y si no ha habido ninguna fuga de semillas, no existe apenas riesgo posterior [Annals of International Comision on Radiological Protection 98.; 2001-2005]. Así mismo, su pareja debe evitar un embarazo en los 2 años siguientes al implante por posibles daños al ADN de las células gonadales.

---

## **7- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA BRAQUITERAPIA LDR FRENTE A OTRAS TÉCNICAS**

---

### **A- COMPARATIVA CON LA CIRUGÍA**

#### **a) Toxicidad Urinaria**

Peinemann et al. realizaron una revisión sistemática de los resultados y efectos de la braquiterapia con respecto a la prostatectomía radical. En él se analiza el tratamiento de varones de entre 59 y 75 años (una media de 65 años aproximadamente) y con diagnóstico de cáncer de bajo riesgo. Los eventos urinarios adversos que se detectaron a corto plazo (6 primeros meses) entre los pacientes fueron los síntomas irritativos (poliaquiuria, nicturia, urgencia miccional, dolor suprapúbico...), incontinencia urinaria, y estenosis urinaria [Peineman et al.; 2011].

Estos síntomas fueron repartidos de forma diferente según la terapia utilizada. En el caso de la cirugía, de 89 pacientes tratados un 18% padeció la incontinencia urinaria, un 4,5% síntomas irritativos, y 6,7% de estenosis urinaria. Con la braquiterapia, de 85 pacientes tratados un 0% tuvo incontinencia urinaria, el 80% padeció síntomas irritativos y un 2,4% estenosis urinaria.

Comparando estos datos, se dedujo que la braquiterapia de baja tasa de dosis reduce significativamente la aparición de incontinencia urinaria (con una reducción absoluta de riesgo” del 0,18; de cada 100 tratados con braquiterapia se salvarán 18 pacientes de la incontinencia). Este sería el atributo más interesante de cara a la elección de la braquiterapia para síntomas urinarios que también se ve reflejado en la guía americana de la NCCN, donde además de constatar este hecho, se añade que los pacientes que han sufrido una resección transuretral de la próstata si que pueden padecer incontinencia con mayor frecuencia, y por ello figura en las contraindicaciones relativas de la braquiterapia.

En cambio, los síntomas irritativos son mayores con braquiterapia que con cirugía (incremento absoluto del riesgo del 0,755; de cada 100 pacientes tratados con braquiterapia 75 sufrirán síntomas irritativos por haber elegido dicho tratamiento). La guía clínica de la NCCN también admite este hecho, señalando estos síntomas como los síntomas urinarios más frecuentes ligados a la braquiterapia, advirtiendo que pueden alargarse hasta 1 año después del tratamiento, aunque luego no permanezcan crónicamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos para la estenosis urinaria, que en cualquier caso es baja para ambas terapias.

#### **b) Toxicidad Gastrointestinal**

En los estudios comparativos de braquiterapia y cirugía no se ha estudiado la toxicidad gastrointestinal, o no se han encontrado resultados concluyentes.

### **c) Toxicidad Genital**

En la misma revisión sistemática ya mencionada [Peinemann et al.; 2011], se detectan una preservación de la función eréctil mayor en braquiterapia que en cirugía (57,7% versus 40,4% respectivamente) durante los primeros 6 meses. Sin embargo, ya no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en un seguimiento de 12 y 60 meses, por lo que se deduce que la preservación de la erección en la braquiterapia de baja tasa sólo es temporal. En un estudio más antiguo pero muy riguroso [Sanda et al.; 2008] ya se publicaban estos mismos resultados.

### **d) Conclusiones**

- **Toxicidad Urinaria:** la braquiterapia de baja tasa de dosis reduce significativamente la aparición de incontinencia urinaria. En cambio, los síntomas irritativos son mayores con braquiterapia que con cirugía.
- **Toxicidad genital:** En cuanto a la toxicidad genital, se constata una mejor preservación de la función eréctil en la braquiterapia pero sólo a corto plazo; a largo plazo (media de 1 año) los resultados no difieren a los de la cirugía.
- **Toxicidad gastrointestinal:** Por último, en la mayoría de los estudios comparativos no se valora la toxicidad gastrointestinal, o no se han encontrado resultados concluyentes.

## **B- COMPARATIVA CON LA TELETERAPIA**

En la actualidad existen escasos estudios que comparen la teleterapia con la braquiterapia LDR en monoterapia para guiar la elección médica del tratamiento. Otros autores también señalan esta carencia de estudios comparativos [Dutta et al.; 2018]. Ello puede ser debido a que las decisiones del clínico en la práctica habitual se basen en otros criterios, por ejemplo, en el deseo del paciente por someterse a una intervención quirúrgica o no. Estos criterios deben de resolver la mayoría de las indecisiones de los pacientes, y no ha sido necesario conocer de manera exhaustiva las diferencias tóxicas entre ambas terapias. Esto no ocurre en la braquiterapia de alta tasa; actualmente se compara más esta técnica con la teleterapia al ser una técnica en constante desarrollo.

Debido a los conocimientos técnicos de dosimetría y precisión de ambas técnicas, muchos autores afirman que la ventaja técnica principal de la braquiterapia con respecto a la teleterapia es la rápida caída de dosis que sufre la radiación del isótopo conforme atraviesa tejidos, lo que permite dar una mayor dosis de radiación al tejido prostático sin dañar los tejidos sanos adyacentes, dándose por hecho que la toxicidad de la braquiterapia LDR es menor, con un perfil de dosimetría más favorable.

### **a) Duración y características del tratamiento**

A pesar de los avances con el hipofraccionamiento, la radioterapia externa necesita de varias sesiones para completar el tratamiento. Este puede durar fácilmente 3-5 semanas, en las que el paciente debe acudir al hospital diariamente. La braquiterapia de baja tasa de dosis sólo requiere de 1 día de intervención, al ser una cirugía mayor ambulatoria.

En contrapartida, la braquiterapia se realiza bajo una intervención quirúrgica no exenta de riesgos ligados a la anestesia general, o complicaciones como la retención aguda de orina.

### **b) Toxicidad Urinaria**

Según la guía clínica de la NCCN, hasta el 50% de los pacientes tienen síntomas urinarios o intestinales temporales durante el tratamiento con teleterapia. Sin embargo, existe un bajo riesgo de incontinencia urinaria. La resección transuretral no es una contraindicación para su uso, de manera que puede utilizarse en ese tipo de pacientes.

Algunos estudios sugieren que la teleterapia provoca menos toxicidad urinaria tanto a corto plazo como a largo plazo. En la guía clínica de la NCCN también mencionan que la toxicidad urinaria con braquiterapia LDR es mayor que con la teleterapia. En el estudio no aleatorizado de 488 pacientes tratados con braquiterapia LDR y 269 pacientes tratados con IMRT, se detectó una toxicidad urinaria de grado 1 (13% de los pacientes con IMRT versus 36% con braquiterapia LDR), grado 2 (4% con IMRT versus 4% con braquiterapia LDR) y grado 3 (0,4% con IMRT versus 0,4% con braquiterapia LDR) para la IMRT [Tsubokura et al.; 2018].

La revisión sistemática de Peinemann et al. [Peinemann et al.; 2011] también detecta esta diferencia.

### **c) Toxicidad Gastrointestinal**

La EBRT también tiene un riesgo bajo pero definido de síntomas rectales crónicos más allá del tratamiento, debido a la proctitis causada por la radiación.

Comparativamente, los estudios detectan un aumento de toxicidad rectal mayor para la teleterapia que para la braquiterapia. [Peinemann et al.; 2011].

La toxicidad rectal en la teleterapia ya era un efecto secundario muy conocido. Por ello, se ha estado investigando la manera de reducir esta radiación digestiva mediante la introducción de material biodegradable entre la próstata y el recto, que aumente la distancia entre ambos, y está dando buenos resultados. [Chao et al.; 2018].

### **d) Toxicidad Genital**

En lo que respecta a las alteraciones de los mecanismos sexuales, según la guía de la NCCN la teleterapia permite preservar la función eréctil a corto plazo, pero conforme avanza el tiempo, el riesgo de disfunción eréctil aumenta, como ya ocurriría con la braquiterapia. La mayoría de los estudios confirman este hecho en ambas terapias por separado, pero omiten la comparación de la toxicidad genital entre ambas.

### **e) Conclusiones**

- **Toxicidad urinaria:** Algunos autores refieren un mejor perfil toxicológico a favor de la teleterapia, tanto a corto plazo como a largo plazo. Un dato interesante a considerar es que, en los estudios aquí referenciados, esta diferencia se detecta en toxicidades bajas (grado 1), puesto que toxicidades mayores (grado 2, 3 y 4) son raras y equiparables en número en ambas terapias.

- **Toxicidad gastrointestinal:** El riesgo de proctitis es claramente mayor con la teleterapia que con la braquiterapia LDR.
- **Toxicidad genital:** En estudios individuales (no comparativos) de una y otra terapia, ambas preservan la función eréctil a corto plazo, pero no a largo plazo. No existen apenas estudios comparativos entre ambas.
- **Otras consideraciones:** la teleterapia necesita de varias sesiones de tratamiento, a diferencia de la braquiterapia de baja tasa de dosis, que se realiza en 1 sola sesión. En contrapartida, la braquiterapia no está exenta de las complicaciones derivadas de una intervención quirúrgica.

## **C- COMPARATIVA CON LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS**

### **a) Técnica de realización**

La braquiterapia HDR posee unas indicaciones y contraindicaciones en monoterapia que son, en líneas generales, casi idénticas a las de la braquiterapia LDR, por lo que en ese sentido no ofrece ninguna ventaja. Los beneficios más evidentes de la braquiterapia HDR residen en la técnica del tratamiento. Al no requerir dejar la fuente radiactiva dentro del paciente, no es necesario establecer ninguna medida de protección radiológica ni consejos preventivos tanto para el ámbito familiar del paciente, como para los servicios de protección radiológica y las instalaciones que se necesitan en los hospitales para guardar las semillas. Derivado de lo anterior, también se elimina el pequeño riesgo de migración de las semillas.

Quizá una desventaja a favor de la braquiterapia LDR sea la probabilidad de desviación de las agujas en la terapia HDR, puesto que en primer lugar deben permanecer más tiempo introducidas en el parénquima prostático, sometándose a los movimientos inevitables de los tejidos, y otro inconveniente es que se requieren varias sesiones para acabar el tratamiento, y en cada una de ellas la inserción de la aguja debe ser idéntica a la sesión anterior.

Aunque ya se ha descrito en el apartado “Material y Métodos” que el tipo de paciente que se analiza en esta sección es el paciente con condiciones de la clasificación TNM, Gleason y PSA favorables para la monoterapia, resulta interesante mencionar, de manera breve, que quizá la braquiterapia HDR sea más efectiva para pacientes más avanzados ya que el clínico tiene la posibilidad de insertar la aguja más allá de la próstata, mientras que las semillas de la LDR, tanto por su baja penetrancia como su mayor riesgo de migración si se insertan extracapsularmente, están mejor diseñadas para los estadios tumorales de riesgo bajo.

### **b) Toxicidad urinaria**

Un estudio encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la braquiterapia HDR para los síntomas urinarios irritativos agudos, encontrando disuria en el 60% de los pacientes con LDR versus 39% con HDR y urgencia miccional del 90% con LDR y 58% con HDR. La mayoría de estos eventos fueron de toxicidad grado 1, aunque hubo un pequeño porcentaje de toxicidad grado 3 que se dio con mayor frecuencia en la LDR con 14,5% versus 4,5% de la HDR. No hubo casi ningún caso de toxicidad grado 4 en ningún grupo [Martinez et al. 2010].

En cuanto a la toxicidad crónica (más de 6 meses), no existieron diferencias significativas para la incontinencia urinaria, pero seguían existiendo más síntomas irritativos en la LDR. Como en el caso de la toxicidad aguda, ambos grupos padecieron toxicidades de grado 1, y algunos de grado 3 repartidas casi por igual en ambos tratamientos, no existiendo ninguna toxicidad de grado 4.

Resultados muy parecidos han sido corroborados por otros autores, tanto el grado de toxicidad como la menor aparición de todos los síntomas descritos con la terapia HDR. [Grills et al.; 2004].

### **c) Toxicidad Gastrointestinal**

La toxicidad rectal aguda, medida en dolor rectal, disminuye del 17% con braquiterapia LDR al 6,5% para el grupo de braquiterapia HDR en el estudio de Martinez et al. [Martinez et al. 2010] . Sin embargo, no existieron diferencias para la toxicidad rectal crónica manifestados en forma de dolor o diarrea.

### **d) Toxicidad Genital**

Martinez et al. realizaron un estudio comparativo entre 248 pacientes con HDR y 206 con LDR en monoterapia, documentando una preservación de la erección del 80% para HDR y del 70% para LDR a 5 años.

En esta línea, Grills et al. compararon 65 y 84 pacientes, en los que el seguimiento a 2 años y 11 meses demostró una funcionalidad en el 83% de la terapia HDR frente a 55% de la LDR. [Grills et al. 2004]

### **e) Conclusiones**

- **Toxicidad urinaria:** No existen diferencias tanto a corto como a largo plazo en lo que respecta a la incontinencia urinaria. En cambio, la braquiterapia LDR provoca más síntomas irritativos que la braquiterapia HDR.
- **Toxicidad gastrointestinal:** la toxicidad rectal a corto plazo es peor en la braquiterapia LDR. En cuanto a las manifestaciones crónicas, no se encontraron diferencias.
- **Toxicidad genital:** La braquiterapia LDR presenta una peor preservación de la función eréctil tanto a corto como a largo plazo, en comparación con la braquiterapia HDR.
- **Otras consideraciones:** Al contrario que la braquiterapia LDR, braquiterapia HDR implica varias sesiones de quirófano, aunque a cambio no deja ninguna semillas ni material radiactivo dentro del paciente.

### **f) La Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis: Una rival en potencia**

La braquiterapia LDR es una opción atractiva entre los pacientes puesto que no requiere ingreso y sólo se someten a la anestesia una vez, a diferencia de la braquiterapia HDR , donde se requieren varias sesiones para alcanzar el alta.

Una opción que se está estudiando cada vez más en los centros clínicos es la de configurar una braquiterapia HDR cuya dosificación se administre en una sola sesión,

esquivando la necesidad de anestésicos repetidos y de la variabilidad de inserción de las agujas que ocurre en los regímenes multi-fraccionados. Ya se están realizando numerosos estudios para valorar esta opción en monoterapia, con resultados prometedores que aseguran la no recurrencia del cáncer con bajas tasas de toxicidad genitourinaria y rectal [Prada et al.; 2018] [Morton et al.; 2017] [Gómez et al.; 2017]. En cuanto se definan la dosis y fraccionamiento de dosis óptimos para un correcto tratamiento en 1 sesión, la braquiterapia HDR podría llegar a reemplazar a la LDR en un futuro.

---

## 8- CONCLUSIONES

---

En España, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el varón, dándose de forma más frecuente en una franja de edad en torno a los 65 años.

Con el avance de las nuevas tecnologías, el tratamiento de esta patología ya no se limita a la cirugía radical. La radioterapia en su conjunto adopta un papel relevante en todos los estadios del cáncer de próstata, y muy especialmente en los estadios de cáncer localizado, donde tanto la teleterapia, como la braquiterapia LDR y HDR son, hoy en día, un posible tratamiento curativo en monoterapia, con unos resultados de tiempo libre de enfermedad equivalentes a los de la prostatectomía radical.

La braquiterapia de baja tasa de dosis con semillas de  $I^{125}$  es una técnica ampliamente utilizada en todos los hospitales de España, que no requiere de grandes medidas especiales en materia de protección radiológica salvo algunas directrices que se deben comunicar a familiares y a resto de personal médico que pueda tratar al paciente posteriormente a la intervención. Las medidas de protección durante la intervención de implantación de semillas tampoco son necesarias, gracias a la maquinaria de carga diferida que transfiere las semillas desde este dispositivo al cuerpo del paciente sin mediación del equipo médico.

Entre las consideraciones técnicas de la terapia, cabe destacar que en el mercado existen dos tipos de semillas de  $I^{125}$ , las semillas sueltas o “loose seeds” y las semillas trenzadas o “stranded seeds”, diseñadas para paliar la migración a otros órganos que sufrían las primeras. Aunque las “stranded seeds” hayan eliminado la migración a pulmón (sitio de migración más frecuente), el fenómeno de migración es prácticamente excepcional. Tampoco existen diferencias concluyentes entre las semillas tanto en materia de dosimetría post-plan como de resultado final de la cirugía, por lo que ambas pueden ser utilizadas de forma indiferente y según los criterios de cada hospital.

Por el contrario, la inserción de las agujas en la plantilla metálica de coordenadas sí que influye en la dosimetría. Se ha demostrado que pequeñas variaciones en la angulación de inserción pueden variar el plan dosimétrico, fenómeno que se intenta evitar utilizando como guía la ecografía endorrectal. La inserción actual es manual, realizada normalmente por el radioterapeuta, y para paliar ese margen de error se están diseñando equipos informáticos que corrijan ese margen de error, e incluso sistemas de inserción robotizados.

En cuanto a las indicaciones de la braquiterapia LDR como terapia de elección, es esencial valorar todas las características particulares de cada paciente e individualizar su indicación, aunque como visión global, sería ideal para pacientes con un estadio muy bajo, bajo o intermedio favorable según la clasificación de la guía de la NCCN, que no

deseen someterse a cirugía o cuya cirugía esté contraindicada por enfermedades concomitantes, que tampoco deseen acudir de forma repetida al hospital como en el caso de la teleterapia y la braquiterapia HDR, y que sean pacientes jóvenes con mayor interés en conservar la función eréctil.

La braquiterapia HDR está demostrando ofrecer un mejor perfil de toxicidad que la braquiterapia LDR en todos los aspectos, excepto en el número de sesiones a realizar, que hoy por hoy significan para el paciente un reiterativo paso por el quirófano. No obstante, se están realizando estudios que concentren la dosis a administrar en una sola sesión, y los primeros resultados están siendo muy favorables, por lo que es posible que en un futuro la braquiterapia LDR sea reemplazada por la HDR.

---

## 9- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu I-C, Pickett B, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Mar 15];104(5):600–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245439>
2. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Dec 10 [cited 2019 Feb 6];32(35):3939–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>
3. Altabas González M CR et al. Manual Práctico de Oncología Radioterápica. Sociedad Española de Oncología Radioterápica. 2013. 427 p
4. Basran PS, Baxter P, Beckham WA. Reducing radiation risks to staff for patients with permanently implanted radioactive sources requiring unrelated surgery. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2015 Sep 8 [cited 2019 Apr 9];16(5):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699296>
5. Benjamin LC, Tree AC, Dearnaley DP. The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2017 Apr 25 [cited 2019 Mar 25];19(4):30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343352>
6. Buzurovic IM, Salinic S, Orio PF, Nguyen PL, Cormack RA. A novel approach to an automated needle insertion in brachytherapy procedures. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2019 Apr 10];56(2):273–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-017-1686-y>
7. Calvert AD, Dyer AW, Montgomery VA. Embolization of prostatic brachytherapy seeds to pulmonary arteries: a case study. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Mar 19];12(1):34–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228874>
8. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 10 [cited 2019 Mar 25];35(17):1884–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582>
9. Chao M, Ho H, Chan Y, Tan A, Pham T, Bolton D, et al. Prospective analysis of hydrogel spacer for patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. *BJU Int* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Feb 7];122(3):427–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520983>
10. Chauveinc L, Osseili A, Flam T, Thiounn N, Rosenwald J-C, Savignoni A, et al. Migration des grains d'iode 125 après curiethérapie prostatique : étude d'une série de 170 patients. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019

- Mar 17];8(4):211–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1545051>
11. Davis BJ, Pfeifer EA, Wilson TM, King BF, Eshleman JS, Pisansky TM. Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia. *J Urol* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Mar 19];164(5):1661. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025737>
  12. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 1999 Jan 23 [cited 2019 Feb 15];353(9149):267–72. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929018>
  13. Dutta SW, Alonso CE, Libby B, Showalter TN. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2019 Apr 20];15(1):71–9. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17434440.2018.1419058>
  14. Ecke T, Huang-Tiel H-J, Golka K, Selinski S, Geis B, Koswig S, et al. Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2019 Feb 19];17(11):1879. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834929>
  15. Fundación Albor [sede web] [actualizado 7 Julio de 2017, fecha de acceso 15 Diciembre 2018]. Disponible en:  
<http://www.fundacionalborcordoba.org/2017/07/07/el-instituto-albor-cordoba-contara-el-proximo-curso-con-un-acelerador-lineal-de-electrones-linac-unico-en-la-formacion-profesional-en-andalucia/>
  16. Gco.iarc.fr [sede web]. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer [actualizado diariamente; fecha de acceso 5 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
  17. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Prostate Cancer Monotherapy Reduces Toxicity Compared to Low Dose Rate Palladium Seeds. *J Urol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Apr 25];171(3):1098–104. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
  18. Hanada T, Yorozu A, Shinya Y, Kuroiwa N, Ohashi T, Saito S, et al. Prospective study of direct radiation exposure measurements for family members living with patients with prostate 125 I seed implantation: Evidence of radiation safety. *Brachytherapy* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Mar 17];15(4):412–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180131>
  19. Herbert C, Morris WJ, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, Pickles T, et al. The effect of loose versus stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy.

- Brachytherapy [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Apr 25];10(6):442–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538472111000225>
20. Joly F, Degrendel A-C, Guizard A-V. Qualité de vie après radiothérapie pour un cancer localisé de la prostate. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2019 Feb 7];14(6–7):519–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321810001460?via%3Dihub>
  21. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen Deprivation With or Without Radiation Therapy for Clinically Node-Positive Prostate Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Feb 6];107(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435>
  22. Major T, Agoston P, Fröhlich G, Baricza K, Szabo Z, Jorgo K, et al. Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: Dosimetric comparison of intraoperative plans. *Phys Medica* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Apr 10];30(8):909–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175151>
  23. Maletzki P, Schwab C, Markart P, Engeler D, Schiefer J, Plasswilm L, et al. Late seed migration after prostate brachytherapy with Iod-125 permanent implants. *Prostate Int* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Mar 17];6(2):66–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922635>
  24. Malouff T, Walters RW, Marsh S, Silberstein P. Comparison of External Beam Radiation Therapy (EBRT) Techniques on Survival in Stage IIA Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2019 Feb 16];96(2):E268–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616316236>
  25. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Apr 20];33(5):481–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201010000-00011>
  26. McLaughlin PW, Narayana V, Drake DG, Miller BM, Marsh L, Chan J, et al. Comparison of MRI pulse sequences in defining prostate volume after permanent implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2019 Apr 25];54(3):703–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377321>
  27. Michalski J, Mutic S, Eichling J, Ahmed SN. Radiation exposure to family and household members after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2019 Mar 17];56(3):764–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788183>
  28. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Sandler HM, Ryu J, et al. Long-Term Toxicity Following 3D Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer From the RTOG 9406 Phase I/II Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2019 Feb 15];76(1):14–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577865>

29. Michele Cianciulli. I criteri della scelta tra le varie tecniche radioterapiche - ppt scaricare [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 25]. Available from: <http://slideplayer.it/slide/3061184/>
30. Miyazawa K, Matoba M, Minato H, Morita N, Chikazawa I, Ota K, et al. Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2012 Oct 14 [cited 2019 Mar 19];30(8):635–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-012-0102-7>
31. Morton G, Chung HT, McGuffin M, Helou J, D'Alimonte L, Ravi A, et al. 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 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Apr 21];122(1):87–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823821>
32. Nath S, Chen Z, Yue N, Trumppore S, Peschel R. Dosimetric effects of needle divergence in prostate seed implant using 125I and 103Pd radioactive seeds. *Med Phys* [Internet]. 2000 May [cited 2019 Mar 20];27(5):1058–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598971>
33. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jul 6 [cited 2019 Apr 19];(7):CD008871. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735436>
34. Perez-Calatayud J, Silva EC, Contreras VC, Puell TE, De J, Baraja F, et al. Protección radiológica en Braquiterapia. Informe del grupo de trabajo de Braquiterapia de la SEFM. *Rev Física Médica*. 2015;16(2):11–47.
35. Prada PJ, Ferri M, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Díaz de Cerio I, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction of 20.5 Gy for the treatment of localized prostate cancer: Toxicity and 6-year biochemical results. *Brachytherapy* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Apr 20];17(6):845–51.
36. Royce TJ, Lee DH, Keum N, Permpalung N, Chiew CJ, Epstein S, et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Noninferiority Trials. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017 Dec 4 [cited 2019 Mar 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221876>
37. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, Cummins-Holder C, Landon A, Crook J. Sequential Comparison of Seed Loss and Prostate Dosimetry of Stranded Seeds With Loose Seeds in 125I Permanent Implant for Low-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Apr 10];73(1):61–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823713>
38. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Mar 20 [cited 2019 Feb 7];358(12):1250–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>

39. Shead DA, Hanisch LJ, Corrigan A, Vidic E, Clarke R et al. NCCN Guidelines in Oncology: Prostate Cancer [Internet]. 2018. p. 129. Disponible en <https://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/index.htm>
40. Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Luse R, Clifford S, et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2019 Apr 10];42(5):1063–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869230>
41. Tsubokura T, Yamazaki H, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, Suzuki G, et al. Comparison of Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy and Low-dose Rate Brachytherapy with or without External Beam Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2019 Apr 22];8(1):10538. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3000239>
42. Valentin J et al. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. *Ann ICRP* [Internet]. 2005 Jul 17 [cited 2019 Mar 17];35(3):3–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330284>
43. Vigneault E, Martell K, Taussky D, Husain S, Delouya G, Mbodji K, et al. Does Seed Migration Increase the Risk of Second Malignancies in Prostate Cancer Patients Treated With Iodine-125 Loose Seeds Brachytherapy? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Mar 18];100(5):1190–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29428250>
44. Wang Y, Nasser NJ, Borg J, Saibishkumar EP. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Mar 17];3(3):203–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207108>
45. Wedde TB, Småstuen MC, Brabrand S, Fosså SD, Kaasa S, Tafjord G, et al. Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2019 Feb 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30389241>
46. Wikipedia, la enciclopedia libre [sede web] [actualizado 28 Noviembre 2018, fecha de acceso 5 de Diciembre 2018]. Disponible en: [https://en.wikipedia.org/wiki/Albert\\_von\\_K%C3%B6lliker](https://en.wikipedia.org/wiki/Albert_von_K%C3%B6lliker)
47. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Mar 15];13(2):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762>
48. Zhu AX, Wallner KE, Frivold GP, Ferry D, Jutzy KR, Foster GP. Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction. *Brachytherapy* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Mar 19];5(4):262–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118321>