

## 6. Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer de próstata localizado

### María Domínguez Rodríguez

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

### Nuria Azahara Linares Mesa

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

### María José Fernández Cordero

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Fecha recepción:** 17.12.2020

**Fecha aceptación:** 15.01.2021

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de próstata (CP) es una neoplasia común. La radiación ionizante es una opción de tratamiento en el cáncer de próstata. La braquiterapia (BT) es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en el cáncer de próstata. Utiliza fuentes radiactivas que se insertan (de forma permanente o temporal) en la próstata por vía transperineal con control ecográfico endorrectal.

### Objetivos

La braquiterapia de alta frecuencia (HDR-BT) juega un papel importante en el tratamiento del cáncer de próstata. Esta técnica de tratamiento se puede utilizar en diferentes entornos.

El objetivo principal será realizar una revisión exhaustiva sobre el uso de HDR-BT como tratamiento en CP localizado, ya sea como tratamiento en monoterapia o como refuerzo junto con radioterapia externa (EBRT). En cada contexto se estudiarán las diferentes indicaciones, dosis y características del implante, basándose en la literatura reciente.

### Metodología

Se ha realizado una búsqueda de Guías de Práctica Clínica de los últimos 5 años, así como de estudios actualizados sobre el uso de braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento en el cáncer de próstata localizado, ya sea como tratamiento en monoterapia o como refuerzo (boost) junto con radioterapia externa.

Las principales plataformas de búsqueda han sido PubMed-Medline, uptodate y Cochrane.

## Resultados

- Braquiterapia de alta tasa de dosis como boost a la radioterapia externa. Tras haber revisado la literatura publicada en los últimos años podemos decir que la braquiterapia de alta tasa de dosis, es la mejor técnica para realizar la escalada de dosis sin aumentar la toxicidad en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado. En aquellos pacientes de riesgo intermedio desfavorable, alto riesgo o muy alto riesgo la administración de HDR-BT como boost tras EBRT va a proporcionar un mayor control bioquímico y aumento de la supervivencia libre de enfermedad.

El tratamiento combinado EBRT + HDR-BT como boost, ofrece un mayor beneficio clínico, comparado con EBRT sola o EBRT + LDR-BT.

Existe falta de consenso para la HDR-BT como boost tras EBRT en relación a la dosis a administrar y el fraccionamiento.

Por todo ello, es necesario realizar mas ensayos aleatorizados para unificar las dosis y fraccionamientos, confirmar los resultados que se han ido obteniendo en los estudios ya publicados e intentar seguir escalando dosis en la zona tumoral.

- Braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento exclusivo o monoterapia. La braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia como tratamiento para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio, es una opción terapéutica segura y eficaz a tener en cuenta dado los resultados obtenidos en los últimos estudios publicados. En estos pacientes se ha demostrado una baja morbilidad genitourinaria y toxicidad gastrointestinal, logrando buenos niveles de control bioquímico de la enfermedad, aunque en todos los estudios publicados coinciden en la necesidad de mas investigación.

Al igual que en la administración de la HDR-BT como boost, se han demostrado numerosas ventajas respecto a LDR-BT.

También en esta modalidad de HDR-BT existe falta de consenso en relación a la dosis a administrar y el fraccionamiento.

Por lo que definitivamente es fundamental seguir investigando y realizando ensayos aleatorizados con seguimientos a más largo plazo para dilucidar el verdadero beneficio y los resultados, por esto, en algunas publicaciones no recomiendan realizar esta técnica fuera del contexto de ensayos clínicos controlados.

## Conclusiones

La braquiterapia de alta tasa de dosis es la mejor técnica para aumentar la dosis sin aumentar la toxicidad en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata localizado. El tratamiento combinado EBRT + HDR-BT como refuerzo,

ofrece un mayor beneficio clínico, en comparación con EBRT sola o EBRT + LDR-BT en pacientes de riesgo intermedio desfavorable, riesgo alto o riesgo muy alto. La braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia como tratamiento para el cáncer de próstata localizado de riesgo bajo y riesgo intermedio es una opción terapéutica segura y eficaz y ha demostrado numerosas ventajas sobre LDR-BT.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata, radioterapia, braquiterapia, monoterapia, tasa de dosis alta.

## ABSTRACT

### Introducción

Prostate cancer (PC) is a common neoplasm. Ionizing radiation is a treatment option in prostate cancer. Brachytherapy (BT) is a widely used treatment modality in prostate cancer. It uses radioactive sources that are inserted (permanently or temporarily) into the prostate through the transperineal route with endo-rectal ultrasound control.

### Objectives

High-rate brachytherapy (HDR-BT) plays an important role in the treatment of prostate cancer. This treatment technique can be used in different settings.

The main objective will be to carry out an exhaustive review on the use of HDR-BT as a treatment in localized PC, either as a monotherapy treatment or as a reinforcement together with external radiotherapy (EBRT). The different indications, doses and characteristics of the implant will be studied in each context, based on recent literature.

### Methodology

A search has been carried out for Clinical Practice Guidelines for the last 5 years, as well as for updated studies on the use of high-dose rate brachytherapy as a treatment in localized prostate cancer, either as a monotherapy treatment or as a reinforcement (boost) together with external radiation therapy.

The main search platforms have been PubMed-Medline, upto-date and Cochrane.

### Results

- High dose rate brachytherapy as boost to external radiotherapy: After having reviewed the literature published in recent years, we can say that high dose rate brachytherapy is the best technique to carry out dose escalation without increasing toxicity in patients diagnosed with localized prostate cancer. In those patients of unfavorable intermediate risk, high risk, or very high risk, the administration of HDR-BT as a boost after EBRT will provide better biochemical control and increased disease-free survival.

The combined EBRT + HDR-BT treatment as a boost, offers a greater clinical benefit, compared to EBRT alone or EBRT + LDR-BT.

There is a lack of consensus for HDR-BT as a boost after EBRT in relation to the dose to be administered and the fractionation.

*For all these reasons, it is necessary to carry out more randomized trials to unify the doses and fractionations, confirm the results that have been obtained in the studies already published and try to continue escalating doses in the tumor area.*

- High dose rate brachytherapy as exclusive treatment or monotherapy. High-dose rate brachytherapy in monotherapy as a treatment for low-risk and intermediate-risk localized prostate cancer is a safe and effective therapeutic option to take into account given the results obtained in the latest published studies. Low genitourinary morbidity and gastrointestinal toxicity have been demonstrated in these patients, achieving good levels of biochemical control of the disease, although all published studies agree on the need for more research.

*As in the administration of HDR-BT as a boost, numerous advantages over LDR-BT have been demonstrated.*

*Also in this modality of HDR-BT, there is a lack of consensus regarding the dose to be administered and the fractionation.*

*Therefore, it is definitely essential to continue researching and conducting randomized trials with longer-term follow-up to elucidate the true benefit and the results. For this reason, some publications do not recommend performing this technique outside the context of controlled clinical trials.*

### Conclusions

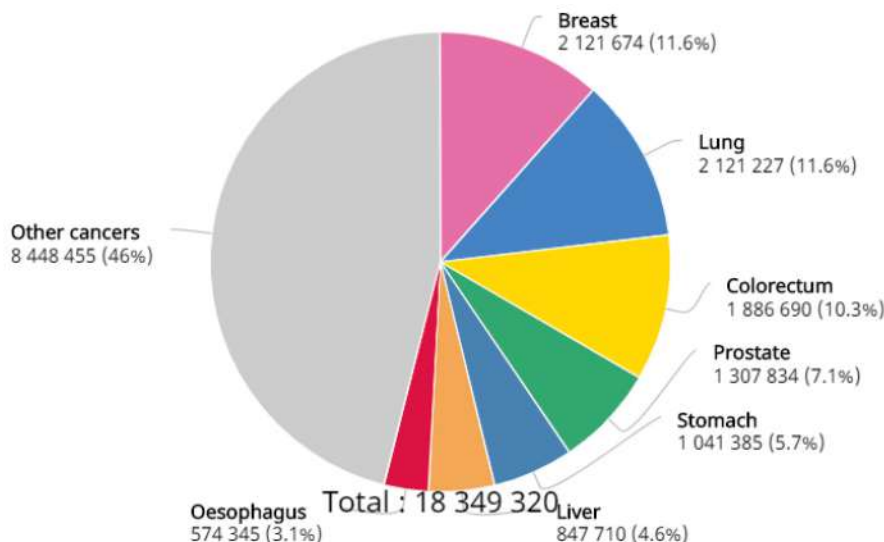
High dose rate brachytherapy is the best technique for dose escalation without increasing toxicity in patients diagnosed with localized prostate cancer. The combined treatment EBRT + HDR-BT as boost, offers a greater clinical benefit, compared with EBRT alone or EBRT + LDR-BT in patients of unfavorable intermediate risk, high risk or very high risk. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy as a treatment for low-risk and intermediate-risk localized prostate cancer is a safe and effective therapeutic option and has demonstrated numerous advantages over LDR-BT.

**Keywords:** Prostate cancer, radiotherapy, brachytherapy, monotherapy, high dose rate.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es uno de los tumores más frecuentes en el mundo, siendo la tercera neoplasia más frecuente a nivel mundial tras el cáncer de mama y el colorrectal, y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel<sup>1</sup>, ocupando el cuarto lugar de casos incidentes en España, con un total de 1.307.834 casos nuevos diagnosticados en 2018<sup>2</sup> (Figura 1).

Su incidencia ha aumentado en los países de nuestro entorno a lo largo de las últimas décadas como resultado de la generalización del uso de cribado con PSA (antígeno prostático específico) en pacientes asintomáticos. No obstante, este aumento de casos no se ha trasladado linealmente a una disminución de la mortalidad por cáncer lo cual sugiere que, al menos una parte relevante de



**Figura 1.** Incidencia de todos los cánceres en España en 2018, ambos sexos, todas las edades<sup>2</sup>.

estos nuevos casos diagnosticados, corresponden a tumores indolentes que no amenazan la supervivencia del paciente (*Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III*). Todo ello conlleva un aumento de la morbilidad derivada del sobretreatmento con la consiguiente carga económica. De hecho, el aumento del gasto sanitario parece relacionarse claramente con la incidencia de cáncer de próstata, pero no con su mortalidad<sup>3</sup>.

Las radiaciones ionizantes son armas terapéuticas en el cáncer de próstata, siendo al menos tan efectiva como la cirugía en cualquier tumor prostático, tanto en eficacia<sup>4</sup>, como en seguridad, con perfil de efectos secundarios diferentes pero que aportan la misma calidad de vida a los pacientes<sup>5</sup>.

Se pueden distinguir dos tipos de radioterapia, por un lado, la radioterapia de haz externo (EBRT), que consiste en

la emisión de radiaciones ionizantes generadas por una fuente externa de rayos X, y, por otro lado, la radioterapia interna o braquiterapia (BT), en la que una fuente emite radiaciones ionizantes desde el interior del cuerpo, directamente sobre el tumor.

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en el cáncer de próstata. En ella se usan fuentes radiactivas que se insertan (de manera permanente o temporal) en el interior de la próstata por vía transperineal con control ecográfico endo-rectal.

Existen dos modalidades fundamentales de braquiterapia prostática, braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR-BT) y braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-BT), presentando diferentes características (Tabla 1).

**Tabla 1.** Diferencias entre LDR-BT y HDR-BT<sup>6</sup>.

Tipos braquiterapia	
Diferencias técnicas braquiterapia prostática	
<b>Baja tasa de dosis (LDR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Semillas implantadas de forma permanente</li> <li>- Utiliza los isótopos I-125 (más común), Pd-103 o Cs-131.</li> <li>- La dosis de radiación administrada durante semanas y meses.</li> <li>- Los efectos secundarios agudos se resuelven en meses.</li> <li>- Problemas de protección radiológica para pacientes y cuidadores.</li> </ul>
<b>Alta tasa de dosis (HDR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implante temporal</li> <li>- Isótopo introducido es el Ir-192 a través de agujas o catéteres implantados</li> <li>- Dosis de radiación administrada en minutos.</li> <li>- Efectos secundarios agudos se resuelven en semanas</li> <li>- Generalmente no hay problemas de protección radiológica para el paciente. No hay problemas para los cuidadores.</li> </ul>

**Tabla 2.** Estadificación CP localizado por grupos de riesgo<sup>7</sup>.

Grupo de riesgo	Factores clínicos/patológicos	
<b>Muy bajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1c Y</li> <li>- Grupo 1 Y</li> <li>- PSA &lt;10ng/ml Y</li> <li>- Menos de 3 fragmentos de biopsia/ cilindros positivos, ≤50% cáncer en cada cilindro Y</li> <li>- Densidad de PSA &lt;0.15 ng/ml/g</li> </ul>	
<b>Bajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T1-T2a Y</li> <li>- Grupo 1 Y</li> <li>- PSA &lt;10ng/ml</li> </ul>	
<b>Intermedio</b>	No tiene características de riesgo alto o muy alto y tiene uno o más factores de riesgo intermedio. <ul style="list-style-type: none"> <li>- T2b-T2c</li> <li>- Grado 2 o 3</li> <li>- PSA 10-20ng/ml</li> </ul>	<b>Intermedio favorable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 factor de RI Y</li> <li>- Grupo 1 o 2 Y</li> <li>- &lt;50% cilindros +</li> </ul>
		<b>Intermedio desfavorable</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 o 3 factores de RI Y/O</li> <li>- Grupo 3 Y/O</li> <li>- ≥50% cilindros +</li> </ul>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3a O</li> <li>- Grado 4 o Grado 5 O</li> <li>- PSA &gt;20ng/ml</li> </ul>	
<b>Muy alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T3a-T4 O</li> <li>- Grupo 5 O</li> <li>- &gt;4 cilindros con Grado 4 o 5</li> </ul>	

Cuando nos enfrentamos a un paciente con CP, para poder informarle sobre las diferentes posibilidades terapéuticas, el primer paso consistirá en la Estadificación o clasificación del mismo, y para ello, la NCCN propone 5 grupos de riesgo, basándose en tamaño tumoral, PSA y grado de diferenciación entre otros (Tabla 2).

Una vez encuadrado al paciente en su grupo de riesgo se le podrá ofrecer el tratamiento o tratamientos más indicados.

El interés de la braquiterapia de alta tasa en el tratamiento del cáncer de próstata, no podría entenderse sin un conocimiento adecuado sobre la radiobiología del cáncer de próstata y el hipofraccionamiento.

El coeficiente  $\alpha/\beta$  es un parámetro radiobiológico para explicar cómo los tejidos normales y los tumorales responden a la radiación, con diferentes esquemas y fraccionamiento.

Diversos estudios clínicos, muestran que el cáncer de próstata tiene un valor  $\alpha/\beta$  que oscila entre 1.5 y 2, que es incluso menor que el de algunos tejidos normales, esto se traduce en que el cáncer de próstata es más sensible a altas dosis por fracción, que es la base del hipofraccionamiento<sup>8</sup>. El hipofraccionamiento potencialmente mejora el valor terapéutico de la radioterapia en el cáncer de próstata, con tasas de control óptimas y sin aumentar las tasas de efectos secundarios graves a los tejidos sanos circundantes de respuesta tardía, incluyendo la pared rectal.

### ¿Por qué usar braquiterapia de alta tasa de dosis?

La braquiterapia HDR se ha utilizado para tratar el cáncer de próstata desde la década de 1980<sup>9</sup>. Gran parte de la justificación era superar el problema de la dosimetría subóptima que se observa con los implantes LDR-BT debido a la pérdida de semillas o al desplazamiento de las mismas dentro de la próstata<sup>10</sup>. Gracias a que la planificación HDR-BT se realiza con los catéteres en el lugar exacto, existe una mayor certeza de que la dosis administrada es la misma que la dosis planificada.

La braquiterapia HDR da como resultado una dosimetría más consistente que la observada con LDR-BT, con una menor variabilidad en la cobertura del volumen de tratamiento y una dosis relativa menor a la uretra, la vejiga y el recto<sup>11</sup>.

La dosimetría fuera de la próstata para cubrir la extensión extraprostática de la enfermedad o la invasión de vesículas seminales se logra de manera más conformada con HDR-BT. Las distribuciones de dosis de braquiterapia son inherentemente heterogéneas con altas áreas de dosis alrededor de las fuentes. Debido a la capacidad de variar fácilmente dónde se administra la dosis más alta dentro de la próstata, HDR-BT es más sensible para cubrir zonas delimitadas de mayor dosis intraprostática y los tratamientos focales que la LDR-BT.



La HDR-BT se define como una dosis administrada a una velocidad  $>12$  Gy / hora, aunque generalmente es mucho mayor, a menudo superior a 1 Gy por minuto. Esta administración rápida de la dosis produce efectos radiobiológicos similares a los de la EBRT extremadamente hipofraccionada, como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), y se cree que es selectivamente más dañina para las células con bajo coeficiente  $\alpha/\beta$ , como los tejidos normales de respuesta tardía o el cáncer de próstata.

La dosis de radiación se administra rápidamente en cuestión de minutos, en lugar de lentamente durante semanas o meses como pasa en LDR-BT. Por lo tanto, los cambios dinámicos en el volumen de la próstata debido al edema después de la implantación tendrán poco efecto sobre la dosis de HDR-BT recibida. La gran diferencia en el tiempo de la administración del tratamiento entre HDR-BT y LDR-BT da como resultado una resolución más rápida de los síntomas urinarios después de HDR-BT<sup>12</sup>. El corto tiempo de tratamiento también proporciona una posible ventaja al usar HDR-BT para tratar cánceres que se dividen más rápidamente que LDR-BT. Esto es probablemente porque el coeficiente  $\alpha/\beta$  promedio para el cáncer de próstata es muy bajo, posiblemente incluso menor que 1.0<sup>13</sup>. Esto es más bajo que la proporción  $\alpha/\beta$  de los tejidos normales adyacentes, y sugeriría que las células de cáncer de próstata son más sensibles a la radiación administrada en grandes fracciones que las células normales de respuesta tardía. Esto proporciona una justificación radiobiológica adicional para usar la braquiterapia de alta tasa de dosis como un medio de escalada de dosis biológica en el tumor sin exceder la tolerancia de los tejidos normales adyacentes que responden tardíamente.

La HDR-BT proporciona una escalada de dosis altamente conformada al tumor, con una mayor protección a los órganos sanos cercanos, que el que se puede lograr con cualquier forma de EBRT. En un estudio dosimétrico realizado por Georg y sus colegas<sup>14</sup>, la dosis de radiación a los tejidos normales, incluida la pared rectal y de la vejiga, fue significativamente menor con la braquiterapia (HDR-BT o semillas permanentes) en comparación con las técnicas externas como la terapia de arco volumétrico modulado (VMAT) o la terapia de protones de intensidad modulada. La dosis más baja a los tejidos normales se obtuvo con HDR-BT, Spratt y sus colegas<sup>15</sup> llegaron a una conclusión similar al comparar la dosimetría de HDR-BT con la de la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT): HDR-BT administra una dosis más alta dentro de la próstata y una dosis más baja a los órganos adyacentes en riesgo.

En resumen, podemos decir que la HDR-BT va a presentar una serie de ventajas tales como:

- Rápida caída de dosis, con una mayor protección de los órganos de riesgo.
- Planificación inversa. Esto nos permite corregir la posición de las agujas, logrando una alta conformación y modulación de la dosis con respecto al tumor.
- Hipofraccionamiento extremo, base de la escalada de dosis en el CP localizado.
- Minimización de los movimientos de la próstata. Gracias a la planificación basada en la ecografía transrectal se

minimiza o incluso se elimina la necesidad de mover al paciente entre la inserción de las agujas, la planificación y administración del tratamiento, lo que garantiza una alta precisión y reproductibilidad del tratamiento<sup>16</sup>.

- Protección radiológica.
- Uso de fuente reutilizable.

En contraposición a las numerosas ventajas descritas, existen algunos inconvenientes tales como la dificultad técnica para la realización del implante, ya que es una modalidad de tratamiento invasiva que requiere adiestramiento y experiencia, además de que no existen muchos ensayos clínicos publicados.

Existen algunas contraindicaciones absolutas para la realización de braquiterapia que incluyen la presencia de metástasis a distancia, ausencia de recto, síndromes de sensibilidad a la radiación como la ataxia-telangiectasia y contraindicación médica para la anestesia. No existe un límite absoluto de edad superior o inferior para esta técnica.

Las contraindicaciones relativas para la realización de braquiterapia<sup>17</sup> incluyen obstrucción urinaria grave, irradiación previa de la pelvis, resección transuretral previa, volúmenes prostáticos grandes ( $> 50$  ml) y enfermedad inflamatoria intestinal.

## 2. DESARROLLO

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado poseen muchas opciones de tratamiento que pueden incluir vigilancia activa, prostatectomía radical, radioterapia de haz externo (EBRT), braquiterapia, terapia de privación de andrógenos o varias combinaciones de las anteriores.

La elección del tratamiento depende de factores como el grupo de riesgo, tamaño del tumor, la presencia de síntomas urinarios obstructivos, el volumen de la próstata, la edad y las comorbilidades del paciente, la preferencia del paciente y la disponibilidad de tratamiento.

Para los pacientes que serán tratados con radiación, la braquiterapia tiene un papel importante que desempeñar, ya sea como monoterapia o como un refuerzo en combinación con radiación de haz externo y sobre esto trataremos en profundidad en los siguientes apartados.

### 2.1. Braquiterapia de alta tasa de dosis como boost a la radioterapia externa

Los trabajos publicados de las experiencias de escalada de dosis con radioterapia externa, mostraron mejores resultados clínicos en los pacientes tratados con dosis más altas y definen su papel en el tratamiento del cáncer de próstata<sup>18,19,20</sup>.

La braquiterapia de alta tasa de dosis como sobreimpresión, combinada con radioterapia externa, podría ser considerada como una nueva opción para el tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo, debido a su excelente conformación y rápida caída de la

There are a wide range of EBRT target volume concepts and treatment schedules reported in the literature, and it is not possible to recommend one specific prescription. Published schedules include the following:

- 45 Gy in 25 fractions over 5 weeks.
- 46 Gy in 23 fractions over 4.5 weeks.
- 35.7 Gy in 13 fractions over 2.5 weeks.
- 37.5 Gy in 15 fractions over 3 weeks.

HDR brachytherapy planning aim doses, defined as a minimum peripheral dose, which have been prescribed with these schedules include:

- 15 Gy in 3 fractions.
- 11–22 Gy in 2 fractions.
- 12–15 Gy in 1 fraction.

**Figura 2.** Dosis y fracciones publicadas hasta el momento<sup>22</sup>.

dosis fuera del volumen de tratamiento, lo que permite la administración de las dosis más altas de radiación de una manera más segura que la radioterapia externa.

### 2.1.1. ¿Qué nos dicen las guías de práctica clínica?

Si echamos la vista unos años atrás, podemos ver qué han ido publicando las principales guías en orden cronológico.

En 2012 la American Brachytherapy Society (ABS)<sup>21</sup> publicó un consenso para la HDR-BT en el tratamiento del CP localizado. En esta guía ya se recogían los excelentes resultados obtenidos en términos de toxicidad y control de la enfermedad. Hasta ese momento, el uso de HDR-BT de manera más frecuente era para realizar un refuerzo de dosis tras la administración de la EBRT.

En 2013 The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) y The European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)<sup>22</sup> publicó una actualización de las recomendaciones de HDR-BT para el CP localizado. En esta guía se recomienda el uso del tratamiento combinado EBRT y HDR-BT en los pacientes de alto riesgo, pero sobre todo se centra en la falta de con-

senso en cuanto a la secuencia del tratamiento, dosis y fraccionamiento y la imposibilidad de hacer una recomendación de un esquema único de tratamiento (Figura 2).

En 2016 sería la European Association of Urology (EAU)<sup>23</sup> quien publicaría una guía con nuevas recomendaciones. En este caso recomienda el uso del tratamiento combinado EBRT y HDR-BT, incidiendo en que la dosis de EBRT debía ser al menos de 45 Gy y que la administración de HDR-BT se puede hacer en uno o varios implantes.

En 2017 la American Urological Association/American Society for Radiation oncology/Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO)<sup>24</sup> publicó unas recomendaciones con nivel de evidencia A, sobre las indicaciones de tratamiento en pacientes con CP localizado de riesgo intermedio y alto riesgo. En estos pacientes la prostatectomía radical o tratamiento radioterápico junto a terapia de deprivación androgénica constituyen el tratamiento estándar. En el apartado del tratamiento con radioterapia, menciona con nivel de evidencia A, la EBRT sola o combinada con braquiterapia como opciones de tratamiento.

También en este año 2017 la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>25</sup> editó una actualización de las recomendaciones de la braquiterapia para pacientes con cáncer de próstata localizado. Las recomendaciones de la ASCO continúan la misma línea que las guías previas indicando que para el tratamiento del CP localizado de riesgo intermedio y alto riesgo que reciben tratamiento con radioterapia externa se debe ofrecer un refuerzo de dosis con braquiterapia.

En abril del 2019, se publicaba la versión 2.2019 del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>7</sup>. Esta guía de práctica clínica va a ofrecernos datos más concretos sobre indicaciones y dosis (Tabla 3).

**Tabla 3.** Indicaciones y esquemas de tratamiento para el tratamiento con radioterapia del CP localizado<sup>7</sup>. Enmarcado en el recuadro rojo, aparecen las indicaciones y dosis concretas para el tratamiento combinado EBRT y braquiterapia.

Regimen for Definitive Therapy	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
	Very Low <sup>a</sup>	Low <sup>a</sup>	Favorable or Good Prognostic Intermediate <sup>b</sup>	Unfavorable, or Poor Prognostic Intermediate <sup>b</sup>	High and Very High <sup>c</sup>	Node Positive
<b>Beam Therapies</b>						
72–80 Gy at 2 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
75.6–81.0 Gy at 1.8 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70.2 Gy at 2.7 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70 Gy at 2.5 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
60 Gy at 3 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
51.6 Gy at 4.3 Gy per fraction	✓	✓	✓			
37 Gy at 7.4 Gy per fraction	✓	✓	✓			
40 Gy at 8 Gy per fraction	✓	✓	✓			
36.25 Gy at 7.25 Gy per fraction	✓	✓	✓			
<b>Brachytherapy Monotherapy</b>						
Iodine 125 implant at 145 Gy	✓	✓	✓			
Palladium 103 implant at 125 Gy	✓	✓	✓			
Cesium implant at 115 Gy	✓	✓	✓			
HDR 27 Gy at 13.5 Gy in 2 implants	✓	✓	✓			
HDR 38 Gy at 9.5 Gy BID in 2 implants	✓	✓	✓			
<b>Combined EBRT and Brachytherapy (EBRT 45–50.4 Gy at 1.8–2.0 Gy/fx, unless otherwise noted)</b>						
Iodine 125 implant at 110–115 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Palladium 103 implant at 90–100 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Cesium implant at 85 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
HDR 21.5 Gy at 10.75 Gy x 2				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
EBRT 37.5 Gy at 2.5 Gy + 12–15 Gy single HDR				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	

**Tabla 4.** Ejemplos de esquemas de tratamiento que han demostrado eficacia con toxicidad aceptable<sup>27</sup>.

Regimen for Definitive Therapy	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
	Very Low <sup>a</sup>	Low <sup>a</sup>	Favorable or Good Prognostic Intermediate <sup>b</sup>	Unfavorable, or Poor Prognostic Intermediate <sup>b</sup>	High and Very High <sup>c</sup>	Node Positive
<b>Beam Therapies</b>						
72–80 Gy at 2 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
75.6–81.0 Gy at 1.8 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70.2 Gy at 2.7 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70 Gy at 2.5 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
60 Gy at 3 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
51.6 Gy at 4.3 Gy per fraction	✓	✓	✓			
37 Gy at 7.4 Gy per fraction	✓	✓	✓			
40 Gy at 8 Gy per fraction	✓	✓	✓			
36.25 Gy at 7.25 Gy per fraction	✓	✓	✓			
<b>Brachytherapy Monotherapy</b>						
Iodine 125 implant at 145 Gy	✓	✓	✓			
Palladium 103 implant at 125 Gy	✓	✓	✓			
Cesium implant at 115 Gy	✓	✓	✓			
HDR 27 Gy at 13.5 Gy in 2 implants	✓	✓	✓			
HDR 38 Gy at 9.5 Gy BID in 2 implants	✓	✓	✓			
<b>Combined EBRT and Brachytherapy (EBRT 45–50.4 Gy at 1.8–2.0 Gy/fx, unless otherwise noted)</b>						
Iodine 125 implant at 110–115 Gy				± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Palladium 103 implant at 90–100 Gy				± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Cesium implant at 85 Gy				± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
HDR 21.5 Gy at 10.75 Gy x 2				± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
EBRT 37.5 Gy at 2.5 Gy + 12–15 Gy single HDR				± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	

Como se observa en la tabla 3, la NCCN recomienda la HDR-BT en combinación con EBRT para el CP localizado de riesgo intermedio desfavorable y para el alto y muy alto riesgo. En esta guía se hace referencia a las dosis y fraccionamiento de braquiterapia tanto de alta como de baja tasa de dosis.

En mayo de 2019, fue el National Institute for Health and Care Excellence<sup>26</sup> quien publicaba una guía sobre el diagnóstico y manejo del CP localizado. En relación a la braquiterapia, incide en la dificultad de encontrar en todos los centros LDR-BT y HDR-BT, por ello acuerda que ambos tipos de braquiterapia podrían ser utilizada para el tratamiento de CP localizado.

Muy recientemente, en marzo de 2020, la NCCN publicó la versión 1.2020<sup>27</sup>, manteniendo las recomendaciones previamente publicadas con respecto a la HDR-BT como boost en el CP localizado (Tabla 4).

En definitiva, la recomendación unánime de todas las guías para aquellos pacientes con diagnóstico de CP localizado que se estadifique como riesgo intermedio desfavorable, alto o muy alto riesgo, el uso de HDR-BT como boost asociado a la EBRT con hormonoterapia es el tratamiento de elección, habiendo demostrado un mejor control local y bioquímico que EBRT sola con hormonoterapia.

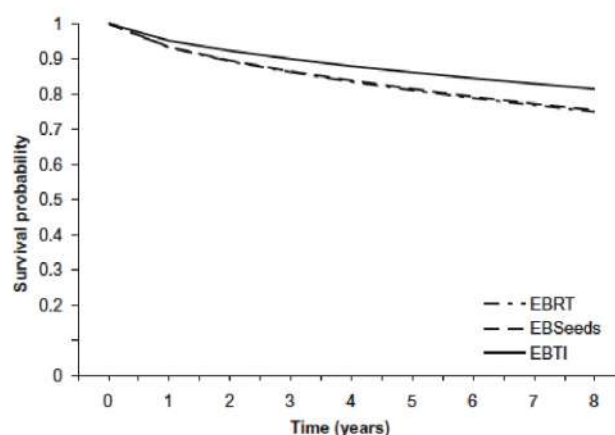
**2.1.2. ¿Qué nos dicen los artículos publicados más relevantes en relación a la HDR-BT como boost tras la administración de EBRT?**

En 2009 se publicó una revisión sistemática donde analizaron 40 estudios observacionales para comparar las 3 modalidades de tratamiento radioterápico más comúnmente utilizadas en el CP localizado<sup>28</sup>, external beam radiotherapy (EBRT) o external beam radiotherapy combined with a radioactive seed implantation (EBSeeds) o high-dose rate

(HDR) brachytherapy (EBTI) y valorar posibles diferencias en los resultados en cuanto a control bioquímico y supervivencia global.

En la tabla 5 podemos ver las características de los pacientes incluidos y la distribución dentro de los 3 grupos. Se incluyeron pacientes de los 3 grupos de riesgo.

En esta revisión se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en relación al control bioquímico a favor de la EBTI como vemos en la figura 3.



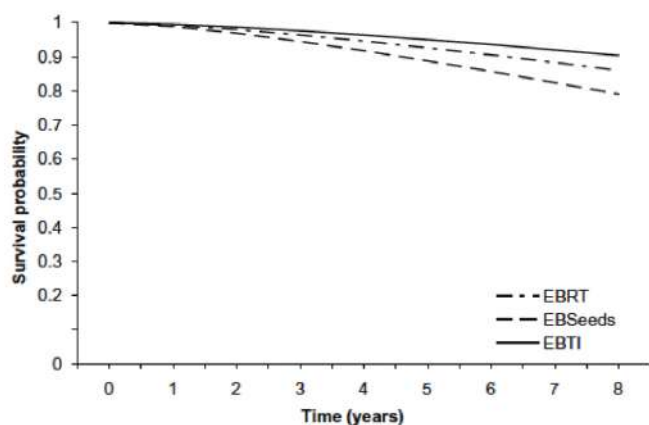
**Figura 3.** Curvas de control bioquímico para external beam radiotherapy (EBRT) o external beam radiotherapy combined with a radioactive seed implantation (EBSeeds) o high-dose rate (HDR) brachytherapy (EBTI)<sup>28</sup>.

También se objetivó una mejor supervivencia global, pero hay que tener en cuenta que solo se escogió este dato en 18 de los 40 estudios analizados (Figura 4).



**Tabla 5.** Frecuencias de parámetros en las tres modalidades diferentes de radioterapia<sup>28</sup>.

Year of publication		EBRT 1995-2007	EBSeeds 1989-2007	EBTI 1998-2007
Median number of patients		236	189	144
	Range	151-568	31-657	41-411
Median follow-up time (months)		50.6	54.5	50.6
	Range	32-66	24-113	30-96
Median age (years)		68.9	68.0	68.0
	Range	66.0-72.0	65.0-71.6	64.0-71.0
Median% of patients with PSA <10 ng/ml		65.0	54.7	44.6
	IQR	19.4	22.5	21.0
Median% of patients with PSA 10-20 ng/ml		26.9	29.0	32.6
	IQR	19.1	12.2	8.3
Median% of patients with PSA >20 ng/ml		8.0	11.1	20.0
	IQR	10.3	18.3	23.2
Median% of patients with PSA unknown		0.1	5.2	2.8
Median% of patients with clinical stage T1-2		74.9	93.0	68.4
	IQR	37.8	5.4	25.9
Median% of patients with clinical stage T3-4		25.1	7.0	31.6
	IQR	37.8	5.4	25.4
Median% of patients with Gleason score 2-6		49.5	45.6	47.8
	IQR	33.3	39.6	33.7
Median% of patients with Gleason score 7-10		50.5	54.4	52.2
	IQR	34.1	39.6	33.7
Median% of patients with hormonal therapy		9.3	28.9	57.3
	IQR	5.3	41.9	40.5

**Figura 4.** Curvas de supervivencia global para external beam radiotherapy (EBRT) o external beam radiotherapy combined with a radioactive seed implantation (EBSeeds) o high-dose rate (HDR) brachytherapy (EBTI)<sup>28</sup>.

Uno de los principales sesgos con el que nos enfrentamos en esta publicación, es la falta de acuerdo entre los diferentes estudios en la definición de fallo bioquímico. Por lo que sólo se analizaron aquellos que se acogieron a la definición de fallo bioquímico de la ASTRO 1997<sup>29</sup> que lo define como "3 aumentos consecutivos de PSA tras alcanzar el nadir, con 3 meses de diferencia entre cada medida".

Definitivamente los autores de esta revisión sistemática encontraron que la combinación de radioterapia de haz externo y braquiterapia HDR da como resultado un control bioquímico y una supervivencia global superior. Este resultado se explica principalmente por la dosis más alta que se puede administrar cuando la braquiterapia se usa como boost tras EBRT, para el tratamiento y en virtud de una dosis más alta dentro del implante.

En 2017, como ya hemos visto con anterioridad se publicó la guía ASCO<sup>25</sup>, con una actualización de las recomenda-

**Tabla 6.** Resultados de la revisión sistemática realizada por ASCO<sup>25</sup> para identificar los ensayos publicados que comparaban EBRT sola con escalada de dosis versus EBRT con braquiterapia.

RCT	Treatment (dose)	No. Patients, Risk Group if Reported	Median Age (years)	Median Follow-Up Time (months)	Primary Outcome	OS Rate	PCSM (No., %)	MFSR (No., %)
Prestidge <sup>16</sup> RTOG 0232 2003-2012 (abstract)	EBRT LDR-B	287 292 Low-intermediate: 588		80.4	5-yr PFS: 85% (95% CI, 80% to 89%)† 5-yr PFS: 86% (95% CI, 81% to 90%)† HR, 1.02; P < .001 for fertility			
Morris <sup>5,6</sup> ASCENDE-RT 2002-2011*	LDR-B  DE-EBRT	198  200  Low-intermediate: 2; high-intermediate: 120; high: 276	68	78†	bDFS: 3-yr, 94% 5-yr, 89% 7-yr, 86% 9-yr, 83%  bDFS: 3-yr, 94%; 5-yr, 84%; 7-yr, 75%; 9-yr, 62%  Log-rank P < .001	3-yr, 91% 5-yr, 86% 7-yr, 78%  3-yr, 89% 5-yr, 82% 7-yr, 74%  P = .29	7 (3.5) 17 (8.5)  11 (5.5) 18 (9)	
Hoskin <sup>12</sup> 1997-2005*	EBRT-HDB EBRT	109 111 Low: 9; intermediate: 91; high: 116	68.9 (47-79)	30	bDFS: 5.1 yr (95% CI, 4.6 to 5.5) bDFS: 4.3 yr (95% CI, 3.8 to 4.8) P = .04	7-yr, 81% 7-yr, 88% P = .2	NR	NR
Sathya <sup>13</sup> 1992-1997	EBRT-B EBRT	51 53 Intermediate: 42; high: 62	65 (49-74) 66 (57-74)	98.4	BCF: 71% BCF: 39% HR, 0.42; 95% CI, 0.23 to 0.75; P = .0024	NR	NR	NR



**Tabla 7.** Datos demográficos de los pacientes que reciben radioterapia externa sola (brazo 1) o con boost mediante braquiterapia de alta tasa de dosis (brazo 2)<sup>3</sup>.

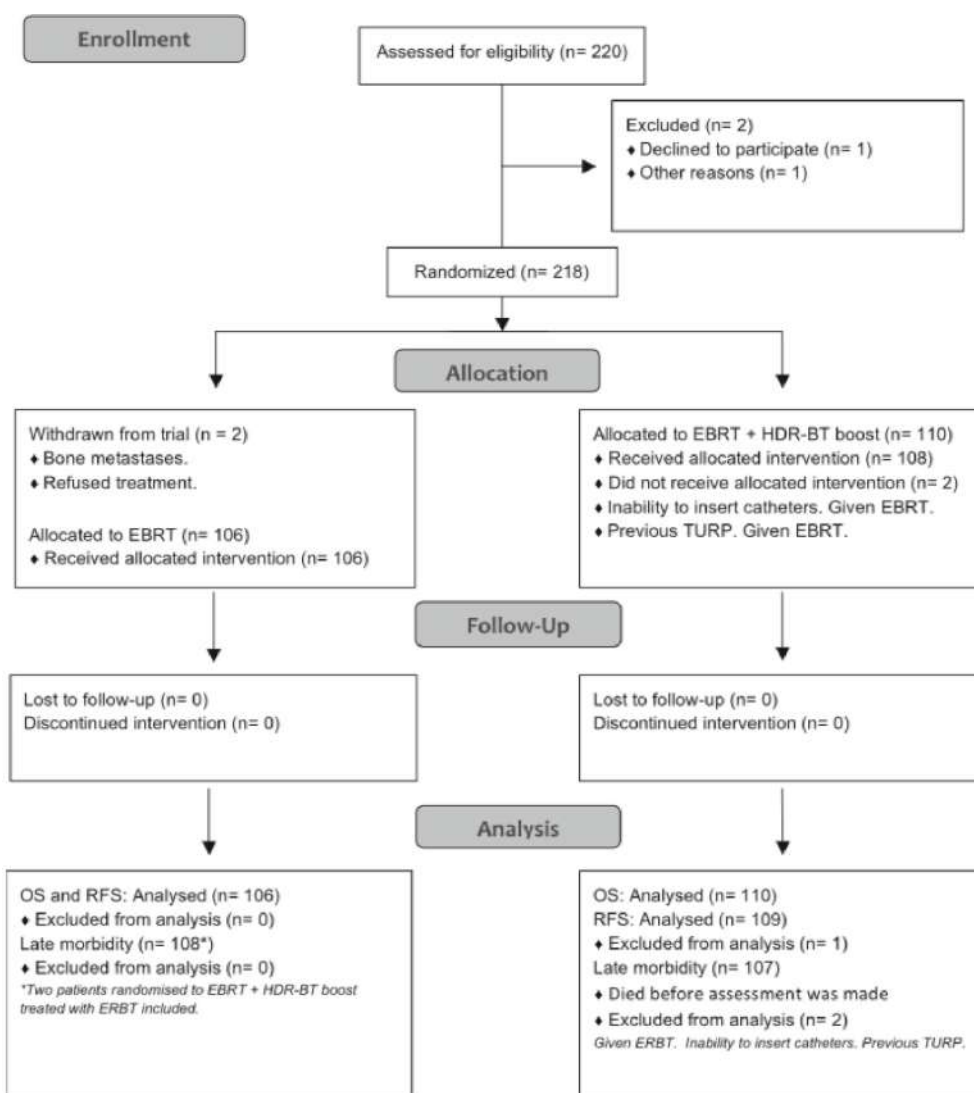
Variable	Category	Arm 1 (n = 106) n (%)	Arm 2 (n = 110) n (%)
Age	Median	70	70
	Range	47-80	47-80
Follow-up time (months)	Median	85	85
	Mean	88	86
	Range	9-147	8-144
T stage	T <sub>1</sub>	27 (25)	29 (26)
	T <sub>2</sub>	55 (52)	47 (43)
	T <sub>3</sub>	24 (23)	34 (31)
Gleason	<7	48 (45)	46 (42)
	7	40 (38)	44 (40)
	≥ 8	18 (17)	20 (18)
PSA (µg/l)	<10	36 (34)	35 (32)
	10-20	43 (41)	45 (41)
	>20	27 (25)	30 (27)
Risk Group <sup>a</sup>	Low	7 (7)	2 (2)
	Intermediate	43 (40)	48 (44)
	High	56 (53)	60 (54)
ADT	No	26 (25)	25 (23)
	Yes	80 (75)	85 (77)
ADT (duration)	6 months	2 (29)	1 (50)
	6 months	26 (60)	29 (60)
	<3 years	52 (93)	55 (92)

ciones en braquiterapia en el CP localizado. Para ello realizó una revisión sistemática específica de la literatura e identificó los ensayos controlados aleatorios más recientes que comparaban EBRT sola con escalada de dosis versus EBRT con braquiterapia.

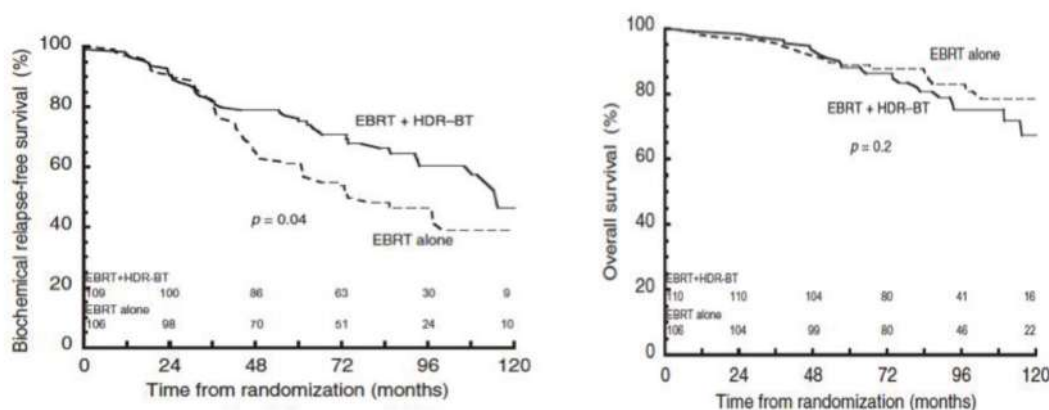
Tras esta búsqueda encontraron 5 ensayos, de los cuales 4 eran fase 3 y sólo uno de los 4, comparaba EBRT con tratamiento combinado con HDR-BT (Tabla 6).

Fue Hoskin<sup>30</sup> en 2012 quien publicó el primer ensayo aleatorizado de fase III donde comparó la radioterapia de haz externo (EBRT) sola con EBRT combinada con un boost de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-BT) en el adenocarcinoma de próstata localizado.

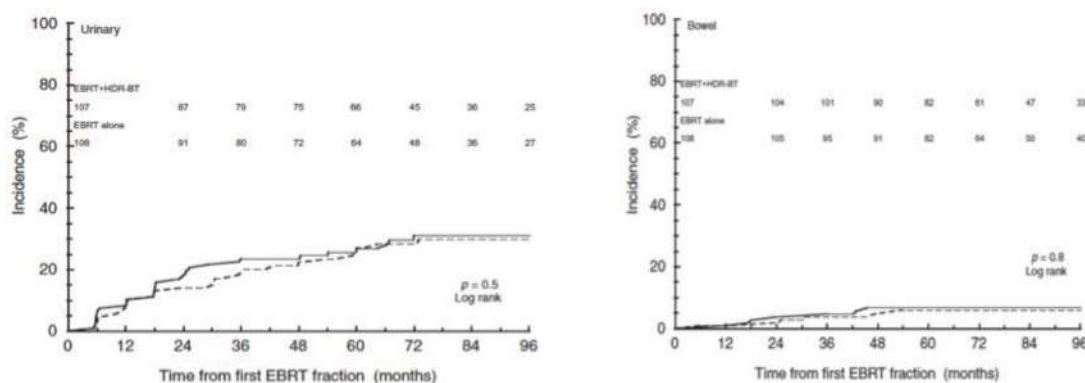
Su primer objetivo planteaba analizar la supervivencia libre de recaída bioquímica (SLPB). Para establecer el fallo bioquímico se utilizó la definición de RTOG/ASTRO (Phoenix guidelines)<sup>31</sup>, tratándose de un “incremento del PSA de 2 o más sobre el valor nadir”. Como objetivos secundarios establecieron analizar la supervivencia global, toxicidad genitourinaria y gastrointestinal y valorar la calidad de vida.



**Figura 6.** Muestra el número de pacientes incluidos, aleatorizados, tratados y finalmente analizados<sup>31</sup>. Abreviaturas: EBRT, external beam radiotherapy; EBRT + HDR-BT boost, external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy as boost; TURP, trans-urethral resection of the prostate.



**Figura 7.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes libres de fallo bioquímico y/o clínico (imagen de la izquierda) y supervivencia general (imagen de la derecha)<sup>31</sup>. Línea continua: radioterapia de haz externo más refuerzo de braquiterapia de alta dosis (EBRT + HDR-BT). Línea discontinua: radioterapia de haz externo sola (EBRT). El número de pacientes en riesgo se muestra en cada intervalo de tiempo.



**Figura 8.** Incidencia de eventos urinarios severos grado 3 (imagen de la izquierda) e intestinales (imagen de la derecha) de 6 meses a 8 años después de la radioterapia<sup>31</sup>. Línea continua: radioterapia de haz externo más refuerzo de braquiterapia de dosis alta (EBRT + HDR-BT). Línea discontinua: radioterapia de haz externo sola (EBRT).

Se randomizaron 216 pacientes con diagnóstico de CP localizado de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (Tabla 7), con una mediana de seguimiento de 85 meses para recibir o EBRT sola o EBRT+HDR-BT (Figura 5).

Los esquemas de tratamiento radioterápicos utilizados fueron EBRT 55 Gy en 20 fracciones y EBRT+HDR-BT 35,75 Gy en 13 fracciones + 17 Gy en 2 fracciones.

En cuanto a los resultados obtenidos en relación a la supervivencia libre de enfermedad se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo de tratamiento combinado EBRT+HDR-BT (Figura 7), siendo la SLPB 5 - 7 - 10 años 75% - 66% - 46% vs 61% - 48% - 39%, con una mediana de tiempo al fracaso bioquímico de 116 meses vs 74 meses. Pero no ocurrió lo mismo a nivel de la supervivencia global, que si nos fijamos en la figura 7 podemos ver que las curvas se superponen.

Si seguimos profundizando en el estudio pasan a analizar las toxicidades objetivando en ambos brazos una incidencia baja de toxicidad grave o G3 tanto a nivel genitourinario (GU), a 5 - 7 años: 26% - 31% vs 26% - 30% (figura 8), como gastrointestinal (GI), a 5 - 7 años: 6% - 7% para ambos brazos (figura 8).

Tras analizar detalladamente los resultados vemos como se objetivó que el tratamiento con EBRT + HDR-BT presentaba una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída bioquímica en comparación con EBRT sola, con una reducción del 31% en el riesgo de recurrencia ( $p = 0.01$ ) y una incidencia similar de morbilidad urinaria y rectal tardía severa.

En conclusión, este ensayo aleatorizado ha demostrado que la braquiterapia HDR combinada con radioterapia de haz externo es eficaz para lograr un aumento de la dosis en la radioterapia radical del cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y bajo riesgo. La clara respuesta a la dosis observada por Martínez et al<sup>32</sup> apoya no solo el papel de la escalada de dosis y el uso de regímenes hipofraccionados, sino también el concepto de una relación  $\alpha/\beta$  mucho más baja para el cáncer de próstata que para el epitelio genitourinario y rectal normal<sup>33</sup>. La radiobiología del cáncer de próstata sugiere que el uso de grandes dosis por fracción podría ser un medio eficaz para lograr el aumento de la dosis de radiación y para el paciente y el sistema de salud es altamente rentable. Con un aumento sustancial en la supervivencia libre de recaídas bioquímicas, una morbilidad aguda reducida y ningún aumento en

**Tabla 8.** Diferentes esquemas de EBRT + HDR-BT con su respectiva BED. Tabla elaborada por la autora.

EBRT (Gy/fr)	HDR-B (Gy/fr)	BED (Gy)
40/22	18/3	<250
44/22	19,5/3	250-260
45/25	19/2	>260
36/12	20/2	
	21/2	
	15/1	

la toxicidad tardía severa, estos resultados confirman que HDR-BT debe considerarse en futuros programas dirigidos a la escalada de dosis y un futuro ensayo aleatorio debe comparar esto con una dosis alta óptima Radioterapia de haz externo de intensidad modulada.

En 2017 Eric Vigneault<sup>34</sup> publicó un estudio retrospectivo no randomizado donde 832 pacientes diagnosticados de CP localizado fueron tratados con diferentes esquemas de EBRT y HDR-BT. Estos regímenes se convirtieron en tres grupos de dosis biológicamente efectivas (BED) (Tabla 8).

En el estudio se incluyeron pacientes de los 3 grupos de riesgo (Tabla 9).

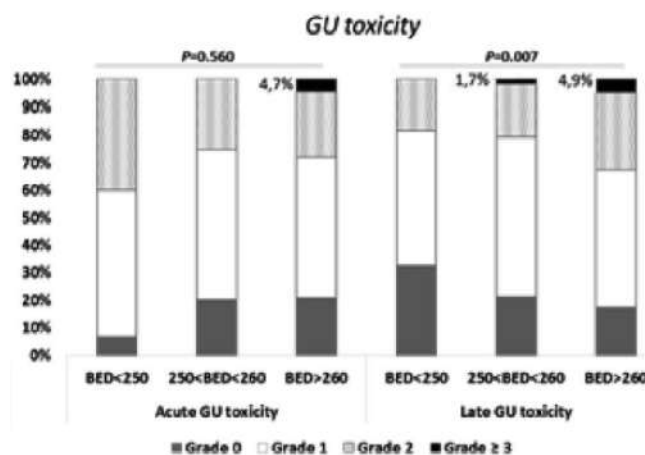
**Tabla 9.** Características de los pacientes<sup>34</sup>.

Variable	Mean ± SD Median (Range) n (%)
Age (years)	66 ± 7
Follow-up (months)	66 (3–196)
Stage	
T1A-T2A	677 (81.4)
T2B-T2C	128 (15.4)
T3A-T3C	27 (3.2)
PSA PreTx (ng/mL)	
<10	665 (81.3)
10–20	130 (15.9)
>20	23 (2.8)
Gleason Score	
2–6	101 (12.7)
7	628 (78.7)
≥8	69 (8.6)
D'Amico risk	
Low	57 (6.9)
Intermediate	640 (76.9)
High	135 (16.2)
Hormone therapy (ADT)	
Yes	255 (41.3)
No	362 (58.7)
BED (Gy)	
<250	79 (9.5)
250–260	497 (59.7)
>260	256 (30.8)

El objetivo principal era informar sobre el control bioquímico y la supervivencia global en los 3 grupos descritos en función de la BED. En este estudio se objetivó un gran sesgo que no permitió realizar una comparación válida del control

bioquímico, ya que la mediana de seguimiento entre los 3 grupos fue muy diferente.

Como objetivo secundario se estableció analizar la toxicidad genitourinaria. En relación a la toxicidad el estudio encontró una asociación significativa entre los grupos de BED y la toxicidad genitourinaria y también entre la toxicidad aguda urinaria grado 3 y el grupo de BED > 250. (Figura 9).



**Figura 9.** Porcentaje de pacientes que experimentan toxicidad GU aguda y tardía de acuerdo con los criterios RTOG en cada grupo BED<sup>34</sup>.

Los resultados obtenidos de su experiencia a largo plazo mostraron excelentes resultados en términos de control bioquímico y supervivencia global. Pero el efecto beneficioso del aumento de la BED con los esquemas hipofraccionados en el control bioquímico (Tabla 10), está acompañado de un incremento en la toxicidad urinaria, aunque clínicamente aceptable, ya que se mantuvieron por debajo del 5%, es decir, que aquellos pacientes cuyo esquema de tratamiento se traduce en una BED más alta tienen mayor probabilidad de tener síntomas urinarios post-implante.

En resumen, el aumento de BED se correlaciona positivamente con una mejora en el control bioquímico según lo definido por el valor de PSA a 5 años < 0.2, pero al precio de un ligero aumento en la toxicidad urinaria.

El grupo Sunnybrook Odette Cancer Centre de Toronto<sup>35</sup>, publicó en 2018 un artículo de revisión donde recogen un gran número de series de centros únicos que avalan los resultados favorables de HDR-BT como boost tras EBRT.

Entre todas las series se analizan unos 6000 pacientes con diagnóstico de CP localizado de los 3 grupos de riesgo, con una mediana de seguimiento de hasta 10 años. En la tabla 11 se recogen todas las series, y se puede observar la gran heterogeneidad tanto en las dosis como en el fraccionamiento.

También se describe en esta tabla la tasa de toxicidad gastrointestinal o genitourinaria G3, siendo ésta baja con aumento del control bioquímico en los tres grupos; bajo riesgo 95%, riesgo intermedio 91% y alto riesgo 82%.

**Tabla 10.** Porcentaje de pacientes con un nivel de PSA a 5 años  $< 0 \geq 0.2$  ng/ml, y supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años (Phoenix<sup>31</sup>) según los grupos BED<sup>34</sup>.

	BED (Gy)			p
	<250	250-260	>260	
5-year PSA level				
<0.2 ng/ml	68.6%	78.7%	86.7%	0.005 <sup>a</sup>
$\geq 0.2$ ng/mL	31.4%	21.3%	13.3%	
Phoenix				
5-year BFFS	97.3%	94.3%	94.9%	0.453 <sup>b</sup>

**Tabla 11.** Fraccionamiento de dosis, toxicidad genitourinaria tardía (GU) y gastrointestinal (GI), y supervivencia libre de enfermedad bioquímica por grupos de riesgo en series de refuerzo HDR<sup>35</sup>.

Author	N	Dose (Gy)/fractions + EBRT	Median FU (yrs)	Late G3 toxicity (%)		Biochemical DFS (%)		
				GU	GI	Low	Intermediate	High
Agoston (16)	100	10/1+60/30	5.2	14	2		84	82
Aluwini (17)	264	18/3+45/25	6.25	4	1	97	-	-
Bachand (18)	153	18-20/2+44/22	3.7	-	-	-	96	-
Cury (19)	121	10/1+50/20	5.25	2	2	-	91	-
Deutsch (20)	160	21/3+50.4/28	4.4			100	98	93
Galalae (21)	122	30/2+50/25	9.8	5	3	74	64	67
Helou (22)/ Shahid (23)	60	20/2+45/25	8.3	3	0	-	93	-
	123	15/1+37.5/15	6.2	4	0		97	
Joseph (24)	95	12.5/1+37.5/15	5.4	-	-	-	82	78
Kapreallan (25)	64	18/3+45/25	8.8	1	0	-	84	80
	101	19/2+45/25	3.6			-	94	82
Khor (26)	344	19.5/3+46/23	5.1	2	0	-	84	74
Kotecha (27)	229	16.5-22.5/3+50.4/28	5.1	5	0.4	-	-	-
Lilleby (28)	275	20/2+50/25	3.7	-	-	-	100	99
Marina (29)	282	19/2+46/23	8	-	-	-	91	-
Martinez-Monge (30)	200	19/4+54/27	3.7	5	2		-	85
Neviani (31)	455	16.5-21/3+45/25	4	8	1	92	88	85
Oiarde (32)	183	19/4+54/27	8	8	2	-	-	89
	56	19/2+54/27	5	9	4	-	-	88
Pellizzon (33)	209	20/2+44/22	5.3	-		92	90	89
Phan (34)	309	15/3-26/4+36/18-50.4/28	4.9	4	0.3	98	90	78
Prada (35)	313	23/2+46/23	5.7	2	0	100	88	79-91
Savdie (36)	90	16.5/3+45/25	7.9				80	
Vigneault (37)	832	18/3-15/1+40/20-44/20	5.5	0.2	0	95	95	94
Whalley (38)	101	17/2-19.5/3+46/23	4.7	2	0	-	95	66
Yaxley (39)	507	16.5-19.5/3+46/23	10.3	14	-	-	93	74
Zwahlen (40)	196	20/4-18/3+46/23	5.5	7	0	-	83	-

**Tabla 12.** Características de los pacientes<sup>36</sup>.

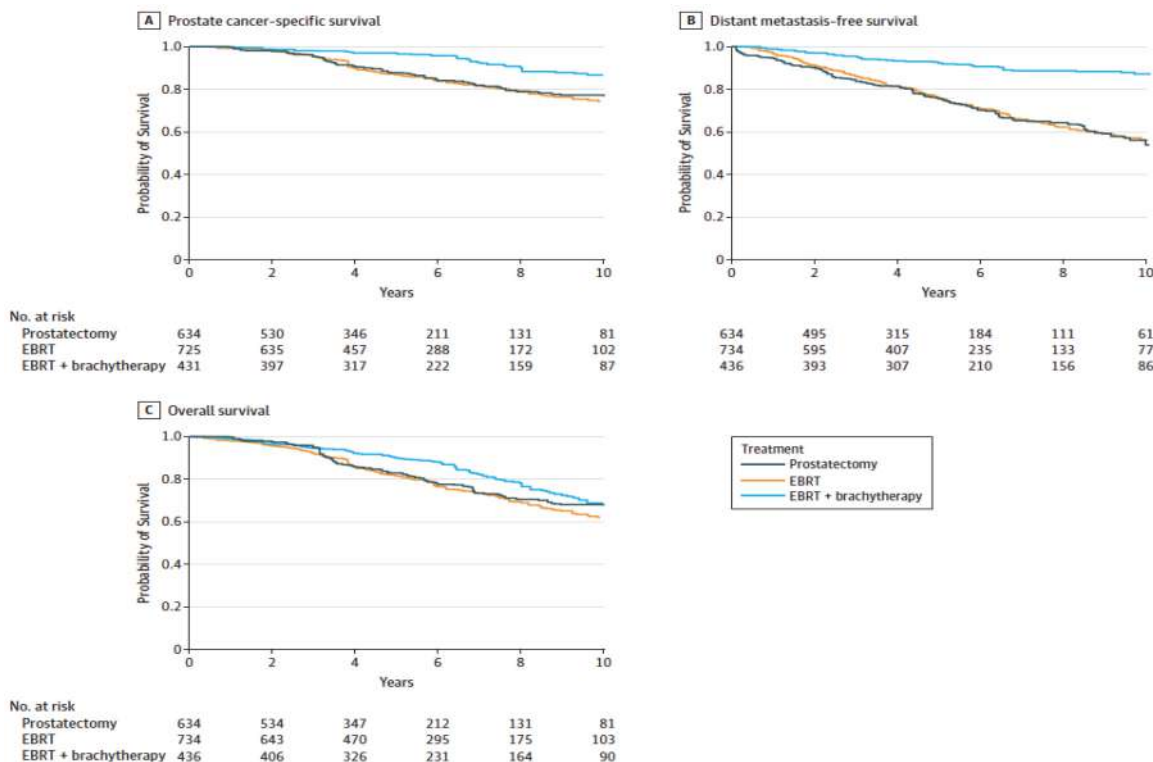
Radiotherapy patients		
Equivalent dose in 2-Gy fractions, median (range), Gy	74.3 (65-81.4)	91.5 (75.8-131.4)
Initial androgen deprivation therapy	657 (89.5)	403 (92.4)
Duration of androgen deprivation therapy, median (range), mo	21.9 (1-160)	12.0 (1-100)
Pelvic nodal irradiation	299 (40.7)	320 (73.4)
Brachytherapy type		
Low-dose rate		262 (62.0)
High-dose rate		174 (38.0)
Prostatectomy patients		
Neoadjuvant systemic therapy	120 (19)	
Adjuvant radiotherapy	56 (8.7)	
Adjuvant systemic therapy	72 (11.3)	
All patients <sup>b</sup>		
Local salvage	218 (34.1)	18 (2.5) 4 (0.1)
Systemic salvage	155 (24.1)	89 (12.1) 24 (5.5)

Dentro de esta revisión realizada por el grupo Sunnybrook Odette Cancer Centre<sup>35</sup> se mencionan dos publicaciones muy interesantes. Una de ellas es un estudio multicéntrico comparativo<sup>36</sup> que analiza pacientes con Gleason 9-10 que reciben tratamiento radical para su CP localizado ya sea mediante prostatectomía radical, EBRTs o EBRT junto a HDR-BT o LDR-BT (Tabla 12).

En este estudio los autores informan de una mejoría significativa en los resultados de supervivencia libre de metástasis en aquellos pacientes tratados con EBRT-BT (LDR o HDR) comparados con aquellos que han recibido EBRTs o se han sometido a prostatectomía radical. También observaron tasas más bajas de muerte cáncer-específicas en estos pacientes que se sometieron a tratamiento combinado (Figura 10).

En general, estos datos sugieren que el tratamiento EBRT-BT (LDR o HDR) se asocia con mejores resultados en pacientes de alto riesgo.





**Figura 10.** Curvas de supervivencia ajustadas para la supervivencia específica del cáncer de próstata, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la supervivencia general por grupo de tratamiento, ponderadas por la probabilidad inversa de tratamiento<sup>36</sup>.

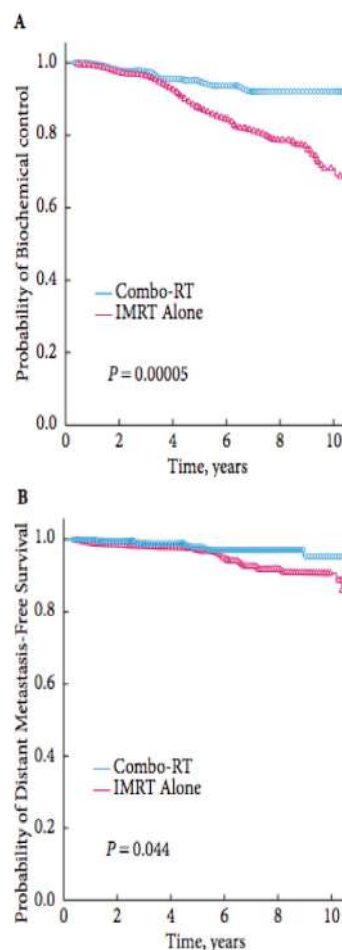
En general, estos datos sugieren que el tratamiento EBRT-BT (LDR o HDR) se asocia con mejores resultados en pacientes de alto riesgo.

La segunda publicación mencionada en el artículo del grupo Sunnybrook Odette Cancer Centre<sup>35</sup>, se presentó en la ASTRO 2013. Spratt<sup>37</sup> publicó un estudio comparativo no randomizado que comparaba tratamiento con altas dosis mediante IMRTs (86.4/1.8) vs tratamiento combinado de IMRT (50.4) con BT (HDR o LDR).

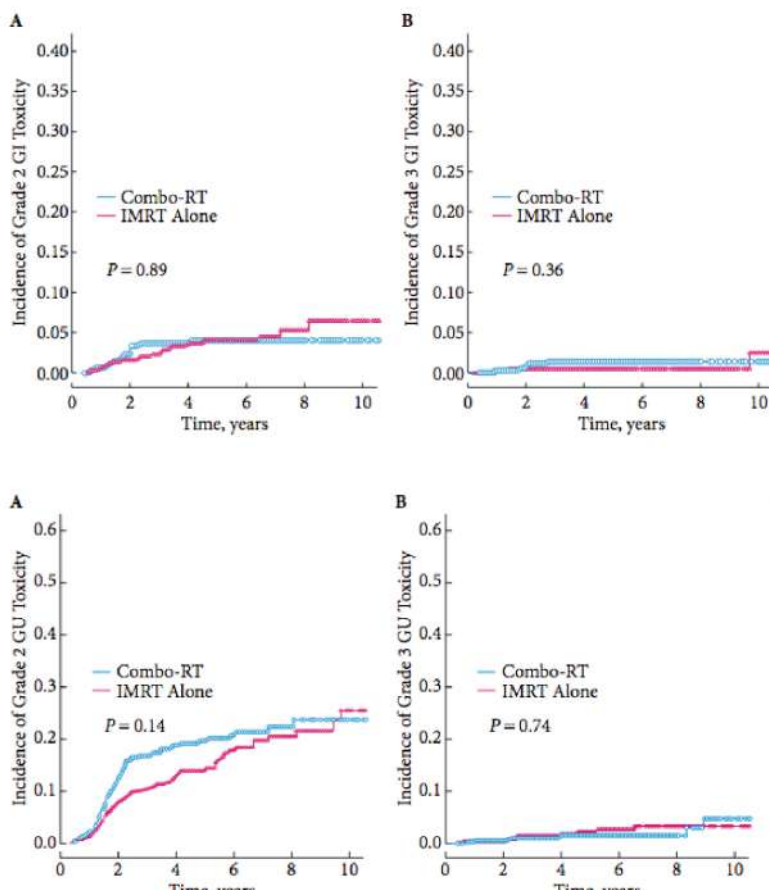
Se reclutaron 870 pacientes con diagnóstico de CP localizado sólo de riesgo intermedio con una mediana de seguimiento de 5 años y 3 meses (Tabla 13).

**Tabla 13.** Características de los pacientes<sup>37</sup>.

Characteristic	Total, N	IMRT alone	Combo-RT
Age, years			
Median (IQR)	69 (63-73)	70 (64-74)	67 (62-72)
Tumour stage, n (%)			
≤T1c, T2a	701	384 (81.7)	317 (79.3)
T2b-T2c	169	86 (18.3)	83 (20.8)
Gleason score, n (%)			
≤6	101	61 (13.0)	40 (10.0)
7	769	409 (87.0)	360 (90.0)
PSA, n (%)			
≤10 ng/mL	649	318 (67.7)	331 (82.8)
>10 ng/mL	221	152 (32.3)	69 (17.3)
ADT use, n (%)			
Yes	349	229 (48.7)	120 (30.0)
No	521	241 (51.3)	280 (70.0)
Follow-up, years			
Median (IQR)	5.3 (3.6-7.4)	5.3 (3.7-7.4)	5.3 (3.3-7.5)
Brachytherapy type, n (%)			
HDR	140		140 (35.0)
LDR	260		260 (65.0)



**Figura 11.** Curvas estimadas de tiempo-supervivencia para, A: supervivencia libre de recaída de PSA (bRFS) y B: supervivencia sin metástasis a distancia (DMFS)<sup>37</sup>.



**Figura 12.** Toxicidad gastrointestinal (GI) tardía. (A) Grado 2; (B) Grado 3 (imagen superior). Toxicidad genitourinaria tardía (GU). (A) Grado 2; (B) Grado 3 (Imagen inferior)<sup>37</sup>.

Los resultados objetivados demostraron que el tratamiento combinado EBRT+ HDR-BT, aumenta el control bioquímico y la supervivencia libre de metástasis para pacientes con

cáncer de próstata de riesgo intermedio en comparación con el tratamiento mediante IMRT a dosis altas exclusivo (Figura 11).

**Tabla 14.** Ensayos aleatorios en curso<sup>38</sup>.

	Sponsor	Trial type	n	Opened	Randomization (Treatment for single arm)	Primary endpoint
<b>Favourable risk disease</b>						
<i>Brachytherapy monotherapy</i>						
	<i>LDR vs. HDR</i>					
NCT02692105	British Columbia Cancer Agency	Phase III RCT with pilot	200 <sup>[1]</sup>	May-16	- HDR (2 fraction treatment) - LDR	36-mo EPIC urinary domain
NCT02960087 (CCTG PR19)	Canadian Cancer Trials Group	Phase II RCT	232	Nov-16	- HDR (192Ir 19 Gy/1 fraction with boost to GTV) - LDR (125I 144 Gy)	PSA <0.4 ng/ml at 48 mo
NCT02258087 (BR04M020A)	National Institute of Oncology, Hungary	RCT	100	Sep-14	- HDR (192Ir 19 Gy/1 fraction) - LDR (125I 144 Gy)	Acute and late toxicity (GPGE)
<b>Unfavorable risk disease</b>						
<i>EBRT +/- Brachytherapy</i>						
NCT02271659 (GETUGP05)	Hospices Civils de Lyon	Phase III RCT	298	Jun-13	- EBRT 46 Gy prostate/SV with 80 Gy boost - EBRT 46 Gy prostate/SV + LDR (110 Gy) or HDR (14 Gy) boost - also includes favorable intermediate risk men	5-yr bPFS
NCT02303327 (PCS VI)	Jewish General Hospital Montreal Quebec	Phase III RCT	296	Jan-15	- 68 Gy/25 fx + 28 mo ADT - 46 Gy / 23 fx + 15-Gy HDR boost + 28 mo ADT	Acute and late toxicity
<i>Brachytherapy boost LDR vs. HDR</i>						
NCT01936883 (BrachyQOL)	British Columbia Cancer Agency	RCT	200	Jan-14	46 Gy in 23 fractions followed by LDR 125I 115 Gy 192Ir 15 HDR followed by 46 Gy in 23 fractions	IPSS, IIEF, EPIC
<i>Brachytherapy +/- ADT</i>						
UMIN00003992 (SHIP 36B)	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan	Phase III	340	Apr-01	Neoadjuvant 6 mo ADT + 1125 LDR + supplemental EBRT plus or minus 24 mo adjuvant ADT	bPFS
NCT00664456 (SHIP 0804)	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan	Phase III	421	Apr-08	Neoadjuvant 3 mo ADT + 1125 LDR plus or minus 9 mo adjuvant ADT - also includes favorable intermediate risk disease	10 yr bPFS
<i>Treatment timing</i>						
NCT02618161 (THEPCA)	Southeast University Hospital Foundation NHS Trust	RCT	100	Sep-17	Randomizes sequence of EBRT and HDR: -46 Gy in 23 fractions first, then HDR -15 Gy HDR first, then EBRT	Grade 3-4 GU Toxicity
All trial "Active" per ClinicalTrials.gov on 09/21/2018						

A pesar que las toxicidades agudas genitourinarias fueron más prevalentes en el grupo combinado EBRT+HDR-BT, la incidencia de toxicidades tardías gastrointestinal y genitourinaria fue similar entre los grupos de tratamiento (Figura 12).

En este artículo a diferencia de la mayoría previamente publicados, las dosis administradas a los pacientes que recibieron tratamiento con IMRT son mayores (86.4 Gy), aunque utiliza un fraccionamiento de 1.8 Gy por sesión, no siendo un fraccionamiento habitual para el tratamiento de CP a día de hoy.

Actualmente la tendencia en la escalada de dosis no es solo en la dosis total sino también aumentar la dosis administrada por fracción.

Tras haber realizado una revisión de los principales artículos publicados en estos últimos años en relación al tratamiento combinado de EBRT con HDR-BT, se puede hacer una primera conclusión sobre la necesidad de seguir trabajando y realizando más ensayos.

En una publicación muy reciente se recogen varios ensayos aún abiertos<sup>38</sup>, en los cuales podemos objetivar diferentes "endpoints" primarios como el estudio del control bioquímico o de las diferentes toxicidades que pueden aparecer tras el tratamiento (Tabla 14).

## 2.2. Braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento exclusivo o monoterapia

Hay un interés creciente en el uso de la braquiterapia de alta tasa de dosis, como monoterapia, en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata.

### 2.2.1. ¿Qué nos dicen las guías de la práctica clínica?

Si echamos la vista unos años atrás, podemos ver qué han ido publicando las principales guías en orden cronológico.

En 2012 la American Brachytherapy Society (ABS)<sup>21</sup> publicó un consenso para la HDR en el tratamiento del CP localizado. En esta guía recomiendan HDR-BT en monoterapia en aquellos pacientes con CP localizado de bajo riesgo, pero también en aquellos de riesgo intermedio, basándose en los buenos resultados obtenidos en cuanto a control de la enfermedad y toxicidad, pero, hace mucho hincapié en

The schedules (planning aim) which have been used include:

34 Gy in 4 fractions.  
36–38 Gy in 4 fractions.  
31.5 Gy in 3 fractions.  
26 Gy in 2 fractions.

Long term outcome data are not yet available from these cohorts and it is recommended that this treatment is not undertaken outside a formal study.

**Figura 13.** Dosis y fracciones publicadas hasta el momento<sup>22</sup>.

la importancia de la experiencia en la realización de la técnica.

En 2013 la GEC/ESTRO<sup>22</sup> publicó una actualización de las recomendaciones de HDR para el CP localizado. En el apartado de la monoterapia con HDR-BT, informa de los buenos resultados obtenidos a nivel de control bioquímico manteniendo una tasa baja de toxicidad aguda, pero reconoce que existen pocas publicaciones hasta el momento, siendo necesario más estudios, por ello no recomienda esta práctica fuera de un ensayo.

Recoge las dosis y fracciones publicadas hasta el momento (Figura 13).

En la guía publicada en 2016 por la European Association of Urology (EAU)<sup>23</sup> con nuevas recomendaciones, no hace referencia la tratamiento con HDR-BT en monoterapia para el CP localizado.

En 2017 la American Urological Association/American Society for Radiation oncology/Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO)<sup>24</sup> publicó unas recomendaciones con nivel de evidencia B, sobre las indicaciones de tratamiento en pacientes con CP localizado de bajo riesgo (EBRT exclusiva o braquiterapia en monoterapia, para aquellos pacientes que eligen el tratamiento con radio-terapia) o de riesgo intermedio favorable (EBRT exclusiva, braquiterapia en monoterapia o el tratamiento combinado con ambas).

También en este año 2017 la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>25</sup> editó una actualización de las recomendaciones de la braquiterapia para pacientes con cáncer de próstata. La ASCO indica que el tratamiento en monoterapia con braquiterapia para los pacientes con CP localizado de bajo riesgo o riesgo intermedio, puede ser recomendado, pero en este caso hace referencia a la LDR-BT.

En cuanto a la HDR-BT indica que no puede realizar la recomendación.

En abril del 2019, se publicaba la versión 2.2019 del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>7</sup>. Esta guía de práctica clínica va a ofrecernos datos más concretos sobre indicaciones y dosis (Tabla 15).

Como se objetiva en la tabla la recomendación de HDR-BT como monoterapia será para aquellos pacientes con diagnóstico de CP localizado de muy bajo riesgo, bajo riesgo o riesgo intermedio. En esta publicación se recogen las dosis y fraccionamientos más usados para dar el tratamiento.

En definitiva, la técnica de HDR-BT como monoterapia para el tratamiento del CP localizado, ya se encuadra dentro del tratamiento estándar para aquellos pacientes de bajo riesgo.

### 2.2.2. ¿Qué nos dicen los artículos publicados más relevantes en relación a la HDR-BT como monoterapia?

En 2017 aparece una publicación<sup>39</sup> cuyo objetivo principal fue proporcionar una visión general de la literatura



**Tabla 15.** Indicaciones y esquemas de tratamiento para el tratamiento con radioterapia del CP localizado<sup>7</sup>. Enmarcado en el recuadro rojo, aparecen las indicaciones y dosis concretas para el tratamiento con monoterapia.

Regimen for Definitive Therapy	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
	Very Low <sup>a</sup>	Low <sup>a</sup>	Favorable or Good Prognostic <sup>b</sup> Intermediate	Unfavorable, or Poor Prognostic <sup>b</sup> Intermediate	High and Very High <sup>c</sup>	Node Positive
<b>Beam Therapies</b>						
72–80 Gy at 2 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
75.6–81.0 Gy at 1.8 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70.2 Gy at 2.7 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
70 Gy at 2.5 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
60 Gy at 3 Gy per fraction	✓	✓	✓	✓ with 4 mo ADT	✓ with 1.5–3 y ADT	✓ with ADT
51.6 Gy at 4.3 Gy per fraction	✓	✓	✓			
37 Gy at 7.4 Gy per fraction	✓	✓	✓			
40 Gy at 8 Gy per fraction	✓	✓	✓			
36.25 Gy at 7.25 Gy per fraction	✓	✓	✓			
<b>Brachytherapy Monotherapy</b>						
Iodine 125 implant at 145 Gy	✓	✓	✓			
Palladium 103 implant at 125 Gy	✓	✓	✓			
Cesium implant at 115 Gy	✓	✓	✓			
HDR 27 Gy at 13.5 Gy in 2 implants	✓	✓	✓			
HDR 38 Gy at 9.5 Gy BID in 2 implants	✓	✓	✓			
<b>Combined EBRT and Brachytherapy (EBRT 45–50.4 Gy at 1.8–2.0 Gy/tx, unless otherwise noted)</b>						
Iodine 125 implant at 110–115 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Palladium 103 implant at 90–100 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
Cesium implant at 85 Gy				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
HDR 21.5 Gy at 10.75 Gy x 2				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	
EBRT 37.5 Gy at 2.5 Gy + 12–15 Gy single HDR				✓ ± 4 mo ADT	✓ with 1–3 y ADT	

publicada en relación HDR-BT como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Dentro de este estudio se recogieron 15 artículos que comparaban los resultados de un total de 3546 pacientes con diagnóstico de CP localizado en relación al control bioquímico y toxicidad. Tras esta revisión los autores concluyen que la HDR-BT en monoterapia es segura y eficaz, con consistentes tasas de control bioquímico como tratamiento para el CP localizado de bajo riesgo, con tasas bajas de toxicidad (Tabla 16).

El grupo Sunnybrook Odette Cancer Centre de Toronto<sup>35</sup>, también publicó un artículo donde hace referencia a todas las series publicadas de HDR-BT en monoterapia para el CP localizado.

Nuevamente con esta publicación se pone en evidencia la gran variabilidad en cuanto a fraccionamiento y dosis para la administración de la HDR-BT.

Si se hace una segunda lectura de la tabla donde se recogen todas las series que se incluyen en este artículo

**Tabla 16.** Porcentaje de control bioquímico (imagen izquierda) y toxicidad GU y GI (imagen de la derecha) tras tratamiento con HDR-BT en monoterapia con diferentes esquemas<sup>39</sup>.

Reference	n	High dose rate protocol			Median follow-up (years)	Biochemical control*	BED (Gy)	EQD2 (Gy)	Toxicity			
		Cy/fraction	Fractions (implants)	Total					Genitourinary grade 2 (%)	Genitourinary grade 3 (%)	Gastrointestinal grade 2 (%)	Gastrointestinal grade 3 (%)
[7]	190	6.0 Gy	8 (1 implant)	48.0 Gy	7.6	93% IR, 81% HR at 5 years	240–270	103–116	6	2	4	2
		6.0 Gy	9 (1 implant)	54.0 Gy								
		6.5 Gy	7 (1 implant)	45.5 Gy								
[8]	448	7.0–7.25 Gy	6 (2 implants)	42–43.5 Gy	6.5	98.9% LR, 95.2% IR at 10 years	238–253	102–108	–	4.7	–	0
[9]	494	9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy	4.1	98% LR, 95% IR at 5 years	270–279	115–119	20	1	2	0
		12.0 Gy	2 (1–2 implants)	24.0 Gy		92% LR, 81% IR at 5 years						
		13.5 Gy	2 (1–2 implants)	27.0 Gy		100% LR, 79% IR at 5 years						
[50]	60	19.0 Gy	1 (1 implant)	19.0 Gy	6.0	66% LR, 63% IR at 6 years	260	111	0	0	0	0
[32]	77	15.0 Gy	3 (3 implants)	45.0 Gy	4.7	96.7% all risk groups at 5 years	495	212	25	0	0	0
[34]	51	6.5 Gy	7 (1 implant)	45.5 Gy	1.4	94% all risk groups at 17 months	243	104	QoL (PSS, FACT-P & IIEF) at baseline after 12 weeks			
[5]	197	8.5–9.0 Gy	4 (1 implant)	34–36.0 Gy	3.1	95% IR, 87% HR at 4 years	227–252	97–108	33–40*	3–16*	4–13*	0–1*
		10.5 Gy	3 (1 implant)	31.5 Gy						3–6 strictures		
		13.0 Gy	2 (1 implant)	26.0 Gy								
[53]	284	6.5 Gy	6 (2 implants)	39.0 Gy	2.7	94% IR at 5 years	208	89	1.5	0.6	0	0
[33]	718	9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy	4.4	95% LR, 93% IR, 93% HR at 5 years	279–299	119–128	15.6	9.2	0	0.7
		9.5 Gy	4 (2 implants)	38.0 Gy					16.5	4.8	1.7	0
		11.5 Gy	3 (3 implants)	34.5 Gy					17.6	3.9	3.5	0
[51]	50	12.0 Gy	2 (1 implant)	24.0 Gy					16	1	1	1
		13.5 Gy	2 (1 implant)	27.0 Gy								
[56]	79	10–11.5 Gy	3 (1 implant)	30–34.5 Gy	3.3	85.1% LR/IR at 5 years	230–299	99–128	2–6	2–4	0–3	0
[38]	298	7.0 Gy	6 (2 implants)	42.0 Gy	5.2	97% LR/IR at 5 years	238–279	102–119	10	3	1	0
		9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy								
[55]	301	7.5 Gy	6 (2 implants)	45.0 Gy	8.0	88% all risk groups at 8 years	270	117	3.2	0	1.3	1
[57]	248	7.0 Gy	6 (2 implants)	42.0 Gy	4.8	87% LR/IR at 5 years	238–279	102–119	0.5–13	0.5–3	0–1	0–0.5
		9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy		91% LR/IR at 5 years			0.5 strictures	3 strictures		
[58]	36	9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy	3.0	100% LR/IR at 3 years	279	119	25	11	6	0
[54]	65	9.5 Gy	4 (1 implant)	38.0 Gy	2.9	98% LR/IR at 3 years	279	119	3–15	0–3	0	0
[62]	170	19.0 Gy	1 (1 implant)	19.0 Gy	2.9	98% LR/IR at 3 years	279	119	31	1.7	3	0
		13.5 Gy	2 (2 implant)	27.0 Gy								



**Tabla 17.** Fraccionamiento de dosis, toxicidad genitourinaria tardía (GU) y gastrointestinal (GI), y supervivencia libre de enfermedad bioquímica (DFS) por grupos de riesgo en series de monoterapia HDR-BT<sup>35</sup>.

Author	N	Dose (Gy)/no. of fractions	Median FU (yrs)	Late Grade 3 toxicity (%)		Biochemical DFS (%)								
				GU	GI	Low	Intermediate	High						
Yoshioka (55)	190	48/8	7.6	1	1	-	93	81						
		54/9												
		45.5/7												
Hauswald (56)	448	42-43.5/6	6.5	5	0	99	95	-						
Rogers (57)	284	39/6	2.7	1	0	-	94	-						
Demanis (58)	157	42/6	5.2	3	0	97	-	-						
Patel (59)	190	43.5/6	6.2	4	0	-	90	-						
Zamboglou (60)	492	38/4	5-7.7	6	1	95	93	93						
Barkati (61)	79	30-34.5/3	3.3	9	0	85	85	-						
Strouthos (62)	450	34.5/3	4.7	1	0	96	96	92						
Kukielka (63)	77	45/3	4.7	1	0	97	97	-						
Jawad (64)	319	38/4	5.5	6	0	98	98	-						
		79							24/2	3.5	0	0	92	92
		96							27/2	2.9	8	0	100	100
Hoskin (65)	30	34/4	5	3-16	1	-	99	91						
		25							36/4	4.5				
		109							31.5/3	3				
Hoskin (66)	106	31.5/3	9	11	1	-	91	91						
		138							26/2	5.25	2	0	93	93
		50							19-20/1	4.1	2	0	94	94
Krauss (67)	63	19/1	2.9	0	0	93 (3 yrs)	-	-						
Prada (68)	60	19/1	6	0	0	66 (6 yrs)	-	-						

(Tabla 17), vemos como la tendencia o evolución en el fraccionamiento va a favor de disminuir el número de fracciones, lo que implica un menor número de implantes, con un aumento en la dosis por fracción.

Para concluir los autores informan sobre los resultados favorables de control bioquímico y toxicidad con la HDR-BT en monoterapia.

En 2017, Peter Hoskin<sup>40</sup> junto a otros autores, publican un estudio Fase II de 293 pacientes (Tabla 18), donde va a com-

parar HDR-BT en monoterapia administrado en una sola fracción de 19 ó 20 Gy (grupo A) con otros dos fraccionamientos de 2 dosis de 13 Gy (grupo B) o 3 dosis de 10.5 Gy (grupo C), en pacientes con diagnóstico de CP localizado de riesgo intermedio o alto riesgo.

Con una mediana de seguimiento de 49, 63 y 108 meses en los grupos A, B y C respectivamente, los autores objetivaron que a los 4 años de seguimiento la supervivencia libre de recaída bioquímica fue de 94% (A), 93% (B) y 91% (C) (Tabla 19).

**Tabla 18.** Características de los pacientes<sup>40</sup>.

Variable	Category	Group-A n = 49	Group-B n = 138	Group-C n = 106
Age (years)	Median	69	69	69
	Range	58-80	51-80	55-81
Follow-up (months)	Median	49	63	108
	Range	6-62	18-90	18-125
Tumour MRI stage	T <sub>1-2a</sub>	29%	28%	14%
	T <sub>2b-2c</sub>	39%	39%	46%
	≥T <sub>3</sub>	33%	33%	36%
	Not known	0	0	5%
Gleason Score	<7	10%	16%	29%
	7	71%	73%	65%
	≥8	18%	11%	6%
PSA µg/L	<10	49%	41%	40%
	10-20	37%	38%	36%
	>20	14%	21%	25%
	Risk Group	Intermediate	57%	50%
ADT %	High	43%	50%	54%
	Low	74%	76%	87%
Duration (months)	Median	6.9	6.4	6.3
	Range	1.9-60	1.3-89	1.7-41
IPSS	Mild: <8	45%	51%	52%
	Moderate: 8-19	47%	39%	34%
	Severe: 20-35	8%	4%	6%
	Not known	0	5%	8%

**Tabla 19.** Estimaciones de Kaplan-Meier del resultado del tratamiento después de HDR-BT en los diferentes grupos<sup>40</sup>.

Endpoint	Time (months)	Group-A (n = 49)	Group-B (n = 137)	Group-C (n = 106)
Freedom from biochemical relapse Log-rank p = 0.5	24	98% (47)	98% (134)	96% (101)
	48	94% (32)	93% (97)	91% (95)
	60		90% (77)	90% (94)
	72		83% (45)	86% (88)
	84		77% (15)	81% (80)
Relapse-free survival Log-rank p = 0.1	24	94% (47)	98% (134)	95% (102)
	48	88% (35)	91% (98)	90% (96)
	60		86% (79)	88% (94)
	72		76% (45)	83% (88)
	84		68% (15)	79% (80)

**Tabla 20.** Prevalencia de eventos adversos genitourinarios tardíos (GU), gastrointestinales (GI), puntuación internacional de síntomas de próstata (IPSS) y uso de catéteres<sup>40</sup>.

Group	Interval (months)	n	GU ≥ 2 %	GU 3 %	n	GI ≥ 2 %	GI 3 %	n	IPSS ≥ 8 %	IPSS ≥ 20 %	n	Catheter use %
Group A	22-26	41	2.4	0	41	0	0	42	42.9	9.5	40	5
	47-52	38	2.6	2.6	38	0	0	35	25.7	5.7	24	4.2
	59-67	5	0	0	5	0	0	5	60	20	2	0
Group B	22-26	127	2.4	0.8	128	0	0	125	24	4.8	129	1.6
	47-52	98	2.0	1.0	98	0	0	98	24.5	3.1	93	1.1
	59-67	91	0	0	91	0	0	90	30	4.4	80	0
	68-76	57	0	0	58	3.5	0	57	35.1	8.8	48	0
	77-90	27	0	0	27	0	0	26	30.8	3.9	16	6.3
Group C	22-26	95	11.6	2.1	95	1.1	0	91	29.7	6.6	95	3.2
	47-52	90	2.2	1.1	91	0	0	88	21.6	5.7	91	1.1
	59-67	91	4.4	2.2	91	1.1	0	87	27.6	1.2	94	3.2
	68-76	94	2.1	1.1	95	0	0	94	28.7	4.3	95	2.1
	77-90	95	1.1	1.1	96	2.1	0	91	29.7	4.4	96	3.1

En cuanto a la toxicidad genitourinaria grado 3, los resultados alcanzados fueron 2% (A y B) y 11% (C). En relación a la toxicidad gastrointestinal grado 3 fue 0% (A y B) y 1% (C). No se describió ningún caso de toxicidad genitourinaria ni gastrointestinal grado 4 (Tabla 20).

Como conclusión en el artículo informan que una única dosis de 19 ó 20 Gy consigue resultados similares en control bioquímico y toxicidad al compararlo con 2 ó 3 fracciones.

También indican que una dosis única de 19-20 Gy logra buenos niveles de control bioquímico de la enfermedad sin sugerir un exceso de morbilidad tardía en comparación con la hipofraccionamiento moderado. Sin embargo, se requie-

re un seguimiento a más largo plazo y los estudios adicionales deberían ayudar a dilucidar el verdadero beneficio de la braquiterapia de alta tasa de dosis con hipofraccionamientos extremos o ultra fraccionada.

El 2019 se publicó un ensayo prospectivo<sup>41</sup> donde se analizan los resultados de pacientes con diagnóstico de CP localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio, tratados con una única dosis de 19 Gy de HDR-BT, en relación a toxicidad y eficacia.

Se recogieron un total de 68 pacientes (Tabla 21), con una mediana de seguimiento de 3.9 años.

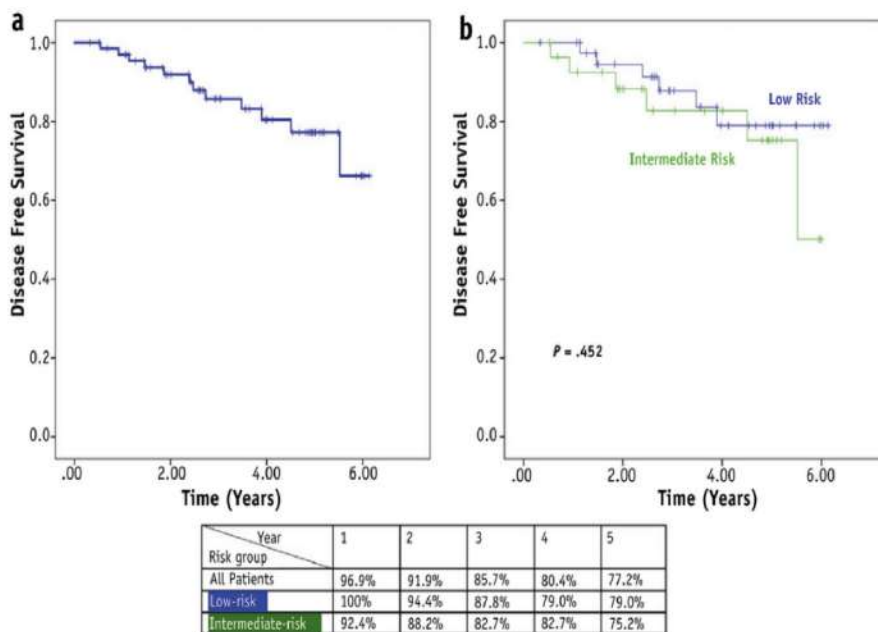
En una primera publicación previa a esta definitiva, los autores informaron de datos favorables en relación a control bioquímico y toxicidad, pero en la publicación de 2019 con resultados a 5 años se pudo objetivar un menor control bioquímico, es decir, se objetivo un control subóptimo de la enfermedad.

Las estimaciones de la supervivencia libre de enfermedad a los 3, 4 y 5 años fueron 85.7% (IC 95%, 76.5% -95.9%), 80.4% (IC 95%, 69.2% -91.6%) y 77.2% (IC 95%, 64.7% -89.7%). No hubo diferencias entre los pacientes de bajo riesgo (79.0% a los 5 años) y los de riesgo intermedio (75.2% a los 5 años), pero el estudio no fue capaz de detectar una diferencia entre estas poblaciones de pacientes (Figura 14).

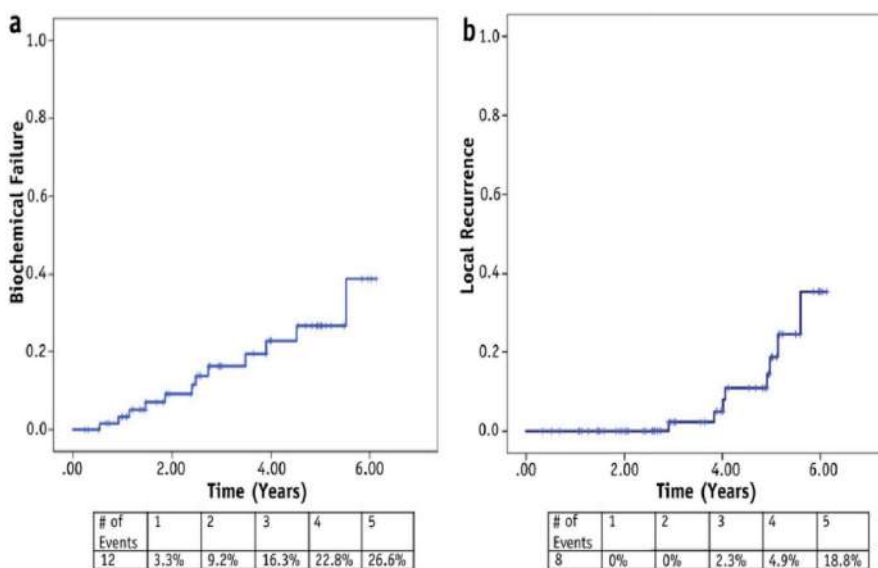
Como se muestra en la figura 15, la mayoría de los fallos bioquímicos correspondieron a eventos de recurrencia local. La incidencia estimada de fallo bioquímico y recurrencia local a los 5 años fue 26.6% (mediana, 3.1 años) y 18.8% (mediana, 4.0 años), respectivamente, siendo éste un porcentaje de fallo local mas alto de lo esperado, pero con tasas bajas de toxicidad.

**Tabla 21.** Características de los pacientes.

Characteristic	Distribution (N = 68)
Age at enrollment, y (mean, median, range)	61.1, 62, 43-73
Follow-up, y (mean, median, range)	3.65, 3.93, 0.33-6.13
NCCN group, n (%)	
Low risk	40 (58.8)
Intermediate risk	28 (41.2)
Clinical stage, n (%)	
T1a-T1c	63 (92.6)
T2a-T2b	5 (7.4)
Gleason/ISUP group, n (%)	
6/Group 1	43 (63.2)
7/Group 2	25 (36.8)
Pretreatment PSA, ng/mL (mean, median, range)	5.04, 4.4, 1.3-12.9
Pretreatment PSA, n (%)	
<4 ng/mL	28 (41.2)
4-9.9 ng/mL	36 (52.9)
10-20 ng/mL	4 (5.9)



**Figura 14.** Estimación de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (DFS). (a) SLE para todos los pacientes, con SLE estimado a 5 años de 76.8%. (b) La DFS para pacientes de riesgo bajo e intermedio no fue estadísticamente significativa mediante la prueba de log-rank<sup>41</sup>.



**Figura 15.** Estimación de Kaplan-Meier de fallo bioquímico acumulativo y recurrencia local. (a) El fallo bioquímico y (b) la recurrencia local estuvieron altamente correlacionadas durante todo el período de seguimiento<sup>41</sup>.

Por lo que concluyeron que, con un seguimiento prolongado, las tasas de toxicidad después de la braquiterapia HDR de 19 Gy de fracción única siguen siendo bajas. Sin embargo, las tasas de fallo bioquímico y local más altas de lo esperado, generan inquietudes con respecto a la idoneidad de esta dosis. Se justifica una investigación adicional para definir la dosis óptima de braquiterapia HDR de fracción única, y que el tratamiento de fracción única actualmente no debe ofrecerse fuera del contexto de un ensayo clínico.

Ya en 2016 el Dr. Prada<sup>42</sup> junto a su equipo publicó los resultados de un estudio prospectivo donde analizó el resultado en relación a control bioquímico y toxicidad tras haber recibido tratamiento con HDR-BT en monoterapia administrada en una sola fracción de 19 Gy con un único implante.

En el estudio se incluyeron 60 pacientes (reclutados de 2008 a 2010) con diagnóstico de CP localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio con una mediana con una mediana de seguimiento de 72 meses (Tabla 22).

En lo referente a la toxicidad informan de bajas tasas ya que, no se observó toxicidad aguda de grado 2 o más en ningún paciente. No se ha observado toxicidad crónica, como incontinencia, retención urinaria tardía, estrechamiento uretral, sangrado rectal, úlcera anal y / o fístula rectouretral después del tratamiento. Así como, de buena tolerancia al tratamiento sin producirse complicaciones intraoperatorias o perioperatorias. Para disminuir la dosis en recto, utilizan una inyección de ácido hialurónico transperineal en la grasa peri-rectal para desplazar la pa-

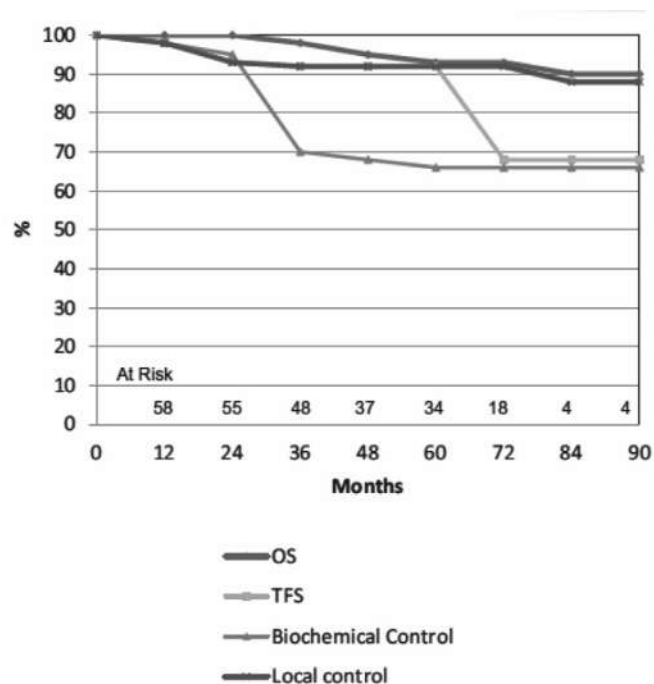
**Tabla 22.** Características de los pacientes.<sup>42</sup>

Characteristics	N <sup>o</sup> Patients (%)
Stage:	
T1c	33 (55%)
T2a	25 (42%)
T2c	2 (3%)
Gleason score:	
≤6	55 (92%)
=7	5 (8%)
Pretreatment PSA (ng/ml)	
≤10	49 (84%)
10.1–20	11 (18%)
Mean: 8/median 7 (4.40–15)	
Adjuvant hormonal ablation	
Yes	20 (33%)
No	40 (67%)
Age at diagnosis (year)	
<60	1 (2%)
60–69	22 (36%)
≥70	37 (62%)
Risk group	
Low risk	44 (73%)
Intermediate Risk	16 (27%)

Gland Vol. Implant (cc): Mean: 38/median 38 (16–73).

red rectal lejos de las fuentes de radiación para disminuir la toxicidad rectal.

Pero al analizar los resultados de control bioquímico objetivaron un porcentaje a 6 años más bajo de lo esperado (Figura 16). La supervivencia global (OS) y el fracaso en la supervivencia libre de tumor (TFS) según las estimaciones de Kaplan-Meier fue del 90% (± 5%) y del 88% (± 5%) respectivamente a los 6 años. El control bioquímico actuarial fue del 66% (± 6%) a los 6 años.



**Figura 16.** Análisis de los 60 pacientes para la supervivencia general, la supervivencia libre de tumor y el control bioquímico y el control local<sup>42</sup>.

Tras esto el estudio concluye afirmando que este protocolo es factible y se tolera muy bien con ventajas de HDR-BT en comparación con LDR-BT como monoterapia utilizando el

esquema de fraccionamiento de 4 fracciones administradas 2 veces al día durante 2 días.

La monoterapia con HDR-BT en una fracción de 19 Gy resultó en una baja morbilidad genitourinaria y sin toxicidad gastrointestinal, pero las tasas de control bioquímico son más bajas en comparación con la braquiterapia LDR. Creemos que dosis más altas podrían proporcionar incluso más beneficios bioquímicos sin más toxicidad.

Con ese resultado de tasas más bajas de lo esperado en relación al control bioquímico, en mayo de 2011, el mismo grupo de investigadores<sup>43</sup>, empezaron a tratar a los pacientes con HDR-BT en monoterapia con un único implante con una única dosis de 20.5 Gy. En 2018 publicaron los resultados a 6 años de control bioquímico y toxicidad.

En este estudio se incluyeron 60 pacientes diagnosticados de CP localizado de bajo riesgo o riesgo intermedio, con una mediana de seguimiento de 51 meses (Tabla 23).

**Tabla 23.** Características de los pacientes.<sup>43</sup>

Characteristics	No of Patients (%)
Stage	
≤ T2a	54 (90%)
> T2a	6 (10%)
Gleason score	
≤ 6	38 (63%)
= 7	22 (37%)
3 + 4	20 (91%)
4 + 3	2 (9%)
Pretreatment PSA (ng/mL)	
≤ 10	41 (68%)
> 10	19 (32%)
Hormonal ablation	
Yes	26 (43%)
No	34 (57%)
Age at diagnosis (years)	
< 60	4 (7%)
60–69	21 (35%)
≥ 70	35 (58%)
Risk group	
Low risk	22 (37%)
Intermediate risk	34 (57%)

Gland Vol. Implant (cc): Mean: 38/Median 38 (16–73).

Al analizar los resultados obtenidos informaron que en su experiencia, una sola fracción de braquiterapia HDR de 20.5 Gy es bien tolerada. No se produjeron complicaciones intraoperatorias o perioperatorias. Se produjo toxicidad genitourinaria aguda de grado 1 en el 36% de los pacientes, no se observó grado 2 o más, solo 1 paciente requirió el uso de un catéter durante 7 días en el postoperatorio inmediato. No se observó toxicidad gastrointestinal. No se observó toxicidad crónica después del tratamiento (Tabla 24).

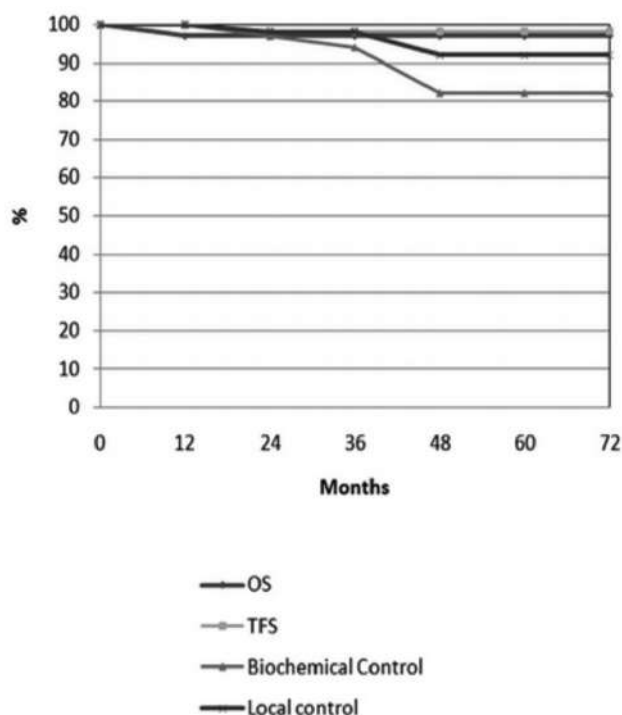
La morbilidad fue prácticamente la misma que la obtenida con 19 Gy en el artículo publicado anteriormente, pero el control bioquímico fue mejor, 82% (3%) a los 6 años (Figura 17).

Como conclusión, los autores indicaron que en su experiencia, una dosis única de 20.5 Gy resultó en una baja



**Tabla 24.** Porcentaje de toxicidad GU y GI<sup>43</sup>. Tabla elaborada por la autora.

Toxicidad Aguda GU G1 (1ª semana- 3 meses)	
Disuria	68% - 8%
Sd. Obstructivo	83% - 33%
Urgencia urinaria	32% - 28%
Toxicidad Tardía GU G1 > 6 meses	
Disuria	3%
Sd. Obstructivo	30%
Frecuencia urinaria	17%
Incontinencia Urinaria	
	0%
RAO (1ª semana)	
	2%
Toxicidad Aguda GI G1 (1ª semana- 3 meses)	
Mucositis rectal	17% - 12%
Toxicidad Tardía GI G1 (> 6 meses)	
	0%
Preservación Función Sexual	
	80%



**Figura 17.** Análisis de los 60 pacientes para la supervivencia general, supervivencia libre de tumor, control bioquímico y control local<sup>43</sup>.

morbilidad genitourinaria y sin toxicidad gastrointestinal, logrando buenos niveles de control bioquímico de la enfermedad.

Este protocolo es factible y muy bien tolerado con ventajas en comparación con otros tratamientos. Sin embargo, se requiere un seguimiento a más largo plazo para dilucidar el verdadero beneficio y los resultados.

Un estudio prospectivo<sup>44</sup> publicado recientemente, analiza la toxicidad con un esquema de HDR-BT en monoterapia

**Tabla 25.** Características de los pacientes<sup>44</sup>.

Characteristic	No of patients (%)
Median age in years (range)	66 (45-84)
<b>Gleason</b>	
<7	100 (84)
7	19 (16)
<b>T stage</b>	
T1c	76 (64)
T2a	30 (25)
T2b	3 (3)
T2c	10 (8)
<b>PSA (ng/mL)</b>	
<10	96 (81)
10-19	23 (19)
<b>Risk</b>	
Low	84 (71)
Intermediate	35 (29)
<b>Androgen deprivation</b>	
No	80 (67)
Yes	39 (23)

con 2 fracciones de 13.5 Gy en un solo implante, separadas por 6 horas (administradas en el mismo día).

En el estudio se incluyeron 119 pacientes (tabla --) con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo (71%) o intermedio y fueron tratados prospectivamente en un solo implante con HDR-BT mediante fracciones de 13.5 Gy x 2 en un día. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4,4 años.

Los resultados de este estudio informaron que las tasas de control bioquímico, supervivencia general y supervivencia libre de metástasis para todos los pacientes fueron del 96%, 98% y 98%, respectivamente.

La incidencia acumulada de toxicidad aguda genitourinaria (GU) de grado 2 y 3 fue de 9% y 2%, respectivamente. Las incidencias correspondientes de toxicidad tardía GU fueron 18% y 1%. No se detectó toxicidad grado 4 de ningún tipo. El análisis multivariante mostró que tener un "International Prostate Symptom Score" más alto (IPSS; P = 0.041) o un V200 más alto (P = 0.013) se asoció con un mayor riesgo de experimentar cualquier grado de toxicidad aguda por GU. Además, los pacientes que tenían un IPSS más alto (P = 0.019) o un V150 más alto (P = 0.033) se asociaron con mayor grado > 1 de toxicidad aguda GU (Tabla 26).

Los autores acaban concluyendo que a pesar de que los resultados son muy alentadores en HDR-BT, esta modalidad de tratamiento todavía no está tan extendida como la EBRT. La capacitación de médicos, físicos y enfermeras podría cambiar esto. Este estudio tiene algunas limitaciones que deben señalarse. La heterogeneidad de la selección de pacientes y el uso de ADT constituyen la principal debilidad de este estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta el número de pacientes tratados y la duración del seguimiento del estudio, la tasa extremadamente alta de control de la enfermedad y las bajas tasas de toxicidad obtenidas, independientemente de las limitaciones men-

**Tabla 26.** Complicaciones genitourinarias agudas y tardías para todos los pacientes<sup>44</sup>.

Toxicity	Grade		
	1	2	3
<b>Acute genitourinary</b>			
Dysuria	4 (3)	8 (7)	1 (1)
Frequency/urgency	8 (7)	4 (3)	1 (1)
Retention	2 (2)	1 (1)	0
Incontinence	0	1 (1)	0
Hematuria	0	0	0
Urethral stricture	0	0	0
Acute erectile dysfunction	2 (2)	1 (1)	0
Total	12* (10)	11* (9)	2 (2)
<b>Late genitourinary</b>			
Dysuria	5 (4)	10	0
Frequency/urgency	4 (3)	3	0
Retention	0	0	0
Incontinence	5 (4)	2	0
Hematuria	0	0	0
Urethral stricture	1 (1)	1	1 (1)
Late erectile dysfunction	12 (10)	7 (6)	0
Total	18* (15)	22* (18)	1 (1)

cionadas anteriormente, nos llevan a sugerir que esto de 2 fracciones de HDR-BT es un tratamiento aceptable.

Las tendencias recientes se están moviendo hacia programas de dosis más fraccionados y tiempos de tratamiento más cortos, lo que hace que las HDR-BT de fracción única y 2 fracciones sean alternativas muy atractivas. En nuestro estudio, las 2 fracciones se administraron con un solo implante y en un solo día, lo que hace que este programa de

tratamiento sea logísticamente atractivo y muy eficiente. Los resultados presentados en este estudio demuestran que HDR-BT 27 Gy en dos fracciones puede administrarse con excelentes tasas de control bioquímico y bajas tasas de toxicidad.

También en 2017 se publicó otro estudio fase II randomizado<sup>45</sup> con el propósito de determinar la toxicidad y el efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud, (HR-

**Tabla 27.** Características de los pacientes de los dos grupos<sup>45</sup>.

	19 Gy × 1 (n = 87)	13.5 Gy × 2 (n = 83)
<b>Age (years)</b>		
Mean ± SD	64.5 ± 6.8	65.1 ± 6.8
Median (Q1, Q3)	65 (59, 70)	65 (60, 70)
Range	46, 80	49, 80
<b>Clinical stage</b>		
T1c	67 (77.0%)	63 (75.9%)
T2a	20 (23.0%)	20 (24.1%)
<b>PSA at baseline (ng/ml)</b>		
Mean ± SD	6.73 ± 2.87	6.86 ± 3.14
Median (Q1, Q3)	6.43 (4.71, 8.90)	6.27 (4.64, 8.68)
<b>Gleason score categories</b>		
3 + 3	28 (32.2%)	19 (22.9%)
3 + 4	45 (51.7%)	57 (68.7%)
4 + 3	14 (16.1%)	7 (8.4%)
<b>NCCN Risk Group</b>		
Intermediate risk	64 (73.6%)	67 (80.7%)
Low risk	23 (26.4%)	16 (19.3%)
<b>Perineural invasion</b>		
No	65 (75.6%)	60 (73.2%)
Yes	21 (24.4%)	22 (26.8%)
<b>History of diabetes</b>		
No	74 (85.1%)	72 (86.8%)
Yes	13 (14.9%)	11 (13.2%)
<b>History of hypertension</b>		
No	47 (54.0%)	43 (51.8%)
Yes	40 (46.0%)	40 (48.2%)
<b>Receiving 5 alpha-reductase inhibitors</b>		
No	77 (88.5%)	76 (91.6%)
Yes	10 (11.5%)	7 (8.4%)
<b>Prostate volume at baseline (cc)</b>		
Mean ± SD	34.6 ± 10.0	35.7 ± 10.5
Median (Q1, Q3)	35 (27, 41)	35 (27, 40)
Range	13, 56	18, 62

QoL) tras la administración de una sola fracción de 19 Gy o 13.5 Gy x 2 fracciones con HDR-BT como monoterapia en pacientes con CP localizado de riesgo bajo e intermedio.

En este estudio fueron incluidos 180 pacientes con diagnóstico de CP localizado de riesgo intermedio y bajo riesgo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una sesión de 19 Gy o 2 sesiones de 13,5 Gy (total 27 Gy), administrándose una fracción por implante separados por una semana. La mediana de seguimiento fue de 20 meses (Tabla 27).

En relación a los resultados del estudio se objetivó que la toxicidad urinaria grado 2 ocurrió en el 51% en los primeros 3 meses y en el 31% a partir de entonces sin diferencias significativas entre los brazos de tratamiento. Diez pacientes (6%) desarrollaron retención urinaria en la fase aguda, aunque solo 4 (2,4%) requirieron una sonda vesical durante más de 48 h. Se produjo un grado 3 de toxicidad urinaria aguda (63 meses) y tardía (> 3 meses). No más del 1% tenía ninguna toxicidad gastrointestinal grado 2. El brazo de 2 fracciones tuvo una mayor incidencia de disfunción eréctil grado 2 (29% frente a 11.5%, p = 0.0249) y puntuaciones IPSS más altas durante el primer año. Las puntuaciones urinarias medias de "Expanded Prostate Index Composite" (EPIC) a los 12 meses disminuyeron en 4.0 y 4.6, y las puntuaciones sexuales disminuyeron en 8 y 15.9 (p = 0.035) en los brazos individuales y de 2 fracciones, respectivamente. No se produjeron cambios en los dominios intestinales u hormonales (Figura 18).

Tras los resultados los autores concluyeron que los esquemas de monoterapia con HDR hipofraccionada son bien tolerados de forma aguda. Los datos del estudio aún no son lo suficientemente maduros para informar sobre los resultados de eficacia. Si bien la HDR de fracción única es una opción atractiva para los pacientes, se requieren más datos sobre la eficacia y la toxicidad tardía antes de que pueda considerarse una opción de tratamiento estándar.

Tanto 13.5 Gy x 2 fracciones como 19 Gy en 1 fracción, se tolera bien durante los primeros dos años. El régimen de fracción única se asocia con menos síntomas urinarios y una menor incidencia de disfunción eréctil.

En 2018 aparece otro estudio fase II<sup>46</sup> con la intención de evaluar la seguridad, la tolerancia y el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de la braquiterapia de alta tasa de dosis en fracción única de 19 Gy en el cáncer de próstata.

En este estudio se incluyeron a 43 pacientes con diagnóstico de CP localizado de bajo riesgo o riesgo intermedio. La mediana de seguimiento fue de 24 meses en el momento de la publicación (Tabla 28).

Tabla 28. Características de los pacientes<sup>46</sup>.

Characteristics	Category	N	Percentage (%)
Clinical stage	T1c	31	72.1
	T2a	10	23.2
	Ts	2	4.7
Gleason score	6(3+3)	25	58.1
	7(3+4)	17	39.5
	7(4+3)	1	2.4
Risk group	Low-risk	25	56.8
	Intermediate-risk	18	43.2
		Median	Range
Age (years)		71	55-78
PSA (ng/mL)		7	4.2-17.8
IPS score		5	0-14

Los resultados del estudio con una mediana de seguimiento de 20 meses (rango 4-26 meses), informaron que

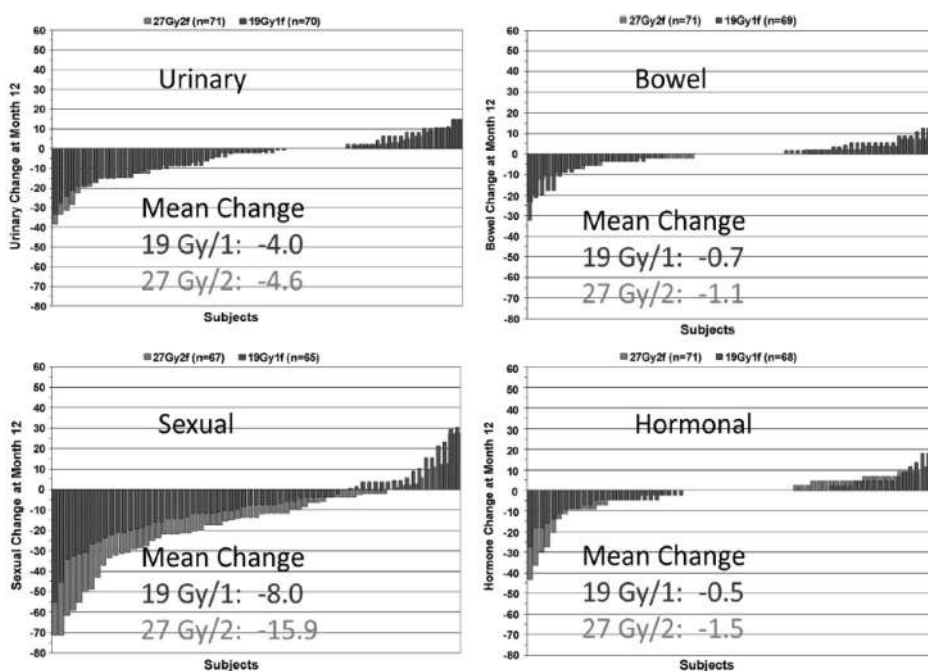
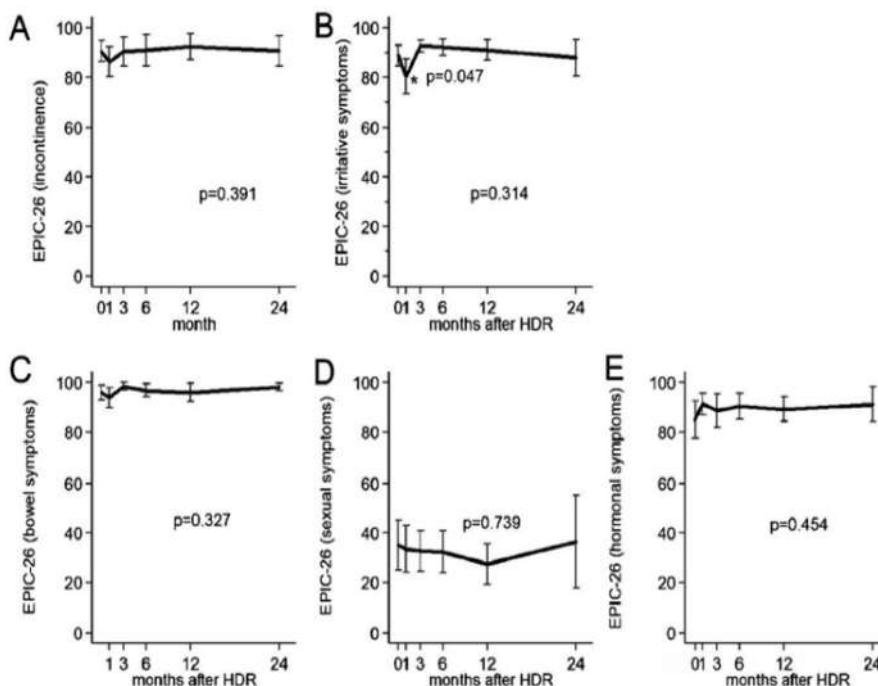


Figura 18. Gráfico de cambios en cascada en las puntuaciones del dominio EPIC en relación con la línea de base a los 12 meses<sup>45</sup>.



**Figura 19.** La calidad de vida relacionada con la salud se registró utilizando el cuestionario “Expanded Prostate Cancer Index Composite” (EPIC). Dominios EPIC: (A) Dominio de incontinencia urinaria; (B) dominio urinario irritante / obstructivo; (C) dominio intestinal; (D) dominio sexual; (E) dominio hormonal<sup>46</sup>.

la tolerancia a la fracción única HDR-BT fue excelente. Ninguno de los pacientes desarrolló retención urinaria aguda, todos los pacientes después de 3 meses de seguimiento volvieron al nivel de IPSS previo al tratamiento.

La máxima toxicidad aguda y tardía informada fue de grado 2. En general, la toxicidad aguda grado 2 genitourinaria ocurrió en 4 pacientes (9%) y ninguno presentó toxicidad gastrointestinal aguda. La toxicidad aguda GU grado 2 observada fue: disuria (2 pacientes), urgencia (1 paciente) y nicturia (1 paciente). Del mismo modo, cuatro pacientes (9%) presentaron toxicidad tardía grado 2 GU: disuria (2 pacientes) y nicturia (2 pacientes). Ninguno ha presentado estenosis uretral. Toda la toxicidad se resolvió por completo y no se informó toxicidad grado 3.

En términos de HRQoL, hubo una disminución estadísticamente significativa en el dominio irritante/obstrutivo urinario EPIC entre el mes 1 y el mes 3 ( $p = 0.047$ ), que regresó a la línea base en el mes 6. Los pacientes calificaron su satisfacción a los 6 meses como “muy satisfecho” (23%) o “extremadamente satisfecho” (77%) (Figura 19).

Definitivamente los autores concluyeron que la HDR-BT en monoterapia administrada en una sola fracción de 19 Gy demuestra excelentes resultados en términos de toxicidad, tolerancia, seguridad, satisfacción del paciente e impacto en la HRQoL. Se necesita un seguimiento más prolongado para confirmar la eficacia de esta estrategia.

Como ya se vio en la parte de HDR-BT como boost asociado a EBRT, también existen varios ensayos abiertos para la HDR-BT en monoterapia (Tabla 29). En estos estudios el “endpoint” principalmente busca valorar las tasas de toxicidad tras la administración de la BT comparando HDR-BT vs LDR-BT.

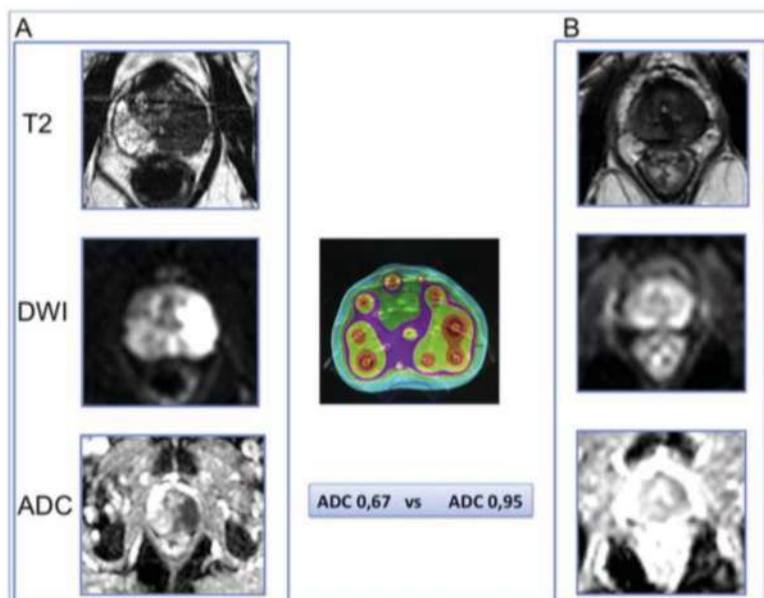
### 2.3. Nuevos enfoques en HDR-BT

Como se mencionaba en la introducción del libro, una de las principales ventajas de la HDR-BT y de la braquiterapia en general es la alta conformabilidad de la zona a tratar y la posibilidad de administrar un alta dosis en una zona muy concreta del órgano, sin aumentar la dosis re-

**Tabla 29.** Ensayos aleatorios en curso<sup>38</sup>.

Sponsor	Trial type	n	Opened	Randomization (Treatment for single arm)	Primary endpoint	
<u>Favorable risk disease</u>						
<u>Brachytherapy monotherapy</u>						
<u>LDR vs. HDR</u>						
NCT02692105	British Columbia Cancer Agency	Phase III RCT with pilot	200 <sup>(1)</sup>	May-16	- HDR (2 fraction treatment) - LDR	36-mo EPIC urinary domain
NCT02960087 (CCTG PR 19)	Canadian Cancer Trials Group	Phase II RCT	232	Nov-16	- HDR (192IR 19 Gy/1 fraction with boost to GTV) - LDR (125I 144 Gy)	PSA <0.4 ng/ml at 48 mo
NCT02258087 (PROMOBRA)	National Institute of Oncology, Hungary	RCT	100	Sep-14	- HDR (192IR 19 Gy/1 fraction) - LDR (125I 145 Gy)	Acute and late toxicity (CTCAE)





**Figura 20.** Comparación entre pretratamiento (A) y postratamiento RM multiparamétrica (B)<sup>47</sup>. En dos pacientes, aunque la lesión dominante no era identificable en las imágenes ponderadas en T2, se mantuvo cierta restricción de difusión en la vecindad del DIL (valores de ADC de 0,67  $10^3$  s / mm<sup>2</sup> pretratamiento y 0,95  $10^3$  s / mm<sup>2</sup> post tratamiento).

cibida en el resto del órgano o los órganos de riesgo que se encuentren próximos. En relación a la HDR-BT la tendencia hacia la cual caminan los estudios se basa en estos principios.

En 2016, un grupo español publicó un ensayo fase II<sup>47</sup>, para demostrar la viabilidad, seguridad y efectividad de la escalada de dosis en lesiones intraprostáticas con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR-BT) mediante la fusión de la ecografía transrectal (TRUS) y la resonancia magnética (RMI).

El hecho de que el aumento de la dosis aumenta el control local y disminuye el fracaso bioquímico en pacientes con cáncer de próstata localizado está bien establecido<sup>48,49,50,51,52</sup>.

Sin embargo, incluso con los últimos avances tecnológicos en la imagen-guiada, la escalada de dosis a toda la próstata está limitada por la tolerancia de los tejidos sanos. Los estudios observacionales han demostrado que la recurrencia local del cáncer de próstata después de la radioterapia de haz externo convencional ocurre con mayor frecuencia en las regiones con la mayor carga tumoral. La escalada selectiva de dosis a la lesión intraprostática dominante (DIL), por lo tanto, puede ser una buena estrategia para aumentar aún más el control local<sup>53,54,55</sup> sin el precio de una toxicidad inaceptable. Además, ya es conocido que, los estudios radiobiológicos sugieren que la proporción alfa-beta del cáncer de próstata puede ser tan baja como 1.5 Gy, lo que respalda el concepto de aumentar la dosis biológicamente efectiva a través de la hipofraccionamiento<sup>56</sup>.

**Tabla 30.** Características de los pacientes<sup>47</sup>.

Characteristics	Category	N	Percentage (%)
Clinical stage	T1c	10	67
	T2a	4	27
	T2b	1	6
MRI stage	T2b	4	27
	T2c	5	33
	T3a	6	40
Gleason score	6 (3+3)	2	12
	7 (3+4)	5	33
	7 (4+3)	3	20
	8 (4+4)	2	13
	9 (4+5)	3	20
		Median	Range
Age (years)		71	61-79
PSA (ng/mL)		9	5.1-40
IPS score		6	2-15

MRI: Magnetic Resonance Imaging; PSA: Prostate Specific Antigen; IPS: International Prostatic Symptoms.

En este estudio participaron 15 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio-alto y nódulo intraprostático dominante visible en MR multiparamétrica (mpMRI). El tratamiento consistió en HDR-BT, tras fusionar las imágenes de MRI-TRUS (1 fracción de 1500 cGy) y EBRT hipofraccionada (3750 cGy en 15 fracciones). Se administró una dosis de 1875 Gy al menos al 98% del volumen DIL (Tabla 30).

Los resultados del estudio objetivaron que, la escalada de dosis a DIL fue factible en 14/15 pacientes (93%) sin violar las restricciones dosimétricas y 1 paciente presentó una desviación mínima de las restricciones dosimétricas.

Con una mediana de seguimiento de 18 meses (17-24), ninguno de los pacientes desarrolló retención urinaria aguda o toxicidad de grado P3.

Además del seguimiento estándar de PSA, la respuesta se evaluó mediante mpMRI a los 12 meses. Todos los pacientes presentaron respuestas morfológicas adecuadas en secuencias anatómicas y funcionales (Figura 20).

**Tabla 31.** Características de los pacientes<sup>57</sup>.

Patient characteristics	(n = 19)
Age (years)	
Mean (SD)	64.5 (7.3)
Followup (months)	
Median (range)	62 (23–71)
Prostate volume	
Median (range)	56 (37–99)
Pre-Tx PSA (ng/mL)	
Mean (SD)	5.4 (2.7)
Gleason score (n)	
3 + 4	9
4 + 3	10
Positive biopsy cores (%)	
Median (range)	33.3 (16.7–100)
Stage (n)	
T1c	11
T2a	5
T2b	2
T2c	1
FIR (n)	6
UIR (n)	13

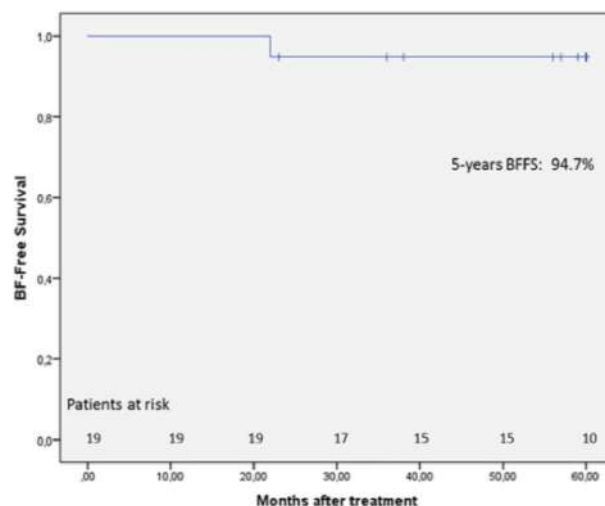
FIR = favorable intermediate risk; UIR = unfavorable intermediate risk; Pre-Tx = pretreatment; SD = standard deviation.

Por lo que los autores concluyeron que la braquiterapia HDR con la fusión de la ecografía transrectal y resonancia magnética para guiar imágenes es una técnica adecuada para la escalada parcial de la dosis de próstata. Los perfiles de tolerancia y toxicidad son excelentes y los resultados son alentadores en términos de respuesta bioquímica, morfológica y funcional.

También en 2016, Eric Vigneault<sup>57</sup> junto a otros autores publicaron un estudio prospectivo, donde evaluaban los resultados a largo plazo del aumento de dosis mediante braquiterapia de alta tasa de dosis guiada por imagen (HDR-BT) para la lesión intraprostática dominante (DIL) mediante resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI), incluida la espectroscopia (MRI / espectroscopia de resonancia magnética [MRS]).

En este estudio 20 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio se sometieron al protocolo de resonancia magnética / resonancia magnética multiparamétrica antes del tratamiento. Todos los pacientes fueron tratados con una dosis de EBRT de 40 Gy, combinada con un Boost de braquiterapia HDR de 15 Gy. Al mismo tiempo, el DIL recibió una dosis de 18 Gy (tabla --).

Los resultados publicados con una mediana de seguimiento de 62 meses (rango, 23-71 meses). Seis pacientes (31%) fueron clasificados como riesgo intermedio favorable (FIR) y 13 pacientes (69%) como riesgo intermedio desfavorable (UIR). Un paciente experimentó un fallo bioquímico, y la tasa de supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años fue del 94.7% (Figura 21). La puntuación media internacional de síntomas de próstata (IPSS) aumentó de 7, con respecto al valor basal, a 10,42 un mes después del tratamiento, y disminuyó rápidamente a 6,97 a los 3 meses. Se notificaron toxicidades genitourinarias agudas grado 1, 2 y 3 en 13 (68%), 3 (16%) y 1 (5%) pacientes, respectivamente. Se notificaron toxicidades genitourinarias tardías grado 1 y 2 en 9 (53%) y 3 (18%) pacientes, respectivamente. Solo se notificaron toxicidades gastrointestinales agudas y tardías grado 1 en 4 (21%) y 3 (18%) pacientes, respectivamente.



**Figura 21.** Curva de supervivencia a 5 años libre de fallo bioquímico (BFFS de 5 años) con el número de pacientes en riesgo en cada punto de tiempo<sup>57</sup>.

Los autores concluyeron que los resultados de este estudio han demostrado que administrar un boost de HDR-BT al DIL guiado por imagen mediante MRI / MRS multiparamétrica es factible para pacientes seleccionados de riesgo intermedio, con buenos resultados a largo plazo para el control bioquímico, toxicidades agudas y tardías y restricciones dosimétricas para órganos críticos.

Sin embargo, como lo sugieren algunos autores, los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio son un grupo heterogéneo y deben separarse en los grupos FIR y UIR. En este estudio, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño para hacer comparaciones válidas entre FIR y UIR. Los datos de este estudio de centro único informaron de los primeros resultados a largo plazo del boost con braquiterapia HDR guiada por imagen para el DIL usando MRI / MRS, pero se necesitan más estudios multicéntricos para la validación de estos datos.

### 3. CONCLUSIONES

#### 3.1. Braquiterapia de alta tasa de dosis como boost a la radioterapia externa

- Tras haber revisado la literatura publicada en los últimos años podemos decir que la braquiterapia de alta tasa de dosis, es una buena técnica para realizar la escalada de dosis sin aumentar la toxicidad en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado. En aquellos pacientes de riesgo intermedio desfavorable, alto riesgo o muy alto riesgo la administración de HDR-BT como boost tras EBRT va a proporcionar un mayor control bioquímico y aumento de la supervivencia libre de enfermedad.
- El tratamiento combinado EBRT + HDR-BT como boost, parece ofrecer un mayor beneficio clínico, comparado con EBRT sola o EBRT + LDR-BT.
- Existe falta de consenso para la HDR-BT como boost tras EBRT en relación a la dosis a administrar y el fraccionamiento.

- Por todo ello, es necesario realizar más ensayos aleatorizados para unificar las dosis y fraccionamientos, confirmar los resultados que se han ido obteniendo en los estudios ya publicados e intentar seguir escalando dosis en la zona tumoral.

### 3.2. Braquiterapia de alta tasa de dosis como tratamiento exclusivo o monoterapia

- La braquiterapia de alta tasa de dosis en monoterapia como tratamiento para el cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio, es una opción terapéutica segura y eficaz a tener en cuenta dado los resultados obtenidos en los últimos estudios publicados. En estos pacientes se ha demostrado una baja morbilidad genitourinaria y toxicidad gastrointestinal, logrando buenos niveles de control bioquímico de la enfermedad, aunque en todos los estudios publicados coinciden en la necesidad de más investigación.
- Al igual que en la administración de la HDR-BT como boost, se han demostrado numerosas ventajas respecto a LDR-BT.
- También en esta modalidad de HDR-BT existe falta de consenso en relación a la dosis a administrar y el fraccionamiento.
- En definitiva, es fundamental seguir investigando y realizando ensayos aleatorizados con seguimientos a más largo plazo para dilucidar el verdadero beneficio y los resultados, por esto, en algunas publicaciones no recomiendan realizar esta técnica fuera del contexto de ensayos clínicos controlados.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017;35(6):851-8. (Cancer Research UK. Prostate cancer incidence statistics. 2018.
2. GLOBOCAN 2019: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. ARCI: OMS; Accessible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
3. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(17):3040-52.
4. Seftel AD. Re: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2017;197(5):1266.
5. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;358(12):1250-61.
6. Van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Non-metastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *European urology*. 2016;69(5):802-20.
7. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2. 2019.
8. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low  $\alpha/\beta$  ratio), similar to late responding normal tissue. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2002 Jan;52(1):6-13.
9. Bentzen JK, Ockelmann HH, Hansen HS. High Dose Rate 192Ir-Microselectron. *Ugeskr Laeger* 1990;152:2908-10.
10. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading 192Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:525-33.
11. Wang Y, Sankrecha R, Al-Hebshi A, et al. Comparative study of dosimetry between high-dose-rate and permanent prostate implant brachytherapies in patients with prostate adenocarcinoma. *Brachytherapy* 2006;5:251-5. Major T, Polgár C, Jorgo K, et al. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. *Brachytherapy* 2017;16:608-15.
12. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, et al. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:481-8.
13. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:89-94.
14. Georg D, Hopfgartner J, Gora J, et al. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:715-22.
15. Spratt DE, Scala LM, Folkert M, et al. A comparative dosimetric analysis of virtual stereotactic body radiotherapy to high-dose-rate monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2013;12:428-33.
16. Mendez LC, Morton GC. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):357-370.
17. Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M, Lawrentschuk N. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU international*. 2015;116:80-8.

18. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier; 2014 Jan;110(1):104–9.
19. C H, S R, L Q, I L. [Prostate cancer: doses and volumes of radiotherapy]. *Cancer Radiother*. 2010 Oct 1;14(6-7):474–8.
20. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. Elsevier; 2011 Jul;80(4):1056–63.
21. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:20–32.
22. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology* 107 (2013) 325-332.
23. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology* 2016.
24. Martin G. Sanda, MD; Ronald C. Chen, MD; Tony Crispino; Stephen Freedland, MD; Kirsten Greene, MD; et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. *American Urological Association* 2017.
25. Joseph Chin, R. Bryan Rumble, Marisa Kollmeier, Elisabeth Heath, Jason Efstathiou, et al. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 35. American Society of Clinical Oncology . 2017.
26. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 9 May 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng131](http://www.nice.org.uk/guidance/ng131).
27. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, Amstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1. 2020.
28. Bradley R. Pieters, Djuna Z. de Back, Caro C.E. Koning, Aeilko H. Zwinderman. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 93 (2009) 168–173.
29. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–1041.
30. Peter J. Hoskin, Ana M. Rojas, Peter J. Bownes b, Gerry J. Lowe, Peter J. Ostler, Linda Bryant. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 103 (2012) 217–222.
31. Roach 3rd M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74.
32. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kerns K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:363–70.
33. Martinez, Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;5:289–301.
34. Eric Vigneault, Khaly Mbodji, Sindy Magnan a, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer treatment: Different combinations of hypofractionated regimens and clinical outcomes. *Radiotherapy and Oncology* 124 (2017) 49–55.
35. Lucas C. Mendez, Gerard C. Morton. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):357-370 .
36. Kishan AU, Shaikh T, Wang PC, et al. Clinical outcomes for patients with gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multi-institutional comparative analysis. *Eur Urol* 2017;71:766-73.
37. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;114:360-7.
38. Robert T. Dess, Payal D. Soni, William C. Jackson, et al. The current state of randomized clinical trial evidence for prostate brachytherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 00 (2019) 1–12.
39. N. Tselis, P. Hoskin, D. Baltas z, V. Strnad x, N. Zamboglou, C. Roedel, G. Chatzikonstantinou. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. *Clinical Oncology* 29 (2017) 401-411.
40. Peter Hoskin, Ana Rojas, Peter Ostler, Robert Hughes, Roberto Alonzi, Gerry Lowe. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 124 (2017) 56–60.
41. Zaid A. Siddiqui, Gary S. Gustafson, Hong Ye, Alvaro A. Martinez, Beth Mitchell, Evelyn Sebastian, Amy Limbacher, and Daniel J. Krauss. Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. Volume 104, Issue 5, 1 August 2019 Pages 1038-1044.



42. Prada PJ, Cardenal J, Garc\_ia Blanco A, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer toxicity and long-term biochemical results. *Radiation Therapy Oncology* 2016;119:411e416.
43. Pedro J. Prada, María Ferri, Juan Cardenal, Ana García Blanco, Javier Anchuelo, Iván Díaz de Cerio, Andrés Vázquez, Maite Pacheco, Ignacio Raba, Samuel Ruiz. 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* 17 (2018) 845-851.
44. Gorka Nagore, Jose Luis Lopez Guerra, Evita Krumina, Mark Lagos, Beatriz Ovalles, Antonio Miró, Lourdes Beltran, Emilia Gómez, Juan Manuel Praena-Fernandez, Eleonor Rivin del Campo, Ignacio Azinovic, Alfonso Gomez-Iturriaga. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5 Gy fractions. *Radiation Therapy and Oncology* 127 (2018) 219–224.
45. Gerard Morton, Hans T. Chung, Merrylee McGuffin, Joelle Helou, Laura D'Alimonte, Ananth Ravi, Patrick Cheung, Ewa Szumacher, Stanley Liu, Motasem Al-Hanaqta, Liying Zhang, Alexandre Mamedov, Andrew Loblaw. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiation Therapy and Oncology* 122 (2017) 87–92.
46. Alfonso Gomez-Iturriaga, Francisco Casquero, Jose Ignacio Pijoan, Pablo Minguez, Jose Maria Espinosa, Ana Irasarri, Andrea Bueso, Jon Cacicedo, David Buchser, Pedro Bilbao. Health-related-quality-of-life and toxicity after single fraction 19 Gy high-dose-rate prostate brachytherapy: Phase II trial. *Radiation Therapy and Oncology* 126 (2018) 278–282.
47. Alfonso Gomez-Iturriaga, Francisco Casquero, Arantza Urresola, Ana Ezquerro, Jose I. Lopez, Jose M. Espinosa, Pablo Minguez, Roberto Llarena, Ana Irasarri, Pedro Bilbao, Juanita Crook. Dose escalation to dominant intraprostatic lesions with MRI-transrectal ultrasound fusion High-Dose-Rate prostate brachytherapy. Prospective phase II trial. *Radiation Therapy and Oncology* 119 (2016) 91–96.
48. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24:1990–6.
49. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jan 1;70:67–74.
50. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul 15;80:1056–63.
51. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475–87.
52. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95–09. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1;28:1106–11.
53. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, Valentini V, Leone M, Luzi S, et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul 1;53:595–9.
54. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Sep 1;69:62–9.
55. Arrayeh E, Westphalen AC, Kurhanewicz J, Roach M, Jung AJ, Carroll PR, et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr 1;82:e787–93.
56. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5969 patients in seven international institutional datasets: a/b = 1.4 (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Jan 1;82:e17–24.
57. Eric Vigneault, Khaly Mbodji, Louis-Gabriel Racine, Eric Chevrette, Marie-Claude Lavallée, André-Guy Martin, Philippe Després, Luc Beaulieu. Image-guided high-dose-rate brachytherapy boost to the dominant intraprostatic lesion using multiparametric magnetic resonance imaging including spectroscopy: Results of a prospective study. *Brachytherapy* 15 (2016) 746–751.