



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Economía y Competitividad
Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tel.: 91 822 20 62
Fax: 91 387 78 69

Catálogo general de publicaciones oficiales:
<http://publicacionesoficiales.boe.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet (formato pdf):
<http://publicaciones.isciii.es>



EDITA: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Ministerio de Economía y Competitividad
N.I.P.O. en línea: 725-16-001-8
N.I.P.O. libro electrónico: 725-16-002-3
I.S.B.N.: No (Free online version)

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Instituto de Salud Carlos III

Autores

Luís M. Sánchez Gómez
Mar Polo de Santos
Setefilla Luengo Matos

Revisores Externos

Dr. Javier Angulo Cuesta
Servicio de Urología. Hospital Universitario de Getafe
Dr. Juan Ignacio Rodríguez Melcón
Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Agradecimientos

Sonia García Pérez
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III

Para citar este informe

SÁNCHEZ GÓMEZ L.M, POLO DE SANTOS M.M, LUENGO MATOS S. «Eficacia y seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata» IPE 2016/73.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2016.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	10
I. INTRODUCCIÓN	13
1. Epidemiología del cáncer de próstata	13
2. Diagnóstico de cáncer de próstata	13
3. Clasificación del cáncer de próstata	14
4. Tratamiento del cáncer de próstata	16
4.1. Radioterapia en cáncer de próstata	16
4.2. Radioterapia externa en cáncer de próstata	16
4.3. Braquiterapia en cáncer de próstata	18
4.4. Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer de próstata	18
4.5. Braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia	20
II. OBJETIVO	21
III. METODOLOGÍA	22
1. Búsqueda de información	22
2. Selección de estudios	22
2.1. Criterios de inclusión y exclusión	22
2.2. Proceso de selección de estudios	23
3. Calidad de los estudios	24
4. Extracción de datos	24
IV. RESULTADOS	25
1. Información y datos generales	25
2. Resultados de eficacia y seguridad	27
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	33
VII. TABLAS	34
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX. ANEXOS	42
Anexo I. Grados de recomendación de SIGN	42
Anexo II. Grado de comprobación científica	43
Anexo III. Bases de datos y estrategias de búsqueda	44
Anexo IV. Calidad de la evidencia y grado de recomendación	45
Anexo V. Artículos excluidos y causa de exclusión	46

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADT	Androgen deprivation therapy
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BT	Braquiterapia
CaP	Cáncer de próstata
CET	Endocurietherapy Cancer Center
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRT	Conformal Radiation Therapy
CT	Tomografía Computarizada (del inglés Computed Tomography)
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
GCC	Grado de Comprobación Científica
GI	Gastrointestinal
GPC	Guía de Práctica Clínica
GU	Genitourinaria
HDR-BT	High Dose Rate Brachytherapy
IC	Intervalo de Confianza
IIEF	International Index of Erectile Function Questionnaire
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IPSS	International Prostate Symptom Score
ISUP	International Society of Urological Pathology
LDR-BT	Low Dose Rate Brachytherapy
LENT/SOMA	Late Radiation Therapy Oncology Groups in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PSA	Antígeno prostático específico (del inglés Prostate-Specific Antigen)
PSA-ACT	Antígeno prostático específico unido covalentemente a la alfa-1 antitripsina

PSA-MG	Antígeno prostático específico combinado con la macroglobulina
RS	Revisión Sistemática
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLPB	Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica
TNM	Tumor, Ganglios linfáticos regionales, Metástasis a distancia
TRUS	Transrectal Ultrasonography
WBH	William Beaumont Hospital

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los principales problemas de salud de la población masculina. En España, la incidencia del CaP, respecto a la población general, es del 12,9%, por detrás únicamente del cáncer colorrectal (15%); y la mortalidad ocupa el quinto lugar (5,3%). Si se tiene en cuenta únicamente la población masculina, la incidencia del CaP es la más alta de todos los cánceres (21,7%), mientras que la mortalidad ocupa el tercer lugar (8,6%) por detrás de la causada por los tumores de pulmón (27,4%) y colorrectal (13,7%).

Existen distintas opciones para el tratamiento del CaP, de acuerdo a las características de cada tumor, que incluyen, entre otras, la prostatectomía radical, la radioterapia (RT) o el tratamiento expectante. La braquiterapia (BT) es una forma de RT que emplea la energía de fotones y/o partículas creadas por isótopos radiactivos que se colocan directamente en el lugar del tumor. En el caso del CaP las fuentes de radiación se colocan de forma precisa en contacto con la glándula prostática. La BT tiene ventajas respecto a otras formas de RT ya que permite tratar el tumor con dosis muy altas de radiación en una zona localizada, reduciendo el tiempo de tratamiento y la probabilidad de daño innecesario a los tejidos sanos circundantes. Existen dos formas de BT: BT de baja tasa de dosis (LDR-BT) con implantes permanentes y BT de alta tasa de dosis (HDR-BT) con implantes temporales que no permanecen en el interior del paciente. Ambas formas de BT se pueden emplear como tratamiento combinado con RT externa (como refuerzo), y también como monoterapia.

La HDR-BT está indicada en los casos en que las zonas a tratar están bien definidas y son accesibles. Dada la alta dosis de radiación administrada, hay que prestar especial atención a los aspectos técnicos y definir adecuadamente los pasos a seguir para lograr la precisión y seguridad requeridas en el tratamiento. Entre las ventajas de la HDR-BT se encuentran: ser un tratamiento ambulatorio, realizado bajo anestesia epidural, con menor exposición a la radiación ya que se realiza en un tiempo muy corto y el isótopo permanece en el interior del paciente de forma temporal, y menor coste.

En la HDR-BT existen dos formas de realizar la dosimetría y el plan de tratamiento según la modalidad de adquisición de la imagen y el tiempo de inserción de los catéteres: a) tomografía computarizada y b) ultrasonografía transrectal. Cada método tiene sus ventajas y sus inconvenientes pero ambos se consideran adecuados para realizar el tratamiento.

La HDR-BT como monoterapia se ha aplicado en distintos tipos de pacientes con CaP localizado y distintas categorías de riesgo, y se han descrito buenos resultados de seguridad y efectividad en los pacientes de bajo riesgo. Según algunos autores, es posible extender el uso de HDR-BT como monoterapia en casos de CaP de riesgo intermedio y alto ya que la HDR-BT permite irradiar adecuadamente lesiones extra capsulares. Estudios recientes han utilizado también la HDR-BT como monoterapia

como tratamiento de rescate en caso de recurrencia de CaP tras RT, con resultados iniciales prometedores. Actualmente, en la realización de HDR-BT como monoterapia se utilizan diferentes esquemas de dosis y distintas definiciones de riesgo que dificultan poder conocer la eficacia y seguridad de esta modalidad terapéutica.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y la seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura científica. La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library y bases de datos del CDR. También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como Clinicaltrials y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las sociedades científicas de especialidades relacionadas con la tecnología y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados.

La selección de estudios se realizó hasta el 30 de mayo de 2015 sin restricciones por tamaño de estudio. Se incluyeron revisiones o ensayos clínicos, publicados en inglés, español o francés, que incluyeran pacientes con CaP sometidos a tratamiento con HDR-BT como monoterapia. Se excluyeron estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución, estudios a propósito de un caso, cartas al director y cualquier estudio que no fuera revisión o ensayo clínico.

Como medidas de resultado se recogieron:

Indicadores de eficacia: Control local del tumor, Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) definida de acuerdo con la definición de ASTRO-Phoenix o ASTRO, supervivencia libre de metástasis, supervivencia global y cualquier otra variable de eficacia incluida en los estudios.

Indicadores de seguridad: aparición de efectos adversos agudos y a largo plazo, su localización y su gravedad (según la clasificación de la RTOG/EORTC u otra escala utilizada), en especial complicaciones genitourinarias (GU) como frecuencia/urgencia micción, disuria, hematuria, retención, incontinencia urinaria u otras; o gastrointestinales (GI) como dolor rectal, sangrado rectal, diarrea, proctitis, tenesmo, fístula, fisura rectal u otras.

La identificación, selección y extracción de los datos de los estudios se realizó de forma exhaustiva e independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se resumió la evidencia con los datos extraídos de los estudios que incluían información bibliográfica, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia y seguridad del procedimiento. La calidad de la evidencia fue evaluada de forma independiente por

dos revisores de acuerdo a la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento.

RESULTADOS

Fueron seleccionadas 2 revisiones de las 35 referencias que inicialmente cumplían los criterios de inclusión (1 RS y 1 no sistemática), ambas con nivel de evidencia 3a. Las dos revisiones incluyen 12 estudios no controlados (6 de ellos prospectivos y 6 retrospectivos) con una mediana de seguimiento entre 1,4-5,4 años. Consideramos que 2 de los 12 estudios incluidos en las revisiones podrían tener pacientes duplicados, dada la concordancia entre las fechas de reclutamiento, autores y centros de realización de los trabajos.

La dosis por fracción aplicada en los estudios varía de 6 Gy en 9 fracciones a 19 Gy en una única fracción, y la dosis total oscila entre 19-54 Gy. El número de implantes varía de 1 a 3, siendo más frecuente la realización de 1 solo implante. La dosimetría y el plan de tratamiento se realiza utilizando tomografía computarizada en 7 estudios y ultrasonografía transrectal en 3 estudios, mientras que en 1 estudio se utiliza una u otra forma en dos grupos distintos de pacientes.

En relación con la eficacia de la HDR-BT como monoterapia, el control local del CaP en los 6 estudios que recogen esta información varía del 97-100%. La SLPB varía según el riesgo de los pacientes: 85-100% en pacientes de riesgo bajo, 79-92% en pacientes de riesgo alto. La supervivencia libre de metástasis es >95% a los 3, 5 y 8 años del tratamiento excepto en 1 estudio que es del 87% a los 5 años. La supervivencia global es $\geq 95\%$ en los 8 estudios que aportan esta información.

En relación con la seguridad de la HDR-RT como monoterapia, la mayoría de los estudios recogen las complicaciones GU y GI agudas y a largo plazo, especialmente de grado ≥ 2 . Sólo 3 estudios encuentran complicaciones grado 4 que son las de mayor gravedad. Excepto un estudio que no encuentra complicaciones GU ni GI, en los 11 restantes las complicaciones GU son más frecuentes y más graves que las GI.

Dos estudios evalúan la calidad de vida de los pacientes tratados con HDR-BT observando que, en general, tras un descenso inicial en distintos dominios, las puntuaciones se recuperan parcial o totalmente a valores pre-tratamiento.

CONCLUSIONES

Los estudios muestran distintos criterios de selección de pacientes y utilizan distintas dosis y distintos esquemas de fraccionamiento en la HDR-BT como monoterapia. No obstante, el tratamiento del CaP con HDR-RT como monoterapia es efectivo, especialmente en pacientes de riesgo bajo e intermedio, no existiendo suficiente información en pacientes de riesgo alto. A pesar de que los estudios tienen limitaciones, el nivel de toxicidad del tratamiento, en un periodo a corto-medio plazo, es aceptable. No se han incluido estudios de evaluación económica de la HDR-BT como monoterapia aunque, de acuerdo a la literatura científica, el procedimiento se considera una alternativa coste-efectiva. Consideramos necesario potenciar la investigación especialmente en la estandarización del tratamiento, así como realizar estudios de resultados a largo plazo que aporten más información sobre eficacia y seguridad de la HDR-BT.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is one of the main health problems in men. In Spain, PCa incidence is 12.9%, only behind bowel cancer (15%). PCa ranks fifth in terms of cancer mortality (5.3%). Considering only men, PCa incidence is the highest of all cancers (21.7%) and PCa mortality ranks third (8.6%) after lung cancer (27.4%) and bowel cancer (13.7%).

There are several treatment options for PCa. They include, among others, radical prostatectomy, radiotherapy (RT) or watchful waiting. Brachytherapy (BT) is a type of RT which employs the energy of photons and/or particles created by the decay of radioactive isotopes. In BT of PCa a source of radiation is put directly into the gland using applicators. Compared to External Beam Radiation Therapy (EBRT), BT increases the concentration of the dose within the tumor area, and enables the administration of increased fractionated doses and higher biological equivalent doses, while significantly reducing treatment duration and the probability of damage to surrounding healthy tissue.

BT is divided into high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) and low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT). LDR-BT is the implantation of low-dose-rate radioactive sources (seeds) into the prostatic gland, which stay inside until the end of the patient's life. HDR-BT is a temporary type of BT where the high-dose-rate radioactive source is inserted into the prostate during the temporary applicators implantation procedure. Both, HDR-BT and LDR-BT, can be used in combination with EBRT or as monotherapy.

HDR-BT is indicated in patients where the disease is confined to the prostate or immediate surrounding tissue. Given the radiation dose is very high, it is important a good degree of technical and planning expertise to get tumor control and favorable safety profile. The main advantages of HDR-BT include: ambulatory treatment using spinal anesthesia, short duration of treatment courses, good radiation safety because patients are not radioactive after the treatment, and lower cost compared to other treatment methods.

There are two common ways to perform dosimetry for prostate HDR-BT, according to the type of image acquisition and the time of insertion of the BT catheters: Computed Tomography (CT) and Transrectal Ultrasonography (TRUS). Each method has advantages and disadvantages but both are considered suitable for the treatment.

HDR-BT as monotherapy is recommended in local PCa in different risk groups offering good results. Patients from low risk groups, in which the disease is confined to the prostate, are good candidates. However, as HDR-BT can reliably distribute dose around the prostate, intermediate and high risk groups have also reported good results regarding safety and efficacy outcomes. Recent studies describe the use of HDR-BT monotherapy as salvage treatment in patients with recurrent PCa describing good preliminary results.

Currently, HDR-BT as monotherapy uses different treatments plans (dose, fractionation and dosimetry) and different risk-group definitions making difficult to know the real safety and efficacy of the procedure.

OBJECTIVE

To study the safety and efficacy of high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of prostate cancer.

METHODOLOGY

Systematic review (SR) of scientific literature. Studies were identified using the following databases: MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library, CRD databases, Clinical trials, and EuroScan. The selection of terms for the search was a combination of free terms and controlled terms. Web sites from Health Technology Assessment Agencies, both national and international, were also consulted, as well as the main scientific Societies related to the technology. A manual search of references from the chosen articles was also carried out.

Studies were selected until May 30, 2015, without publication size restriction. Reviews, and clinical trials published in English, Spanish or French which analysed PCa patients treated with HDR-BT as monotherapy were included.

The exclusion criteria included duplicated studies or studies outdated by subsequent studies from the same institution, as well as letters to the editor, case reports and any study design different from systematic review, or clinical trial.

Collected efficacy outcome measures were: Local Control; PSA-PFS (Prostate Specific Antigen-Progression Free Survival), which was measured according to ASTRO-Phoenix or ASTRO definition; DMPS (Distant Metastases Free-Survival); Overall Survival and any other efficacy outcome included in the studies.

Acute toxicity and long term toxicity, including location and severity according the RTOG/EORTC toxicity criteria, or any other score, were collected. Gastrointestinal complications (GI) and genitourinary (GU) complications were specifically collected as toxicity outcomes.

Identification and selection of studies, as well as data extraction, were carried out exhaustively and independently by two reviewers. Disagreements were resolved by consensus. Evidence including studies, patients, intervention, and outcomes information was collected in summary tables. The quality of studies was assessed according to the checklist of EBM Centre in Oxford for treatment studies.

RESULTS

Two reviews (one of them a SR) were retrieved from the 35 references initially selected. The evidence level was 3a. The reviews include 12 studies: 6 prospective studies and 6 retrospective studies. Median follow-up was 1.4-5.4 years. In our opinion, 2 of the 12 studies may have duplicated patients, as there is correspondence between the date of recruitment, authors, and centers where the studies were conducted.

Dose per fractions showed in the studies range from 6 Gy in 9 fractions to 19 Gy in 1 fraction. Total dose varies from 19 to 54 Gy. The number of implants goes from 1 to 3; being a single implant the most frequent option. Dosimetry was performed using CT in 7 studies and TRUS in 3 studies. One study used both, CT in a group of patients and TRUS in another group.

According to efficacy results, studies show that local control of PCa goes from 97% to 100% in the 6 studies that provide these data. PSA-PFS varies by risk group. In low risk group, PSA-PFS goes from 85% to 100%; in high risk group PSA-PFS goes from 79% to 92%. DMPS is above 95% at 3, 5, and 8 years follow-up, except one study which shows 87% at 5 years follow-up. Overall survival is above 95% in the 8 studies that provide this data.

Regarding safety, most of the studies include acute and long term GU y GI complications which are grade ≥ 2 . Only 3 studies find toxicity grade 4, which are the most serious complications. Except one study which describes no complication, the rest of studies shows that GU complications are more frequent and more severe than GI complications.

Two studies analysed quality of life of patients treated with HDR-BT as monotherapy. The studies show that, after an initial decline in different domains, most of the scores recover partially or fully to the pre-treatment values.

CONCLUSIONS

The retrieved studies display that HDR-BT as monotherapy for PCa include different selection criteria and different plan of treatments. However results show that HDR-BT as monotherapy is an effective treatment, especially in low and intermediate risk groups. There is no good evidence about efficacy in high risk group. Additionally, although the studies have limitations, the toxicity profile to short and medium term is good. Economic studies were not included in our study, but HDR-BT as monotherapy is highlighted as a cost effective procedure in scientific literature. We think it is necessary to promote research, especially in fields related to standardised treatment and long term results, which would improve evidence on efficacy and safety of HDR-BT as monotherapy for PCa.

I. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los principales problemas de salud de la población masculina. El tipo de CaP más común es el adenocarcinoma originado a partir de las células epiteliales secretoras de la próstata. La enfermedad es rara en hombres menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro cáncer, apareciendo el 90% de los casos en mayores de 65 años. Algunos CaPs pueden crecer y propagarse rápidamente, sin embargo la mayoría crece lentamente. Se desconoce la etiología del CaP, aunque tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos (1;2).

En España, en la población general, el CaP ocupa el quinto lugar en mortalidad por cáncer, con una tasa del 5,3%, por detrás del cáncer de pulmón (20,6%), colon y recto (14,3%), mama (5,9%) y páncreas (5,6%). En varones la mortalidad por CaP ocupa el tercer lugar (8,6%) por detrás de cáncer de pulmón (27,4%) y colorrectal (13,7%). En varones, la incidencia más alta corresponde al CaP (21,7%), seguido del cáncer de pulmón (16,9%), y la prevalencia a 5 años también es la más elevada para el CaP (31,4%) seguido por el cáncer colorrectal (16,4%) (3).

2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los principales medios diagnósticos para detectar la existencia de un CaP son el tacto rectal, la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA, del inglés *Prostatic Specific Antigen*) y la ecografía transrectal. No obstante, el diagnóstico definitivo del CaP se basa en la presencia de células neoplásicas en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas. El examen histopatológico permite también la gradación y determinación de la extensión del tumor (4;5).

El test del PSA no es 100% específico y sus niveles se ven alterados en distintas circunstancias como infección e inflamación prostática, hiperplasia benigna, o sondaje vesical, entre otras. Existen tres formas de PSA circulante: PSA libre, PSA unido covalentemente a la alfa-1 antiqumotripsina (PSA-ACT) y PSA combinado con la macroglobulina (PSA-MG). El PSA total, suma de estos tres valores, es la medición más habitual en sangre. No existe consenso en el nivel patológico del PSA, aunque se consideran sospechosos valores superiores a 4 ng/ml. A pesar de la falta de consenso en el punto de corte, a partir de esta cifra se acepta la realización de biopsia prostática teniendo en cuenta que estos niveles de PSA deben adaptarse a los rangos de edad y a los datos clínicos de los pacientes (6;7). Se considera que un valor elevado en el momento del diagnóstico supone peor pronóstico. El aumento post-tratamiento por encima de ciertos límites se denomina fallo bioquímico (recidiva bioquímica), también indica peores resultados de supervivencia y precede a la recurrencia clínica del cáncer (8).

3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El CaP se puede clasificar de distintas formas: 1) según la extensión del tumor (TNM), 2) según el grado histopatológico (Gleason), 3) según su estadio clínico o patológico, o 4) según su riesgo (8;9).

1. Clasificación según la extensión del tumor o clasificación TNM

— T: Tumor primario.

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
 - T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
 - T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
 - T1c Tumor identificado mediante punción biopsica.
- T2 Tumor confinado en la próstata.
 - T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
 - T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
 - T2c El tumor abarca ambos lóbulos.
- T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
 - T3a Extensión extracapsular unilateral.
 - T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminales.
- T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

— N: Ganglios linfáticos regionales.

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

— M: Metástasis a distancia.

- Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
 - M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.
 - M1b Hueso/s.
 - M1c Otra/s localización/es.

2. Clasificación según el grado histopatológico

La más empleada es la de Gleason (10), que se basa en la realización de un examen de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10.

- GX: No se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1: Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2-4.
- G2: Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5-6.
- G3-4: Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7-10.

Cuanto más baja la puntuación menos posibilidad de diseminación del tumor.

En el año 2005, la *International Society of Urological Pathology* (ISUP) (11) estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2-4, considerando que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional), por lo que habría que contrastarla siempre con otro experto.

3. Clasificación según el estadio clínico o patológico

El estadio clínico es el que se define de forma clínica, es decir se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: cT1 a cT4. El estadio patológico se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical. Según esta clasificación el CaP puede ser:

— CaP localizado

El paciente con CaP clínicamente localizado se corresponde con un estadio cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con CaP localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática, sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

— CaP localmente avanzado

El paciente con CaP localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3, N0-Nx, M0-Mx.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con CaP localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

— CaP en progresión bioquímica

El paciente con CaP en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA definido como «recidiva bioquímica».

— CaP diseminado

El paciente con CaP clínicamente diseminado se corresponde con un estadio N1 o M1 o cT4.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el paciente con CaP diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o metástasis (M1), generalmente óseas.

4. Clasificación según el riesgo

El estadio clínico TNM resulta insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con CaP localizado. Los pacientes diagnosticados de CaP en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason. La clasificación de D'Amico clasifica los pacientes como (8):

- Bajo riesgo: cT1-cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).
- Alto riesgo: ≥cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason > 7.

La clasificación del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sitúa el estadio clínico cT2c en el riesgo intermedio, siendo de alto riesgo los tumores T3a, T3b o T4 (12).

4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Una vez diagnosticado y determinado el estadio del CaP existen diversas alternativas terapéuticas para el abordaje de la enfermedad. Entre ellas se encuentran la prostatectomía radical, radioterapia externa (EBRT, del inglés *External Beam Radiation Therapy*), braquiterapia (BT), hormonoterapia, quimioterapia y otras modalidades terapéuticas como ultrasonidos focalizados de alta intensidad o crioterapia. La elección del tratamiento depende fundamentalmente del estadio de la enfermedad, de los factores pronósticos, de la edad y de la comorbilidad de los pacientes. Generalmente, los tratamientos se utilizan de forma individual, aunque en ocasiones pueden combinarse. En casos determinados, generalmente en pacientes de edad avanzada y bajo Gleason, se puede optar por la vigilancia activa (13;14).

4.1. Radioterapia en cáncer de próstata

La radioterapia (RT) es un pilar fundamental en el tratamiento de distintos tumores entre los que se encuentra el CaP. Actúa mediante dos mecanismos radiobiológicos de acción: acción directa por daño del DNA (lesión no reparable) y acción indirecta por hidrólisis del agua y creación de radicales libres tóxicos nocivos para las estructuras vitales de la célula (lesión subletal potencialmente reparable). Existen dos tipos fundamentales de RT: la EBRT en la que la exposición se realiza a distancia de la fuente, y la BT donde la fuente de radiación está en contacto con el tumor. En el caso del CaP la BT es intersticial, pues las agujas atraviesan la próstata y la irradiación se produce desde el interior (15).

4.2. Radioterapia externa en cáncer de próstata

La RT externa consiste en dirigir radiación ionizante, producida por fotones de rayos X o materiales radiactivos, hacia el tumor. Es un tratamiento con intención curativa en las etapas más tempranas de la enfermedad en las que el tumor está

localizado aunque también se utiliza como ayuda para aliviar la sintomatología en estadios avanzados.

El CaP es dosis-dependiente, y la dosis de radiación necesaria para erradicarlo depende de su estadio y grado de diferenciación. Cuando el estadio de la enfermedad es avanzado, es necesario escalar la dosis de prescripción, pero los tejidos adyacentes normales, como vejiga y recto, son limitantes de la dosis por su tolerancia a la radiación (15). Para minimizar los riesgos del tratamiento es preciso calcular la dosis exacta necesaria de radiación y dirigir los rayos con la mayor precisión posible hacia la zona diana que debe ser cuidadosamente delineada anteriormente. Existen dos técnicas de RT:

1. RT convencional (2D), que permite aplicar una dosis de radiación total óptima en el volumen tumoral ≤ 70 Gy para no incrementar la morbilidad a nivel rectal y vesical (16). Este tipo de RT 2D se encuentra actualmente en desuso debido a que los campos de tratamiento son grandes, no conformados y con alto riesgo de toxicidad.
2. RT conformada tridimensional (3D-CRT, del inglés *Conformal Radiation Therapy*), que permite el aumento de la dosis de radiación dirigida al volumen tumoral, protegiendo los tejidos normales próximos de sobre-exposición. Ello se consigue mediante la planificación computarizada 3D y la disposición de múltiples haces de radiación, de forma tal que el campo de irradiación se aproxime a la forma del tumor (conformación) (15;17). Una forma optimizada de RT conformada tridimensional, es la RT de intensidad modulada (IMRT, del inglés *Intensity Modulated Radiation Therapy*), que consigue aplicar la dosis necesaria al tumor con alta precisión, reduciendo la dosis que llega a los tejidos normales. Con la IMRT, además de conformar los haces y dirigirlos a la próstata desde varios ángulos, la intensidad de los mismos se puede modular para minimizar la dosis a los tejidos sanos (4;18). Igualmente, la SBRT (del inglés *Stereotactic Body Radiation Therapy*) administra altas dosis de radiación en un área precisa mediante técnicas avanzadas guiadas por imágenes. Debido a las altas dosis de radiación en cada administración, el curso total del tratamiento se realiza en pocos días (18).

Aunque la EBRT puede utilizarse en todos los grupos de riesgo, se usa más en pacientes de riesgo intermedio o alto. Se puede utilizar sola (monoterapia) o en combinación con otras modalidades terapéuticas (7;14). La Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre Tratamiento de CaP (actualmente en actualización) (8), siguiendo las sugerencias de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (Anexo I), recomienda en pacientes con CaP clínicamente localizado bien prostatectomía radical o EBRT (recomendación B). Según esta GPC, la RT debe ser 3D-CRT ya que permite la administración de mayor dosis de radiación con mayor seguridad (recomendación A), al igual que lo que recomienda la Guía Clínica sobre CaP de la Asociación Europea de Urología (Grado de Comprobación Científica (GCC) 1a) (Anexo II) (4). En pacientes con CaP en estadio clínico localmente avanzado que requieran tratamiento radioterápico se puede usar la 3D-CRT, si la IMRT no está disponible (recomendación D) (8). En pacientes con recurrencia bioquímica de la enfermedad tras prostatectomía radical, sin metástasis a distancia ni otros factores de riesgo, se debe dar RT de rescate precoz, antes de que el PSA supere 2,5 ng/ml (recomendación D) (8). Este límite se puede considerar excesivo y según la Guía Clínica de la Asociación Europea

de Urología (4) se debe dar RT antes de que el valor de PSA sea mayor de 0,5 ng/ml (GCC 3) (Anexo II).

4.3. Braquiterapia en cáncer de próstata

La palabra BT procede del griego *brachios* que significa cerca. Es una forma de RT que emplea la energía de fotones y/o partículas creadas por isótopos radiactivos que se colocan directamente en el lugar del tumor. En el caso del CaP las fuentes de radiación se colocan de forma precisa en contacto con la glándula prostática (14;19). El uso de la BT ha aumentado en los últimos años gracias a nuevas técnicas que permiten planificar tratamientos tridimensionales, basado en imágenes ecográficas y con mínima morbilidad (20).

La BT tiene ventajas respecto a la EBRT ya que el tumor puede ser tratado con dosis muy altas de radiación en una zona localizada, mientras que reduce el tiempo de tratamiento y la probabilidad de un daño innecesario a los tejidos sanos circundantes (14).

Existen dos formas de BT: BT de baja tasa de dosis con implantes permanentes (semillas) (LDR-BT del inglés *Low Dose Rate Brachytherapy*) y la BT de alta tasa de dosis (HDR-BT del inglés *High Dose Rate Brachytherapy*) con implantes temporales (20).

En la LDR-BT las semillas se implantan en el interior de la glándula prostática y permanecen durante toda la vida del paciente. Los isótopos más utilizados actualmente son: Yodo-125, Paladio 103 y Cesio 131. La acción terapéutica del isótopo se ejerce durante un tiempo limitado, condicionado a la vida media y a la actividad del isótopo. La LDR-BT constituye un procedimiento reconocido desde hace casi 30 años, y se considera seguro y efectivo, y un tratamiento curativo en CaP localizado (14;21).

La BT, tanto de alta tasa como de baja tasa de dosis, se puede emplear como tratamiento combinado con EBRT como refuerzo (*boost*), y también como monoterapia. En pacientes con enfermedades concomitantes, la BT constituye una alternativa terapéutica mejor tolerada y con menos problemas asociados que otros tratamientos. De acuerdo con la GPC del tratamiento del CaP (8) en pacientes con CaP clínicamente localizado la EBRT puede asociarse a BT para conseguir escalar la dosis (recomendación D) (Anexo I). También en CaP en estadio clínico localmente avanzado y con expectativa de vida superior a 10 años, se recomienda el tratamiento con EBRT más BT (práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor) (Anexo I) (8).

La BT no es un tratamiento adecuado para todo tipo de pacientes. Las contraindicaciones descritas con mayor frecuencia son: esperanza de vida de menos de 5 años, metástasis a distancia, historia de resección transuretral de la próstata con daño significativo de la glándula (tres meses antes de la BT), hematuria recurrente además de un gran volumen prostático (14).

4.4. Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer de próstata

La HDR-BT surge inicialmente como un intento de mejorar la EBRT, debido al temor a las altas dosis de radiación, especialmente en pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto ofreciendo buenos resultados de efectividad y seguridad (14;22).

Este tipo de BT constituye una modalidad temporal de BT que normalmente utiliza fuentes de Iridio 192 o Cobalto-60 mediante un procedimiento de implantes temporales que no permanecen en el interior del paciente. Evita de esta forma el

problema de la incertidumbre en las dosis debido al desplazamiento de las semillas post-implantes en el tratamiento con LDR-BT, aunque sigue manteniéndose la incertidumbre debido a los cambios del volumen a tratar ocasionado por edema o sangrado debido a las agujas (21).

La HDR-BT se usa desde hace más de 10 años y está indicada en los casos en que las zonas a tratar están bien definidas y son accesibles. Se puede aplicar una sola vez o repetirse varias veces dependiendo del esquema de fraccionamiento utilizado (14;23). Entre las ventajas de la HDR-BT se incluyen las siguientes: el tratamiento del paciente se puede realizar de forma ambulatoria, bajo anestesia epidural o raquídea; las agujas se colocan guiadas por técnicas de imagen, y la dosis puede ser optimizada con un plan computarizado tridimensional para dar una máxima cobertura al volumen a tratar y minimizar las dosis recibidas en los tejidos normales; la técnica ofrece una menor exposición a la radiación (tanto del paciente como de los familiares y de los profesionales sanitarios) ya que el tratamiento se produce en un tiempo muy corto y el isótopo permanece en el interior del paciente de forma temporal; y el coste del tratamiento es menor (21;24). En la HDR-BT una simple fuente de radiación puede dar tratamiento a muchos pacientes por lo que se considera una alternativa terapéutica coste-efectiva (25). El tiempo de tratamiento varía de 1 a 4 días por lo que resulta significativamente más corto que el de la EBRT. Entre los inconvenientes de la HDR-BT se encuentra el posible desplazamiento de las agujas durante el tratamiento, aunque esto puede evitarse usando una fracción por implante. Igualmente se han descrito casos de sangrado o edema por la inserción de las agujas lo que obliga a hacer cambios en el plan de tratamiento. Además, dada la gran dosis de radiación utilizada, existe un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo si se irradian los tejidos sanos (21).

En la HDR-BT existen dos formas de realizar la dosimetría y el plan de tratamiento según la modalidad de adquisición de la imagen y el tiempo de inserción de los catéteres: a) Tomografía Computarizada (CT, del inglés *Computed Tomography*) o Resonancia Magnética (MRI, del inglés *Magnetic Resonance Imaging*), y b) Ultrasonografía Transrectal (TRUS, del inglés *Transrectal Ultrasonography*). Cada método tiene ventajas e inconvenientes y la elección depende de los recursos disponibles, la experiencia, y las preferencias personales (21;25).

En la modalidad con CT, el primer paso es la inserción de los catéteres mediante guía con TRUS bajo anestesia, en posición de litotomía y en una mesa de quirófano. En un segundo paso al paciente se le realiza un CT y se ajusta la colocación de los catéteres del implante. Como tercer paso la imagen del CT se transfiere a un ordenador-estación de trabajo o planificador para llevar a cabo el plan de tratamiento, realizándose un contorno de los volúmenes de interés (órgano diana y órganos en riesgo). Se reconstruye la distribución de cada catéter y se realiza la dosimetría o cálculo de dosis. Tras la revisión y aprobación de la dosimetría, el plan se carga en la consola de tratamiento que transfiere las instrucciones de la distribución de la fuente al robot, donde se monitorizan los datos (posiciones y tiempos) de la HDR (25).

La dosimetría basada en la CT ofrece una excelente visualización de los catéteres de BT y los órganos adyacentes y ofrece tiempo suficiente para una evaluación cuidadosa de la misma. Aunque el contorno de la próstata se aprecia mejor con la TRUS, es posible realizar la CT junto con una RM para obtener mejor información sobre el entorno anatómico. Entre los inconvenientes del procedimiento están los

posibles cambios por movimientos del paciente. Por ello, los cambios entre simulación y distribución del tratamiento deben ser identificados y corregidos.

La dosimetría basada en TRUS usa las imágenes y el plan de dosimetría a tiempo real para guiar la colocación de los catéteres de BT y realizar los cálculos dosimétricos. De esta forma, la distribución del tratamiento evita el problema de los movimientos del paciente, lo que se considera una gran ventaja. No obstante, tiene el inconveniente de que la visión del contorno de los órganos puede ser menos exacta que con la dosimetría basada en la CT y puede existir distorsión de las imágenes (25).

Antes del inicio del tratamiento con este tipo de BT, hay que tener en cuenta que la HDR-BT constituye un proceso de gran complejidad. Dada la alta dosis de radiación considerada, hay que prestar especial atención a los aspectos técnicos y definir adecuadamente cada uno de los pasos a seguir para lograr la precisión y seguridad requeridas en el tratamiento (23;26).

Actualmente se considera que en CaP localizado, con los regímenes de tratamiento actuales, tanto la LDR-BT como la HDR-BT ofrecen resultados similares de efectividad y seguridad, logrando altas tasas de control del tumor (14).

4.5. Braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia

En los últimos años, existe un creciente interés por el uso de la HDR-BT como monoterapia en CaP. La elección del tratamiento precisa realizar una adecuada selección del paciente y valorar no solo las características del tumor sino también los factores de riesgo del paciente. No serían candidatos al tratamiento aquellos pacientes con RT pélvica previa, cirugía o resección transuretral de la próstata (21;26). El tratamiento es complejo y requiere un alto nivel técnico y experiencia en planificación para llevar a cabo el procedimiento, mayor que en los casos en que el tratamiento se usa en combinación con EBRT (26).

El tratamiento con HDR-BT como monoterapia se ha aplicado en distintos tipos de pacientes con CaP localizado y distintas categorías de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo se han descrito buenos resultados en cuanto a seguridad y efectividad (14;20;27). Según algunos autores, es posible extender la HDR-BT como monoterapia a los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto ya que la HDR-BT permite irradiar de forma adecuada lesiones extra capsulares (21). La GPC para el tratamiento del CaP (8) recoge que en pacientes con CaP clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1-cT2a y Gleason <7 y PSA ≤ 10 ng/ml), la BT de baja o alta tasa de dosis como monoterapia es una alternativa de tratamiento con intención curativa para volúmenes de próstata inferiores a 50cc (recomendación D) (Anexo D).

Estudios recientes han utilizado también la HDR-BT como monoterapia como tratamiento de rescate en los casos de recurrencia de CaP tras RT. Los resultados son prometedores aunque éstos deben ser confirmados con estudios con periodos de seguimiento más largos (26;28).

En la realización de la HDR-BT como monoterapia se utilizan actualmente diferentes esquemas de dosis y distintas definiciones de riesgo lo que dificulta poder conocer la eficacia y seguridad de esta modalidad terapéutica (21;27).

II. OBJETIVO

El presente informe se ha realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata.

III. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura científica.

1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library y bases de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*, Universidad de York, Reino Unido). También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como Clinicaltrials y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda (**Anexo III**) para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesoro propio de cada base de datos con el fin de obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el resultado. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las Sociedades Científicas de especialidades relacionadas y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional para localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias si los hubiera. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados, con el fin de localizar estudios no identificados con la búsqueda electrónica.

La estrategia de búsqueda se realizó el 30 de mayo de 2015 y no se establecieron restricciones por tamaño de estudio. Se utilizó el gestor bibliográfico Reference Manager v.12.

2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

2.1. Criterios de inclusión y exclusión

La recuperación de los estudios se realizó según los siguientes *criterios de inclusión*:

- Tipo de estudio: Revisiones o ensayos clínicos publicados en inglés, español o francés.
- Participantes: pacientes con CaP.
- Tipo de intervención: HDR-BT como monoterapia.

Medidas de resultado:

— Indicadores de eficacia:

- Control local del tumor.
- Supervivencia libre de progresión bioquímica o control bioquímico (SLPB) definida de acuerdo con la definición de ASTRO-Phoenix¹ o ASTRO² (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*).
- Supervivencia libre de metástasis.
- Supervivencia global.
- Cualquier otra variable de eficacia incluida en los estudios.

— Indicadores de seguridad:

- Aparición de efectos adversos agudos y a largo plazo, su localización y su gravedad según la clasificación de la RTOG/EORTC³ o cualquier otra escala utilizada. En especial complicaciones gastrointestinales (GI) (dolor rectal, sangrado rectal, diarrea, proctitis, tenesmo, fístula, fisura rectal u otras) y genitourinarias (GU) (frecuencia/urgencia micción, disuria, hematuria, retención, incontinencia urinaria u otras).

Los criterios de exclusión considerados fueron los siguientes:

- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Cartas al director, estudios a propósito de 1 caso y cualquier estudio que no fuera revisión o ensayo clínico.

2.2. Proceso de selección de estudios

La selección y la revisión de los estudios se llevó a cabo por dos revisores miembros del equipo investigador de forma independiente. Se realizó una primera selección de estudios mediante la lectura de título y *abstract*, y aquellos que en principio cumplían los criterios de inclusión fueron revisados con la lectura del texto completo. Los desacuerdos o dudas se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se elaboraron tablas detallando los estudios incluidos y excluidos en la revisión, justificando en este último caso la causa de la exclusión.

¹ ASTRO-Phoenix: fallo bioquímico es el aumento de 2µg/mL o más sobre el nadir del PSA (definido como el más bajo conseguido tras la RT) en pacientes tratados con RT, con o sin un curso corto de terapia hormonal (29).

² ASTRO: fallo bioquímico es lo que ocurre después de tres aumentos consecutivos del PSA tras un nadir, con la fecha de fallo referenciada como el punto medio del nadir del PSA y el primero de los tres aumentos consecutivos del PSA, o bien cualquier incremento suficientemente importante para motivar un tratamiento de rescate. Esta definición no se considera apropiada para pacientes que han recibido terapia hormonal (30).

³ La toxicidad aguda se suele evaluar según la clasificación de la RTOG/EORTC (*Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer*) que puede resumirse como: Grado 1: efectos secundarios mínimos que no requieren medicación; Grado 2: síntomas que requieren medicación; Grado 3: se requiere intervención quirúrgica menor (resección transuretral, coagulación con láser, o transfusión sanguínea); y Grado 4: se requiere hospitalización e intervención mayor (31).

Toxicidad a largo plazo se define como los síntomas rectales o urinarios que ocurren o persisten durante ≥6 meses tras la RT), y se evaluó según la escala LENT/SOMA (*Late e Radiation Therapy Oncology Groups in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic*) (32;33).

3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo a la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford ([Anexo IV](#)). La valoración de la evidencia se realizó de forma independiente por dos revisores. Las discrepancias entre los investigadores se resolvieron por consenso, o mediante la intervención de un tercer investigador.

4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos por dos revisores de forma independiente utilizando una hoja de extracción de datos elaborada específicamente para esta revisión. La recogida de datos incluía información sobre datos bibliográficos, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia (control de la enfermedad) y seguridad del procedimiento (complicaciones GU y GI agudas y a largo plazo).

IV. RESULTADOS

1. INFORMACIÓN Y DATOS GENERALES

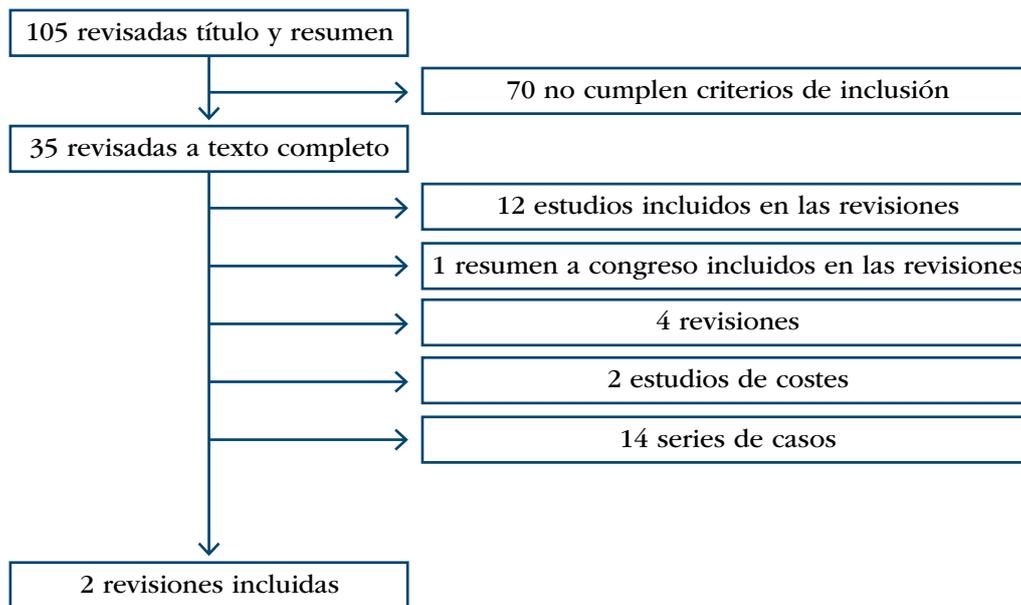
En una primera fase, un total de 105 referencias fueron identificadas. Tras la lectura del título y del resumen, 70 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Tras la lectura completa de los 35 trabajos que inicialmente cumplían los criterios de inclusión/exclusión, fueron seleccionadas 2 revisiones, una de las cuales es una RS, y 33 publicaciones fueron excluidas (entre ellas los 12 estudios y el resumen de un congreso que estaban incluidos en las 2 revisiones seleccionadas) (Figura 1). Los estudios excluidos y la causa de exclusión aparecen en el anexo V.

Además se encontraron los siguientes ensayos clínicos en marcha:

- Study of High-dose Rate (HDR) Monotherapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (NCT02077335). El objetivo de este estudio es determinar la eficacia clínica y la toxicidad de HDR-BT como monoterapia para el tratamiento del CaP de riesgo bajo e intermedio.
- PROMOBRA: HDR *vs* LDR Brachytherapy as Monotherapy in the Treatment of Localized Prostate Cancer (NCT02258087) cuyo objetivo es comparar los resultados y efectos secundarios de HDR-BT frente a la LDR-BT como monoterapia en el tratamiento de pacientes con CaP en estadios precoces.
- High-Dose-Rate Brachytherapy (NCT00913939). Estudio piloto para probar el rendimiento técnico y clínico de un nuevo procedimiento de HDR-BT guiada por RM (HDR) en pacientes con CaP.
- High-Dose Brachytherapy in Treating Patients with Prostate Cancer (NCT02346253). Ensayo de fase I/II de HDR-BT para el tratamiento de pacientes con CaP localizado.
- Phase II Trial of High Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy in Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (NCT01890096). El objetivo de este estudio es investigar la eficacia y seguridad de la HDR-BT como monoterapia dando una fracción de 19 Gy o dos fracciones de 13,5 Gy.

En cuanto a la calidad de la evidencia, las 2 revisiones incluidas en este estudio (1 RS y 1 no sistemática) aportan un nivel de evidencia 3a (grado de recomendación B) de la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento (Anexo IV).

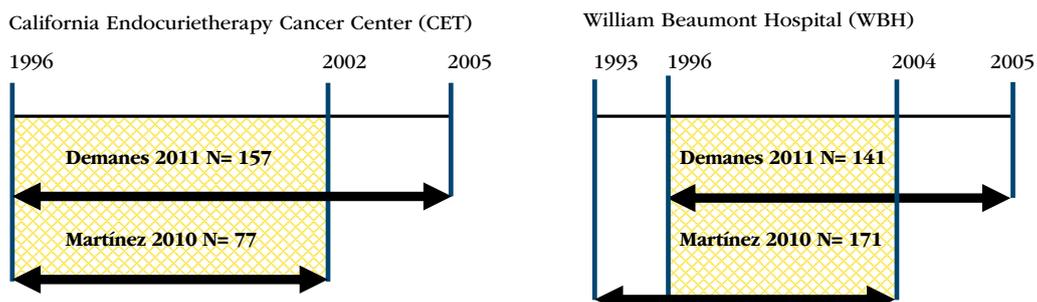
Figura 1. Diagrama de flujo de publicaciones incluidas en el análisis



De las dos revisiones incluidas, la RS de Demanes *et al.* (25) incluye 11 estudios (34-44) publicados entre 2009 y 2013, y una comunicación a un congreso, que fue excluida (45). La segunda revisión de De Bari *et al.* 2015 (28), incluye 11 estudios publicados entre 2009 y 2014 (34-41;43;44;46). Estos 11 estudios son los mismos que los incluidos en la revisión de Demanes *et al.* (25), excepto el estudio de Yoshioka *et al.* 2011 (42) que se ha sustituido por el estudio de Yoshioka *et al.* 2014 (46). En total, las dos revisiones incluyen 12 estudios no controlados, 6 de ellos prospectivos y 6 retrospectivos.

Consideramos que de los estudios incluidos en las revisiones, dos de ellos (35;39) podrían tener pacientes duplicados, dada la concordancia entre las fechas de reclutamiento, autores y centros de realización de los trabajos:

- El estudio de Demanes *et al.* (35) presenta 157 pacientes del California Endocurietherapy Cancer Center (CET) reclutados entre 1996 y 2005 y el estudio de Martínez *et al.* (39) recoge 77 pacientes del CET reclutados entre enero de 1996 y diciembre de 2002.
- El estudio de Demanes *et al.* (35) recoge 141 pacientes del William Beaumont Hospital (WBH) reclutados entre 1996 y 2005 y el estudio de Martínez *et al.* (39) presenta 171 pacientes del WBH reclutados entre enero de 1993 y diciembre de 2004.



2. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

En la **tabla 1** aparecen los datos generales de los estudios incluidos en las revisiones sobre HDR-BT como monoterapia en pacientes con CaP. El número de pacientes varía de los 36 del estudio de Ghadjar *et al.* (36) a los 718, repartidos en 3 grupos, del estudio de Zamboglou *et al.* (43), con una edad que varía de los 44 a los 84 años. Todos los estudios incluyen pacientes de grupo de riesgo bajo o intermedio, pero 5 estudios incluyen también pacientes de alto riesgo.

La **tabla 2** recoge información sobre el esquema de tratamiento incluido en los estudios. La dosis por fracción aplicada varía de los 6 Gy en 9 fracciones del estudio de YoshioKa *et al.* (42) a los 19 Gy aplicados en una única fracción del estudio de Prada *et al.* (40), oscilando la dosis total de 19 Gy del estudio de Prada *et al.* (40) a los 54 Gy del estudio de Yoshioka *et al.* (42). El número de implantes varía de 1 a 3, siendo más frecuente la realización de 1 solo implante. La dosimetría y el plan de tratamiento se realiza utilizando CT en 7 estudios (34-36;38;41;42;46) y con TRUS en 3 estudios (37;39;40), mientras que en el estudio de Zamboglou *et al.* (43) se utiliza CT en uno de los grupos y TRUS en los otros dos. Diez estudios informan del número de pacientes que reciben tratamiento hormonal adicional (34-36;39-44;46).

En la **tabla 3** aparecen los resultados en relación al control de la enfermedad de los estudios incluidos en las revisiones. La mediana de seguimiento de los estudios varía de 1,4 a 5,4 años. En 6 de los estudios, (34;35;39-42) el control local del CaP varía del 97% del estudio de Yoshioka *et al.* 2011 (42) al 100% de los de Prada *et al.* y Rogers *et al.* (40;41), aunque otros 6 estudios (36-38;42-44) no recogen datos sobre el control local de la enfermedad. Las cifras de SLPB varían según el riesgo de los pacientes. En los tres estudios (40;42;43) que analizan pacientes de riesgo bajo, la SLPB varía del 85% al 100%. En los 4 estudios (38;42;43;46) que analizan pacientes de riesgo alto, el control bioquímico varía del 79% al 92%. Las cifras de supervivencia libre de metástasis son superiores al 95% a los 3, 5 y 8 años del tratamiento (35;36;39-41;43;46) salvo en 1 estudio donde la supervivencia a los 5 años es del 87% (42). La supervivencia global es igual o superior al 95% en todos los estudios que aportan esta información (35;36;39-43;46).

La **tabla 4** muestra las complicaciones asociadas a la HDR-BT como monoterapia. Incluye complicaciones GI (dolor rectal, sangrado rectal, diarrea, proctitis, tenesmo, fístula y fisura rectal), GU (frecuencia/urgencia de micción, disuria, hematuria, retención e incontinencia urinaria), tanto agudas como a largo plazo con grado ≥ 2 que son aquellas que requieren tratamiento, así como información sobre la función sexual tras el tratamiento. Todos los estudios definen las complicaciones a largo plazo como aquellas que persisten o aparecen después de 6 meses del tratamiento, excepto 2 estudios (34;36) que consideran complicaciones a largo plazo aquellas que persisten o aparecen después de 3 meses del tratamiento. Excepto Prada *et al.* (40) que no encuentran complicaciones GI ni GU, el resto de los estudios encuentra que las complicaciones GU son más frecuentes y más graves que las GI (34-39;41-44;46)

Dos publicaciones (34;44) estudian la calidad de vida de los pacientes tratados con HDR-BT. Barkaty *et al.* (34) utilizan el cuestionario modificado *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC)-26, y estudian la calidad de vida en cuatro dominios: urinario, intestinal, sexual y hormonal, así como las puntuaciones del *International Prostate Symptom Score* (IPSS), encontrando que después de una caída al primer mes, excepto en el dominio sexual, las puntuaciones se recuperan, al menos

parcialmente, a los 48 meses del tratamiento (tabla 5). Komiya *et al.* (44) utilizan las siguientes herramientas: 1) *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P), 2) IPSS, 3) *International Index of Erectile Function Questionnaire* (IIEF), y encuentran un empeoramiento unos meses después del tratamiento pero una recuperación posterior a valores pre-tratamiento.

V. DISCUSIÓN

La HDR-BT constituye una alternativa terapéutica bien reconocida que puede usarse como monoterapia, como monoterapia de rescate, combinada con EBRT, o junto con otros tratamientos sistémicos encaminados a reducir la carga de la enfermedad (25). En el presente estudio nos hemos centrado en la HDR-BT administrada como monoterapia encontrando que constituye un tratamiento que ofrece buenos resultados de eficacia y seguridad en pacientes con CaP. No hemos considerado la HDR-BT como monoterapia de rescate ya que esta alternativa terapéutica se realiza tras la recurrencia del tumor en pacientes previamente tratados (26).

Hemos encontrado 2 revisiones, una de ellas es una RS, que incluyen en total 12 estudios que analizan la eficacia o efectividad y seguridad de la HDR-BT como monoterapia. Se trata de series de casos prospectivas o retrospectivas sin grupo control. Hemos revisado individualmente cada uno de los estudios y hemos comprobado que existe heterogeneidad entre ellos, y no siempre se incluyen los mismos datos ni de la misma forma. No obstante, hemos recogido la información tal como la presentan los autores y hemos analizado los resultados detalladamente. Consideramos que, aun teniendo en cuenta las limitaciones existentes, la información resulta de gran interés.

Encontramos que los 12 estudios recogidos en nuestra revisión incluyen pacientes de riesgo bajo e intermedio, pero 5 estudios incluyen también pacientes con riesgo alto. La literatura científica recoge que la HDR-BT como monoterapia está indicada especialmente en pacientes con CaP localizado y sin contraindicaciones específicas para recibir el tratamiento (26). Los pacientes con riesgo bajo e intermedio son los que con mayor probabilidad tienen la enfermedad limitada a la región prostática y se consideran por tanto los mejores candidatos a esta modalidad terapéutica (13;23;26). No obstante, aunque la mayoría de los autores se inclinan a considerar que la HDR-BT debería aplicarse en pacientes de riesgo bajo y de riesgo de bajo-intermedio (21;27) otros mantienen que los pacientes de riesgo alto también pueden beneficiarse del tratamiento (21;25).

Los criterios de selección de los pacientes es un tema en debate actualmente (21). Por otra parte, no siempre existe homogeneidad en las definiciones de riesgo, y la asignación al tratamiento está influida por sesgos médicos y de preferencia del paciente (27). De acuerdo con algunos autores, la selección del paciente debería basarse en la evaluación de la extensión de la enfermedad, evaluación del riesgo, historia clínica, examen físico incluyendo los síntomas urinarios y rectales y la función sexual, y los estudios radiológicos apropiados (26).

Encontramos que existen diferencias en las dosis de radiación recogidas en los estudios. Las dosis por fracción varían de 6 a 13 Gy siendo las dosis de 9 o 10 Gy las más utilizadas, con un número reducido de fracciones, y con 1 a 3 implantes. La dosis total varía de unos estudios a otros. La tendencia en la última década ha sido a utilizar pocas fracciones con una gran dosis por fracción. Algunos autores han comprobado que la reducción de 3 a 2 fracciones no se asocia con una menor eficacia o una mayor

toxicidad (47). La incorporación de los ultrasonidos en la planificación del tratamiento ha hecho que sea común el uso de una fracción por implante (26). Hoy día se utilizan distintos esquemas de dosis y no existe consenso sobre las dosis óptimas y el esquema de fraccionamiento en HDR-BT como monoterapia (21;25). Por otra parte, el tratamiento está en proceso de cambio, lo que hace que las recomendaciones sobre esquemas de tratamiento en la HDR-BT no estén bien establecidas (21;27).

En la realización de HDR-BT como monoterapia los estudios incluidos en la revisión utilizan tanto CT como TRUS, siendo ambos métodos bien reconocidos como procedimientos adecuados de dosimetría y planificación del tratamiento (21). La TRUS se considera una aproximación más eficiente por el menor tiempo necesario para la realización del tratamiento (25). Independientemente del sistema utilizado, existe acuerdo en que la HDR-BT como monoterapia constituye una modalidad terapéutica de gran valor pero de una gran complejidad. Las instituciones sanitarias deben tener en cuenta los requerimientos necesarios antes de la puesta en marcha de un programa de HDR-BT (26).

En nuestro estudio encontramos que algunos pacientes con CaP tratados con HDR-BT como monoterapia pueden recibir también terapia de privación de andrógenos (ADT del inglés, *androgen deprivation therapy*) durante periodos variables de tiempo. Para algunos autores este hecho podría ser una limitación a la hora de valorar los efectos de la HDR-BT (48). Sin embargo, los posibles beneficios del tratamiento hormonal en estos pacientes están hoy día en controversia. Se considera que aunque puede existir cierta interacción entre hormonas y radiación, el beneficio en los pacientes con HDR-BT sería menor que en los tratados con EBRT, ya que la dosis efectiva de radiación en la HDR-BT es más elevada (21). Por otra parte, el tratamiento hormonal se da sobre todo en los pacientes de mayor riesgo y suele ser omitida en los grupos de riesgo bajo e intermedio que son los que en mayor medida reciben la HDR-BT (25).

En relación al control del CaP mediante la HDR-BT como monoterapia encontramos que los distintos indicadores de eficacia utilizados muestran buenos resultados del tratamiento con una mediana de seguimiento que va de 1,4 a 5,4 años. Los seis estudios que analizan el control local de la enfermedad muestran valores cercanos al 100% o incluso del 100% en dos de los estudios. Especialmente relevantes resultan los resultados de la HDR-BT en relación con el riesgo del paciente. Sin embargo pocos estudios recogen esta información y los que lo hacen utilizan solo la SLPB. Observamos que los pacientes con riesgo bajo o intermedio presentan tasas más altas de control bioquímico de la enfermedad que los pacientes de riesgo alto, aunque estos últimos también presentan buenos resultados con valores en torno al 90% en tres de los cuatro estudios que recogen esta información. No obstante, los datos sobre la eficacia de la HDR-BT en los pacientes de alto riesgo son limitados y escasos. En la valoración de los resultados es preciso tener en cuenta la heterogeneidad existente en los estudios, en especial de las dosis prescritas, lo que hace que no sea posible realizar comparaciones. Además el periodo de seguimiento, aunque resulta de interés, es limitado y no alcanza los 10-15 años que se ha recomendado para el CaP (48).

La evidencia científica actual reconoce la HDR-BT como monoterapia como un tratamiento efectivo en pacientes con CaP de riesgo bajo e intermedio (27). No obstante, los pacientes con CaP de riesgo intermedio constituyen un grupo heterogéneo y pueden ser tratados con distintas formas de RT, bien como monoterapia o en

combinación (14). En los pacientes de alto riesgo, existe controversia sobre los resultados de la HDR-BT. Un reciente estudio apoya el tratamiento en pacientes de alto riesgo al encontrar que no existen diferencias en la SLPB en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto en un periodo de seguimiento de 5 años (47); Sin embargo, actualmente no está claro si los pacientes de alto riesgo deberían recibir HDR-BT como monoterapia o bien HDR-BT y EBRT (25). Algunos autores mantienen que dadas las limitaciones existentes, la HDR-BT en pacientes de alto riesgo debería ser considerada bajo un programa de investigación (26).

La seguridad de la HDR-BT se considera un aspecto del máximo interés ya que la asociación entre las dosis de radiación recibida por los órganos en zonas críticas y las complicaciones por la RT es clara (48). La mayoría de los estudios recogen las complicaciones GI y GU agudas y a largo plazo, especialmente las de grado 2 o superior por ser las de mayor interés (31-33), encuentran pocas complicaciones y consideran un nivel de toxicidad aceptable. Los estudios apenas describen complicaciones de grado 4, que son las de mayor gravedad. La tasa de preservación de la función eréctil, excepto en un estudio, es también aceptable. Así, un estudio reciente muestra que tras la HDR-BT, la preservación de la función eréctil a los 5 años es del 75% (49).

En relación a las complicaciones GI agudas, observamos que son escasas, incluso la mayoría de los estudios recogen la ausencia de complicaciones de este tipo. También las complicaciones GI a largo plazo son limitadas aunque con tasas ligeramente más altas que las agudas. Las complicaciones GU son más frecuentes que las GI, siendo de especial transcendencia las complicaciones GU graves a largo plazo. De acuerdo con algunos autores, estas se pueden minimizar realizando una adecuada selección del paciente, reduciendo la dosis uretral y aplicando un riguroso control de calidad del procedimiento, lo que incluye la revisión de la planificación en cada fracción utilizada (49). La precisión en la dosimetría reduce la incertidumbre en la distribución de la dosis y por tanto el riesgo de daño en las zonas críticas lo que supone un menor número de complicaciones agudas y crónicas (27).

A la hora de valorar los resultados de seguridad, es preciso tener en cuenta, las limitaciones existentes. Se encuentran diferencias en la población de estudio y se utilizan distintas escalas para medir las complicaciones tanto agudas como a largo plazo (28). Además, el tiempo de seguimiento de los estudios es limitado, siendo la mediana más alta de 5,6 años en un solo estudio. Aunque los estudios recogen complicaciones a largo plazo, normalmente se refieren a aquellas que aparecen o persisten a los 6 meses de finalizar la RT (31), lo que constituye un periodo de tiempo limitado. Para algunos autores serían complicaciones tempranas aquellas que ocurren en un periodo de seguimiento de menos de 1 año (34).

De acuerdo a la evidencia científica actual, la HDR-BT como monoterapia constituye un procedimiento seguro con una toxicidad baja (14;50). En los estudios incluidos en la revisión, no es posible analizar la relación entre dosis de radiación y complicaciones. Sin embargo, no parece existir un aumento en las complicaciones GI y GU graves usando dosis más altas de radiación (28). Algunos autores han comprobado que con variaciones en las dosis de radiación, las tasas de complicaciones son similares (50). La toxicidad parece aumentar cuando la HDR-BT se usa en conjunción con la EBRT, aunque la seguridad de esta modalidad terapéutica se considera igualmente aceptable (51).

En relación a la calidad de vida, encontramos que solamente 2 estudios de los 12 incluidos en la revisión, utilizan medidas de calidad de vida de los pacientes tratados con HDR-BT como monoterapia. Los estudios muestran que en el periodo post-tratamiento temprano, la calidad de vida de los pacientes se puede ver afectada, pero se va recuperando en los meses siguientes, por lo que la HDR-BT parece tener un impacto limitado en la calidad de vida de los pacientes (34;44).

Al valorar la eficacia y seguridad de la HDR-BT como monoterapia, consideramos que sería de gran interés poder contar con estudios comparativos de las distintas formas de RT. Sin embargo, no existen resultados de comparaciones directas entre HDR-BT, LDR-BT y SBRT (25). Tampoco existe suficiente información sobre diferencias en supervivencia con las distintas opciones terapéuticas (44). Algunos estudios estimativos encuentran que la HDR-BT consigue dosis intraprostáticas más altas que la SBRT (25). De acuerdo a la evidencia científica actual, la HDR-BT y la LDR-BT son igualmente seguras y efectivas en CaP localizado con los regímenes de tratamiento actuales y con la adecuada realización del implante (14;28). Sin embargo, para algunos autores, el control bioquímico de la enfermedad es similar para la HDR-BT y la LDR-BT, pero las tasas de complicaciones agudas y crónicas parecen favorecer a la HDR-BT (34).

Aunque en nuestra revisión no hemos incluido estudios de evaluación económica en relación a la HDR-BT, diversos estudios (52;53) recogen las ventajas económicas de la HDR-BT en comparación con otras alternativas terapéuticas. En la HDR-BT una sola fuente radiactiva puede ser usada para tratar a numerosos pacientes y distintos tipos de enfermedades. Además, el tiempo de tratamiento es más corto que el necesario para otras alternativas terapéuticas. Por otra parte el hecho de que los pacientes no permanezcan radiactivos tras el tratamiento, hace que no sea necesario llevar a cabo medidas relacionadas con la protección radiológica. Existe acuerdo en que la HDR-BT constituye un procedimiento coste-efectivo y como tal es reembolsado en los sistemas sanitarios de muchos países (14;21;25).

VI. CONCLUSIONES

1. Hemos encontrado dos revisiones que incluyen doce estudios no comparativos que analizan la eficacia y seguridad de la HDR-BT como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata.
2. Los estudios muestran distintos criterios de selección de pacientes y utilizan distintas dosis y distintos esquemas de fraccionamiento en la HDR-BT como monoterapia.
3. Tanto la Tomografía Computarizada como la Ultrasonografía Transrectal se consideran procedimientos adecuados para realizar la dosimetría y el plan de tratamiento en la HDR-BT. Dada la complejidad del proceso, se deben tener en cuenta los requerimientos necesarios para la puesta en marcha de un programa de HDR-BT como monoterapia.
4. Los resultados en relación a la eficacia de la HDR-BT como monoterapia son buenos, especialmente en pacientes de riesgo bajo e intermedio. No obstante, es preciso tener en cuenta que existe heterogeneidad entre los estudios, en especial en las dosis prescritas, y el periodo de seguimiento es limitado. No existe suficiente información para valorar la eficacia del tratamiento en pacientes de riesgo alto.
5. Las tasas de complicaciones tras la HDR-BT como monoterapia son bajas y la mayoría de ellas de poca gravedad, por lo que el nivel de toxicidad del tratamiento, en un periodo de corto a medio plazo, es aceptable. No obstante, existen limitaciones especialmente por las diferencias en las dosis de tratamiento y las distintas escalas utilizadas para medir las complicaciones.
6. No hemos incluido estudios de evaluación económica de la HDR-BT como monoterapia. Sin embargo la literatura científica recoge las ventajas económicas del procedimiento, considerado como una alternativa terapéutica coste-efectiva.
7. Creemos que es necesario potenciar la investigación sobre la HDR-BT. De especial interés resultaría la estandarización del tratamiento, lo que facilitaría la evaluación de la eficacia y seguridad del procedimiento en pacientes de distintos grupos de riesgo, y la comparación de resultados con otras alternativas terapéuticas.
8. Consideramos fundamental la realización de estudios sobre resultados de la HDR-BT a largo plazo, que aporten mayor información sobre la eficacia y en especial sobre la seguridad de la HDR-BT.

VII. TABLAS

Tabla 1. Estudios incluidos en las revisiones sobre braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con CaP. Datos generales

Autor	N	Reclutamiento	Diseño de estudio	Edad Mediana (rango)	Grupo de riesgo	Clasificación
Barkati, 2012	79	2003-2008	Prospectivo. Fase II	69 (47-77)	Bajo-Intermedio	T1c, T2a, T2b, T2c
Demanes, 2011 ¹	298	1996-2005	Prospectivo Multicéntrico	63	Bajo-Intermedio	T1-T2a, T2b, T2c
Ghadjar, 2009	36	2003-2006	Retrospectivo	63,5 (46-81)	Bajo-Intermedio	T1c, T2c
Ghilezan, 2012	94	2005-2010	Retrospectivo	63 (47-74)	Bajo-Intermedio	T1c, T2a, T2b
Hoskins, 2012	197	2003-2009	Prospectivo. Fase I/II	69 (55-81)	Bajo-Intermedio-Alto	T1-T3b y ≥ T3
Komiya, 2013	51	2007-2010	Retrospectivo	69	Bajo-Intermedio-Alto	T1c, T2a, T2b, T3a
Martínez, 2010 ²	171 77	1993-2004 1996-2002	Retrospectivo	Media: 64 Media: 63	Bajo-Intermedio	T1b, T1c, T2a, T2b, T2c, T1b, T1c, T2a, T2b
Prada, 2012	40	2008-2010	Prospectivo	71 (59-79)	Bajo-Intermedio	T1c, T2a, T2c
Rogers, 2012	284	2001-	Retrospectivo	71 (47-84)	Intermedio	T1b, T1c, T2a, T2b, T2c
Yoshioka, 2011	112	1996-2005	Retrospectivo	68 (47-81)	Bajo-Intermedio-Alto	T1, T2, T3, T4
Yoshioka, 2014	63	2005-2010	Prospectivo	69 (50-82)	Intermedio-Alto	T1, T2, T3, T4
Zamboglou, 2013	A: 141 B: 351 C: 226	2002-2009	Prospectivo	67,2 (46-79,9) 68,4 (44,1-82,2) 69,9 (44,8-83)	Bajo-Intermedio-Alto	T1b, T1c, T2a, T2b, T2c, T3a

¹ Estudio con un total de 298 pacientes tratados con dos protocolos biológicamente equivalentes: 141 pacientes con el protocolo WBH (*William Beaumont Hospital*) y 157 pacientes con el protocolo CET (*California Endocurietherapy Center*).

² Estudio con un total de 248 pacientes tratados con dos protocolos biológicamente equivalentes: 171 pacientes con el protocolo WBH y 77 con el protocolo CET. Muy probablemente muchos casos del estudio de Demanes, 2011 y de Martínez, 2010 estén incluidos en las dos publicaciones.

Tabla 2. Estudios incluidos en las revisiones sobre braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con CaP. Características de la intervención

Autor	N	Dosis x fracción (Gy/n.º fracciones)	Dosis total (Gy)	N.º implantes	Dosimetría	Pacientes con tratamiento hormonal N (%)
Barkati, 2012	19	10 Gy/3 frac	30	1	CT	7 (8,9%)
	19	10,5 Gy/3 frac	31,5			
	19	11 Gy/3 frac	33			
	22	11,5 Gy/3 frac	34,5			
Demanes, 2011 ¹	141	9,5 Gy/4 frac	38	1	Rayos X/CT	(24%)
	157	7 Gy/6 frac	42	2		
Ghadjar, 2009	36	9,5 Gy/4 frac	38	1	CT	5 (13,9%)
Ghilezan, 2012	50	12 Gy/2 frac	24	1	TRUS	
	44	13,5 Gy/2 frac	27	1		
Hoskins, 2012	30	8,5 Gy/4 frac	34	1	CT	
	25	9 Gy/4 frac	36	1		
	109	10,5 Gy/3 frac	31,5	1		
	33	13 Gy/2 frac	26			
Komiya, 2013	51	6,5 Gy/7 frac	45,5	1		Mediana: 19
Martinez, 2010 ²	171	9,5 Gy/4 frac	38	1	TRUS	47 (28%)
	77	7 Gy/6 frac	42	2		20 (26%)
Prada, 2012	40	19 Gy/1 frac	19	1	TRUS	14 (35%)
Rogers, 2012	284	6,5 Gy/6 frac	39	2	CT	46 (16,2%)
Yoshioka, 2011	112	6 Gy/9 frac	54	1	Rayos X/CT	94 (84%)
Yoshioka, 2014	63	6,5/7 frac	45,5	1	CT	37 (59%)
Zamboglou, 2013	A: 141	9,5 Gy/4 frac	38	1	CT	30 (21,2%)
	B: 351	9,5 Gy/4 frac	38	2	TRUS	70 (19,9%)
	C: 226	11,5 Gy/3 frac	34,5	3	TRUS	55 (24,3%)

¹ Estudio con un total de 298 pacientes tratados con dos protocolos biológicamente equivalentes: 141 pacientes con el protocolo WBH (*William Beaumont Hospital*) y 157 pacientes con el protocolo CET (*California Endocurietherapy Center*).

² Estudio con un total de 248 pacientes tratados con dos protocolos biológicamente equivalentes: 171 pacientes con el protocolo WBH y 77 con el protocolo CET. Muy probablemente algunos casos del estudio de Demanes, 2011 y de Martinez, 2010 estén incluidos en las dos publicaciones.

CT: Tomografía computarizada (del inglés *computed tomography*).

TRUS: Ultrasonografía transrectal (del inglés *transrectal ultrasonography*).

Tabla 3. Estudios incluidos en las revisiones sobre braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con CaP. Control de la enfermedad

Autor	Mediana seguimiento años	Control local % (IC95%)	SLPB % Riesgo bajo	SLPB % Riesgo medio	SLPB % Riesgo alto	Supervivencia libre de metástasis %	Supervivencia global %
Barkati, 2012	3,3 (0,08-5,3)	98,7%	A los 5 años: 85,1% (IC95%: 72,5-94,5)			—	—
Demanes, 2011	5,2	A los 5 y 8 años: 99%	A los 5 y 8 años: 97%			A los 5 y 8 años: 99%	A los 5 y 8 años: 95%
Ghadjar, 2009	3 (0,4-4)		A los 3 años: 100%				A los 3 años: 100%
Ghilezan, 2012	1,4 (0,5-3,4)	—	—	—	—	—	—
Hoskins, 2012	3,1 (0,2-6)	—	—	A los 3 años: 99%	A los 3 años: 91%	—	—
Komiya, 2013	1,4	—		96,1%		—	—
Martinez, 2010	WBH: 4,6 CET: 4,1	99% ¹		WBH: 91% CET: 87%		99% ¹	95% ¹
Prada, 2012	1,6 (0,7-2,7)	A corto plazo: 100%	A los 2,7 años: 100%	A los 2,7 años: 88%		A los 2,7 años: 98%	A los 2,7 años: 98%
Rogers, 2012	2,7 (1-8)	A los 5 años: 100%		A los 5 años: 94,4% (IC95%:90,1-98,7)		A los 5 años: 99% (IC95%:96,4-100)	A los 5 años: 98% (IC95%:96-100)
Yoshioka, 2011	5,4 (1,3-11,4)	A los 5 años: 97%	A los 5 años: 85% (IC95%:66-100)	A los 5 años: 93% (IC95%:83-100)	A los 5 años: 79% (IC95%:69-89)	A los 5 años: 87%	A los 5 años: 96%
Yoshioka, 2014	3,5 (1,1-6)	—		A los 3 años: 96%	A los 3 años: 90%	A los 3 años: 98%	A los 3 años: 100%
Zamboglou, 2013	4,4	—	A los 5 años: 95%	A los 5 años: 92%	A los 5 años: 92%	A los 3, 5 y 8 años: 99%, 98% y 97%	97,5%

¹ Dato recogido de la revisión de Demanes *et al* 2014.
SLPB: supervivencia libre de progresión bioquímica.

Tabla 4. Estudios incluidos en las revisiones sobre braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con CaP. Complicaciones gastrointestinales, genitourinarias y función sexual

Autor	Grado	Complicaciones gastrointestinales (GI)			Complicaciones genitourinarias (GU)			Función sexual
		Agudas	Largo plazo	Largo plazo	Agudas	Largo plazo	Largo plazo	
Barkati, 2012	2 3	1 evento 0	4 eventos 0	12 eventos 1 evento	30 eventos 16 eventos	Alterada en 71% pac. con función adecuada antes del tratamiento (IC95%: 55-87).	—	
Demanes, 2011	2 3	<1%	<1%	10% (sobre todo frecuencia/urgencia) 3% (disuria, retención, hematuria)	—	Tasa preservación sexual: 75% (21 de 28 pacientes sin tratamiento hormonal).	—	
Ghadjar, 2009	2 3	2 pac (6%) 0	2 pac (6%) 0	1 pac (3%)	4 pac (11%)	—	—	
Ghilezan, 2012	2 3 4	0 0 0	3 eventos 1 evento 1 evento	<5, excepto frecuencia-urgencia: 13% 1 paciente 0	<5%, excepto frecuencia-urgencia: 16% 1 pac (2 eventos) 0	—	—	
Hoskins, 2012	2 3 4	— 0 0	— 1% 0	— 3-7% 0-4%	— 3-16% 0	—	—	
Komiyá, 2013	2 3 4	0 0 0	0 0 0	23 eventos 1 evento 0	6 eventos 0 0	Disfunción eréctil: -Aguda: 2 pacientes G-2. -Largo plazo: 5 pac G-2 y 2 pac G-3.	—	
Martínez, 2010 ¹	2 3	1,5% 0	1,5% 0,5%	33,5% 4,5%	31,5% 9%	Tasa impotencia a los 5 años: 20%.	—	
Prada, 2012	2 3	0 0	0 0	0 0	0 0	Tasa preservación sexual: 89% de los pacientes sin impotencia al inicio del tratamiento y sin tratamiento hormonal.	—	
Rogers, 2012	2 3	—	0 0	—	5 (1,8%) 2 (0,7%)	Tasa preservación sexual a 2 años: 82,6% de los pacientes sin impotencia al inicio del tratamiento.	—	
Yoshioka, 2011	2 3	2 pac (1,8%) 0	6 pac (5,4%) 1 pac (0,9%)	19 pac (17%) 6 pac (5,4%)	7 pac (6,3%) 2 pac (1,8%)	—	—	
Yoshioka, 2014	2 3	0 0	1 pac (2%) 0	6 pac (10%) 0	4 pac (7%) 0	—	—	
Zamboglou, 2013 ²	2 3 4	A:141 0 1 (1%) 0	B:351 4 (1%) 5 (1%) 0	C:225 8 (4%) 0 0	A:141 22 (16%) 13 (9%) 0	B:351 58 (17%) 17 (5%) 0	C:225 48 (21%) 4 (2%) 1 (0,5%)	—

Eventos principales. GU: frecuencia/urgencia micción, disuria, retención, incontinencia, hematuria. GI: diarrea sangrado, proctitis, dolor, fisura, tenesmo.

¹ Datos de toxicidad referidos a 221 pacientes.

² Indica número de eventos.

Tabla 5. Barkaty et al 2012. Calidad de vida mediante cuestionario EPIC

Dominio	Antes HDB (n=62)	1 mes (n=41)	3 mes (n=35)	6 meses (n=26)	12 mes (n=29)	48 mes (n=20)
Urinario	93 (71-100)	67 (26-94)	89 (62-97)	89 (65-97)	80 (42-96)	84 (54-97)
Intestinal	96 (72-100)	86 (50-100)	96 (69-100)	95 (59-100)	92 (72-100)	95 (65-100)
Sexual	70 (8-95)	40 (0-83)	38 (15-87)	37 (10-83)	33 (6-68)	36 (6-67)
Hormonal	93 (73-100)	84 (57-100)	93 (62-100)	91 (72-100)	96 (77-100)	96 (72-100)
IPSS	2 (0-13)	14 (2-31)	6 (1-18)	5 (0-25)	7 (1-23)	6 (1-26)

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B): E701-6.
- (2) López Abente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V *et al.* La situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- (3) SEOM. Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica; 2014.
- (4) Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, *et al.* Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología; 2010.
- (5) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-37.
- (6) Angulo JC, Viñas MA, Gimbernat H, Fata FR, Granados R, Luján M. Baseline PSA in a Spanish male population aged 40-49 years anticipates detection of prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2015;39(10):605-11.
- (7) National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175. National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- (8) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud- I+CS; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/02; 2008.
- (9) SEOM. Cáncer de Próstata. Sociedad Española de Oncología Médica; 2013.
- (10) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
- (11) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Geavada LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
- (12) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Practice Guidelines in Oncology. Report No: v.1.2008.
- (13) American College of Radiology (ACR), American Society for Radiation Oncology (ASTRO). ACR-ASTRO practice guideline for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. American College of Radiology 2015. Available from: URL: <http://www.acr.org/~media/1AE76757ADA64E73812D316DDC8E4BCA.pdf>.
- (14) Skowronek J. Brachytherapy in the therapy of prostate cancer - an interesting choice. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013;17(5):407-12.
- (15) Mahecha I, Plazas MC, Machado H, Perea S. Comparación de los tratamientos en radioterapia convencional y conformal para cáncer de próstata por medio de dosimetría termoluminiscente. *Rev Acad Colomb Cienc* 2006;30(117):517-24.
- (16) Zapatero A, Martín A, Cruz-Conde A, López MA, Mínguez R, García-Vicente F. Intensificación de dosis con radioterapia conformacional 3D en cáncer de próstata. ¿Más dosis es mejor? *Actas Urológicas Españolas* 2005;29(9):834-41.
- (17) Fraass BA. The development of conformal radiation therapy. *Med Phys* 1995;22(11 Pt 2):1911-21.
- (18) American Cancer Society. Cáncer de Próstata. American Cancer Society 2014. Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002319-pdf.pdf>.
- (19) Asociación Oncológica Radioterápica de Aragón (ASORA). Braquiterapia de Alta tasa de Dosis HDR. Asociación Oncológica Radioterápica de Aragón (ASORA) 2015. Available from: URL: <http://www.asorart.com/index.php/informaci%C3%B3n-sobre-que-es-la-braquiterapia/braquiterapia-de-alta-tasa-de-dosis-hdr>.
- (20) Abreu P, Vera A, Urdaneta N, Barboza D, Villegas M. Tratamiento del Cáncer de Próstata con Braquiterapia de Alta Tasa como Monoterapia: Resultados Preliminares. *Rev Venez Oncol* 2013;25(3):144-49.
- (21) Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, Yoshida K, Nose T, Ogawa K. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(1):91-8.

- (22) Cendales R, Alwers E, Cifuentes J, Bobadilla I, Torres F, Arbelaez J, *et al.* High-dose-rate brachytherapy delivered in two fractions as monotherapy for low-risk prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7(1):10-6.
- (23) American College of Radiology (ACR), American Brachytherapy Society. ACR-ABS Practice Parameter for the Performance of High-Dose-Rate Brachytherapy. American College of Radiology 2015. Available from: URL: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/High_Dose_Rate_Brachy.pdf.
- (24) Martínez A, Torres F. Tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia de alta tasa. *Revista Colombiana de Cancerología* 2002;6(1):47-53.
- (25) Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13(6):529-41.
- (26) Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, *et al.* American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):20-32.
- (27) Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, Milickovic N, Baltas D, Ratka M, *et al.* High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol* 2013;8:115.
- (28) De Bari B, Daidone A, Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:360-70.
- (29) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, 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(4):965-74.
- (30) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
- (31) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-46.
- (32) [No authors listed]. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995;35(1):17-60.
- (33) Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, *et al.* EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1043-47.
- (34) Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van DS, *et al.* High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1889-96.
- (35) Demanes DJ, Martínez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, *et al.* High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1286-92.
- (36) Ghadjjar P, Keller T, Rentsch CA, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, *et al.* Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. *Brachytherapy* 2009;8(1):45-51.
- (37) Ghilezan M, Martínez A, Gustason G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, *et al.* High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):927-32.
- (38) Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R, *et al.* High-Dose-Rate Brachytherapy Alone for Localized Prostate Cancer in Patients at Moderate or High Risk of Biochemical Recurrence. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82(4):1376-84.
- (39) Martínez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):481-8.
- (40) Prada PJ, Jiménez I, González-Suárez H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Méndez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy* 2012;11(2):105-10.
- (41) Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, *et al.* High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2012;187(1):109-16.
- (42) Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, *et al.* Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):469-75.

- (43) Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, *et al.* High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):672-8.
- (44) Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, *et al.* Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *Int J Urol* 2013;20(2):185-92.
- (45) Mark RJ, Anderson PJ, Akins Rs, Nair M. Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Early Stage Prostate Cancer: Median 8-Year Results in 301 Patients. *Brachytherapy* 2010;9 (Suppl 1): s76.
- (46) Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O, Nakai Y, Isohashi F, Seo Y, *et al.* Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: a dose reduction trial. *Radiother Oncol* 2014;110(1):114-9.
- (47) Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G, *et al.* High-dose-rate brachytherapy with two or three fractions as monotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2014;112(1):63-7.
- (48) Kukielka AM, Dabrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer-Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy* 2015;14(3):359-65.
- (49) Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, *et al.* Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:122.
- (50) Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):441-6.
- (51) Nasiruddin M, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, *et al.* Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82(1):204-12.
- (52) Baternann JJ. Brachytherapy as monotherapy in localised prostate cancer, permanent seed implantation or high dose rate? *Radiother Oncol* 2004;71: S29.
- (53) Cosset JM, Haie-Meder C. Brachytherapy for prostate cancer: high dose rate or low-dose rate?. *Cancer Radiother* 2005;9(8):610-9.

IX. ANEXOS

ANEXO I. GRADOS DE RECOMENDACIÓN DE SIGN

- A. Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
- B. Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
- C. Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
- D. Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Buena práctica clínica

- Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

ANEXO II. GRADO DE COMPROBACIÓN CIENTÍFICA

Las recomendaciones recogidas en la Guía Clínica sobre el CaP de la Asociación Europea de Urología (4) se basan en una búsqueda bibliográfica sistemática y la selección de artículos con el mayor grado de comprobación científica (GCC) de acuerdo a un esquema de valoración adaptado de los Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

Grado de comprobación científica:

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de meta-análisis de ensayos aleatorizados.
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado.
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización.
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio semiexperimental bien diseñado de otro tipo.
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos.
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia.

ANEXO III. BASES DE DATOS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Listado de bases de datos consultadas

- MEDLINE (PUBMED).
- CRD Databases (DARE, HTA database, NHS Economic Evaluation Database).
- COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS Y CENTRAL (Biblioteca Cochrane Plus).
- CLINICALTRIALS.
- EUROSCAN.

Estrategia de búsqueda

PUBMED:

High-dose-rate[All Fields] OR HDR brachytherapy[All Fields] AND
("brachytherapy"[MeSH Terms] OR "brachytherapy"[All Fields]) AND
("brachytherapy"[MeSH Terms] OR "brachytherapy"[All Fields]) AND
("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND monotherapy[All Fields]

CLINICALTRIALS

High-Dose-Rate Brachytherapy AND prostate cancer AND monotherapy.

ANEXO IV. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios (ECA), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos).
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).
	2 c	Investigación de resultados en salud.
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

* Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.

Calidad de la evidencia y grado de recomendación según la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento

Estudio	Diseño	Nivel de evidencia	Recomendación
Demanes et al 2014 (25)	Revisión sistemática	3a	B
De Bari et al 2015 (28)	Revisión no sistemática	3a	B

ANEXO V. ARTÍCULOS EXCLUIDOS Y CAUSA DE EXCLUSIÓN

Autor	Referencia	Causa exclusión
Abreu P	Rev Venez Oncol 2013;25(3):144-9	Serie
Aluwini S	J Endourol 2010;24(85):865-9	Serie
Aluwini S	Radiation Oncology 2103;8:84	Serie
Barkati M	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):1889-96	Incluido en las Revisiones
Batermann JJ	Radiother Oncol 2004;71: S29	Costes
Bowes D	Curr Opin Urol 2011;21:219-24	Revisión
Cendales R	J Contemp Brachytherapy 2015;7(1):10-6	Serie
Cosset JM	Cancer Radiother 2005;9(8):610-9	Costes
Demanes DJ	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):1286-92	Incluido en las Revisiones
Ghadjar P	Brachytherapy 2009;8(1):45-51	Incluido en las Revisiones
Ghadjar P	Radiation Oncology 2104;9:122	Serie
Ghilezan M	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83(3):927-32	Incluido en las Revisiones
Grills I	J Urol 2004;171:1098-104	Serie
Hoskin P	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(4):1376-84	Incluido en las Revisiones
Hoskin P	Radiother Oncol 2014;110:268-71	Serie
Hoskin P	Radiother Oncol 2014;112:63-7	Serie
Jabbari S	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):228-34	Serie
Komiya A	Int J Urol 2013;20(2):185-92	Incluido en las Revisiones
Kukielka A	Brachytherapy 2015;14:359-65	Serie
Mark J	Brachytherapy 2010;9 (Suppl 1): s76	Congreso
Martínez AA	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(1):61-9	Serie
Martínez AA	Am J Clin Oncol 2010;33(5):481-8	Incluido en las Revisiones
Martínez AA	Rev Colomb Cancerol 2002;6(1):47-53	Revisión
Prada PJ	Brachytherapy 2012;11(2):105-10	Incluido en las Revisiones
Rogers CL	J Urol 2012;187(1):109-16	Incluido en las Revisiones
Tselis N	Radiation Oncology 2103;8:115	Serie
Yamada Y	Brachytherapy 2012;11:20-32	Revisión
Yoshioka Y	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(2):469-75	Incluido en las Revisiones
Yoshioka Y	Radiother Oncol 2014;110(1):114-9	Incluido en las Revisiones
Yoshioka Y	J Contemp Brachytherapy 2014;6(1):91-8	Revisión
Yoshioka Y	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(3):675-81	Serie
Yoshioka Y	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(1):213-20	Serie
Zamboglou N	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85(3):672-8	Incluido en las Revisiones