

Prostat Kanseri Tedavisinde Yüksek Doz Hızında Brakiterapi Uygulaması

Alaattin Özen*, Şule Parlar**, Mert Saynak**, Hasan Murat Çaloğlu**, Mustafa Cem Uzal**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

ÖZ

Prostat kanseri kansere bağlı ölümler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde brakiterapi uygulaması son 20 yıl içerisinde değer kazanmıştır. Prostat kanseri tedavisinde brakiterapi en az prostatektomi kadar etkin tedavi sonuçlarını daha az yan etki ile sağlar. Yüksek doz hızında (High dose rate: HDR) brakiterapi uygulaması genellikle eksternal radyoterapiye ek olarak boost amaçlı kullanılmakla birlikte, tek başına düşük doz hızında (Low dose rate: LDR) brakiterapiye alternatif olarak da kullanılabilir. HDR monoterapisi kısıtlı klinik deneyim nedeniyle kontrollü çalışmalar dışında kullanılmamaktadır. LDR brakiterapiden farklı olarak kapsül ve seminal vezikül invazyonu olan hastalarda HDR brakiterapi uygulanabilmektedir. Bu uygulama minimal invaziv bir prosedür sonrası hızlı bir iyileşme ile sonuçlanan ayaktan tedavi özelliğine sahiptir. Bununla birlikte, uzun dönem sekel ya da ciddi yan etki gelişme riski cerrahi yöntemlere göre daha azdır. Eretil disfonksiyon açısından da daha iyi bir korunma sağlar.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, radyoterapi, yüksek doz hızında brakiterapi

ABSTRACT

High Dose Rate Brachytherapy Application in Prostate Cancer Treatment

Prostate cancer is an important cause of cancer related deaths. Brachytherapy application in patients with prostate cancer has gained value increasingly in the last 20 years. Effective treatment outcomes with much lower side effects at least as prostatectomy can be achieved with brachytherapy. Although high dose rate (HDR) brachytherapy application is used in addition to external radiotherapy as boost dose, it can be used as monotherapy for an alternative to low dose rate (LDR) brachytherapy. Nevertheless, due to limited clinical experience, HDR monotherapy is not recommended except in controlled clinical trials. Differently from LDR, HDR brachytherapy can be used in patients with invasion of prostatic capsul and/or seminal vesicle. This application is a minimal invasive procedure and ambulatory treatment resulting in a quick recovery. Development of long term sequelae or serious side effects are lower than those of surgical procedures. At the same time it also provides a better protection in terms of erectile dysfunction.

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, high dose rate brachytherapy

GİRİŞ

Prostat kanseri toplumsal bir sağlık sorunu olup, son yıllarda tanı ve tarama testlerindeki gelişmeler prostat kanseri insidansında göreceli bir artışa neden olmuş ancak bu gelişmeler hastaların aynı zamanda daha erken evrede yakalanmalarına olanak sağlamıştır⁽¹⁾.

Özellikle son 20 yıl içerisindeki teknolojik gelişmeler (üç boyutlu görüntüleme teknikleri I-125, Pd-103, Cs-131 gibi farklı izotopların tedavide kullanılması,

planlama sistemlerindeki gelişmeler gibi) sayesinde hem düşük doz hızında (Low dose rate: LDR) hem de yüksek doz hızında (High dose rate: HDR) prostat brakiterapi uygulamaları ilgi odağı olmuştur. Ayrıca bu uygulamaların prostat kanseri tedavisindeki etkinliği ve uygulanabilirliği farklı klinik çalışmalarla da desteklenmiştir.

Bu derlemenin amacı HDR brakiterapi uygulamasının prostat kanseri tedavisindeki rolünü ve uygulama aşamalarını özetlemektir.

Alındığı Tarih: 25.05.2015

Kabul Tarihi: 25.12.2015

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Alaattin Özen, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, 26430-Eskişehir

e-posta: dralovettin@gmail.com

Tarihçe

Transüretral LDR prostat brakiterapisi ilk defa Ra-226 radyoizotopu kullanılarak 1913 yılında Paris'te Pasteau ve Degrais tarafından yapılmış ve bunu takiben Hugh Hampton Young tarafından 1920'lerde Ra-226 implantı yerleştirme metodu geliştirilmiştir (2,3). Tekniklerin özellikle homojen doz dağılımını sağlamadaki yetersizlikleri nedeniyle hastaliksız sağ kalımdaki başarısızlık brakiterapinin klinik kullanımını azaltmıştır (3). 1970'lerde açık retropubik I-125 radyoaktif kaynak implant uygulaması tanımlanmış ve prostat kanseri tedavisinde brakiterapi uygulaması tekrar gündeme gelmiştir. Ancak dozimetrik planlamanın yalnızca nomogramların kullanımı ile sınırlı olması, implantların yerleştirilmesinde yalnızca palpasyonla değerlendirme yapılması ve majör bir cerrahi gerekliliği bu tekniğin dezavantajları idi. Ayrıca o dönemde radyolojik ve patolojik değerlendirmelerdeki yetersizlikler ve sonraki dönemde gerek cerrahi gerekse eksternal radyoterapideki teknik eksiklikler bu yöntemin yaygın olarak uygulanmasının önüne geçmiştir (4). 1980'lerde modern brakiterapi tekniklerinin geliştirilmesi ile prostat kanserinde brakiterapi uygulaması yine gündeme gelmiştir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde transperineal prostat implant tekniği Holm tarafından tanımlanmış olup, günümüzde kullanılmakta olan tekniğe öncülük etmiştir (5).

Prostat kanserinde HDR brakiterapi uygulamasında son 30 yıl içerisinde özellikle tedavi planlama bilgisayarları ve "afterloading" cihazlarındaki gelişmeler sayesinde büyük ilerlemeler elde edilmiştir. Bu yenilikler hedef dokuda daha iyi bir doz dağılımına ve çalışanların daha az dozlara maruz kalmalarına olanak sağlamıştır. HDR prostat brakiterapisi 370 GBq (10 Ci) radyoaktiviteye sahip bir veya iki Ir-192 kaynağı kullanılarak yapılır. Uygulamada hedef prostat dokusuna yerleştirilen kateter ya da kılavuz iğnelerin pozisyonlandırılması, uygun doz dağılımının sağlanması, kaynağın her pozisyonundaki bekleme süreleri (dwell time), HDR brakiterapi uygulaması için geliştirilmiş tedavi planlama sistemi ile sağlanır ve genellikle fraksiyon başına 5Gy'in üzerinde dozlar uygulanır.

Hasta seçimi

HDR prostat brakiterapisi tek başına monoterapi şeklinde uygulanabileceği gibi eksternal radyoterapiye ek olarak boost amacıyla da kullanılabilir. Tek başına HDR brakiterapi için uygun hasta grubu PSA ≤ 10 ng/ml, GS ≤ 6 gibi düşük risk grubu T1b ve T2a prostat kanseri tanımlı hastalardır.[6-9] Boost amaçlı HDR brakiterapi daha yüksek riske sahip hastalarda tercih edilir (T1b-T3a, herhangi bir PSA değeri, herhangi bir GS) (10). Pubik ark defekti, maksimum akım hızının 10 m/sn'nin altında olması, Uluslararası Prostat Semptom skorunun (International Prostate Symptom Score, IPSS) 20'den büyük olması, son 6 ay içerisinde TURP uygulaması, üriner obstrüksiyona ait semptom varlığı, litotomi pozisyonunun verilememesi, anesteziye uygun olmaması ve rektal fistül varlığı HDR prostat brakiterapisi için kontrendikasyon oluşturmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Prostat kanseri tanımlı hastalarda HDR prostat brakiterapisi için kontrendikasyonlar.

Pubik ark defekti
Maksimum akım hızı < 10 m/sn
Uluslararası Prostat Semptom skoru (International Prostate Symptom Score, IPSS) > 20
Son 6 ay içerisinde TURP uygulaması
Üriner obstrüksiyona ait semptom varlığı
Litotomi pozisyonunun verilememesi
Anestezi için kontrendikasyon varlığı
Rektal fistül varlığı

HDR prostat brakiterapi uygulaması (Tablo 2)

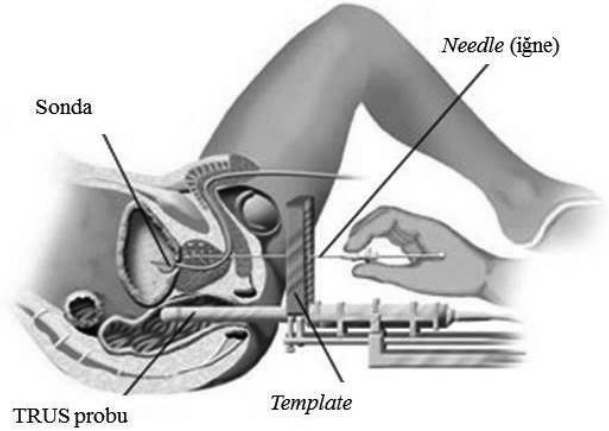
Tablo 2. Prostat kanseri tanımlı hastalarda HDR prostat brakiterapi uygulaması aşamaları.

Hazırlık
Kateter yerleştirilmesi
Kateter fiksasyonu
İmplantasyon sonrası görüntüleme
Kontrolleme ve dozimetri
Tedavinin uygulanması

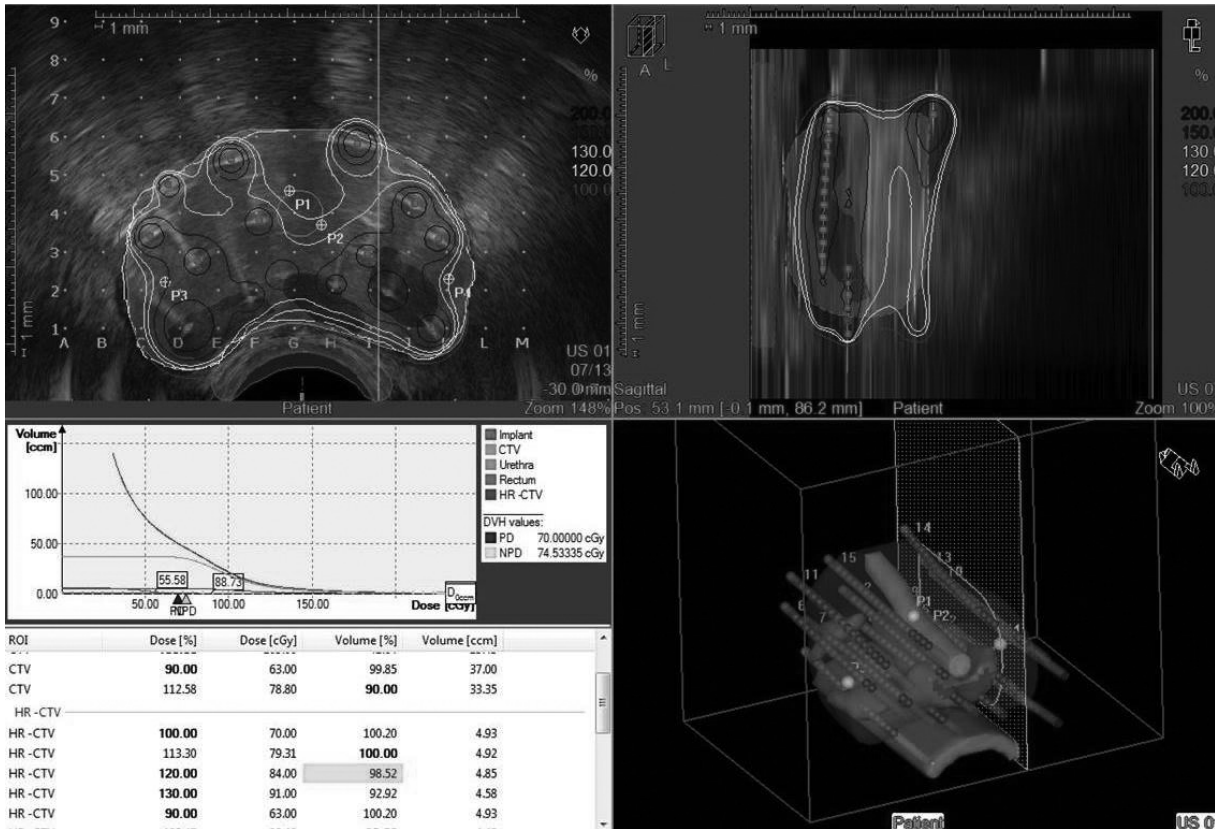
Tüm bu işlemler genel anestezi ya da spinal anestezi altında uygulanır. Üretra pozisyonunu belirlemek ve prosedür boyunca üriner drenajı sağlamak için üriner sonda yerleştirilir. Perine cildi sterilize edildikten sonra skrotum alandan yukarıya doğru uzaklaştırılır ve bantlanır. Perineyi açıkta bırakacak şekilde çevre alanlara steril örtüler yerleştirilir. Hasta "extended lithotomy" pozisyonunda yatırılır. TRUS probu apektan itibaren seri görüntüler alacak şekilde rektuma yerleş-

tilir. Hasta pozisyonu, template ve TRUS probunun konumu Şekil 1'de gösterilmektedir. Eğer CTV'ye dahil edilecek ise bu görüntüler seminal vezikülleri de içermelidir. Template CTV sınırlarını kapsamaya uygun olacak şekilde pozisyonlandırılmalıdır. Bunun için prostat santralize edilmeli ve üretra santral hat

üzerinde ve CTV'nin alt sınırı kateter pozisyonunun en alt sınırının üzerinde olmalıdır. Amaç tüm prostatı homojen bir şekilde sarmak olduğu için iğneler gland periferinden yaklaşık 10 mm mesafeye yerleştirilir. Böylece CTV çevresinde 3 mm marj verilerek elde edilecek olan PTV kapsanabilir. Öncelikli olarak



Şekil 1. Hasta pozisyonu, *template* ve TRUS probunun konumu.



Şekil 2. HDR uygulamasına ait doz dağılımı.

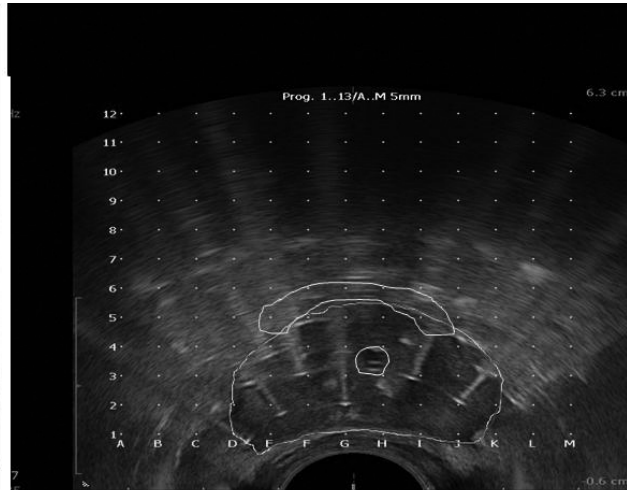
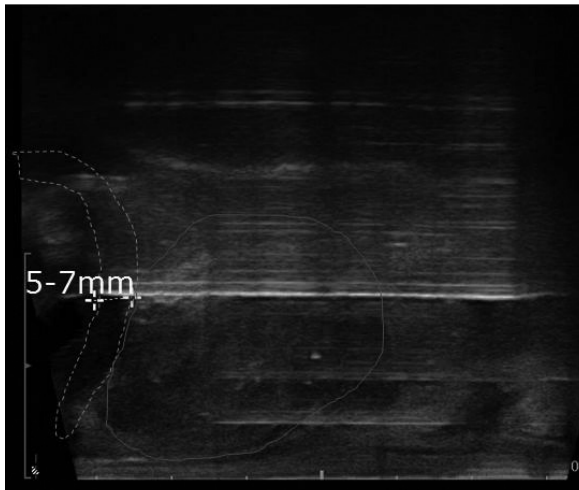
anterior iğneler yerleştirilir. Bu pubik arkın kontrol edilmesi ve gerekli TRUS modifikasyonların yapılabilmesi için bir avantajdır. Aynı zamanda yerleştirilen iğnelerin gölgelerinin görüntü kalitesini bozmasını da engeller. Glandın homojen olarak kapsanması için iğneler arasındaki mesafe 1 cm'den fazla olmamalıdır. İğneler rektum ve üretraya da 1 cm'den daha yakın olmamalıdır. Postimplant görüntüleme BT ya da MR yapılmıyorsa kılavuz iğne modifikasyonuna karar vermek için orthogonal radyografiler gerekebilir. Postimplant doz planlama amaçlı TRUS kullanılıyorsa 3-5 mm aralıklarla alınan kesitler yardımı ile prostat kraniokaudal yönde 5 mm mesafe dâhil edilerek görüntülenmelidir. Eğer BT kullanılacak ise transaksial 3 mm aralıklarla görüntüleme yapılmalıdır. Sonrasında bu görüntüler kullanılarak doz sınırlayıcı organ olarak rektum ve üretra, "penil bulb", mesane boynu, nörovasküler demet konturları. Hedef doku olarak marjlı ya da marjsız olarak prostat glandı CTV1 olarak periferik zon da CTV2 olarak belirlenebilir. Prostat kapsülü çevresine 3 mm marj verilerek PTV belirlenir. Üç boyutlu planlama sistemleri ile kaynağın bekleme pozisyonu ve bekleme zamanı manuel olarak değiştirilerek veya tersten planlama algoritmaları kullanılarak doz optimizasyonu sağlanır. Şekil 2'de bir HDR uygulamasına ait doz dağılımı görülmektedir.

LDR brakiterapide kaynaklar prostat dokusu içerisinde demirli olduğu için kapsül ve/veya seminal vezikül invazyonu varlığı tedavi için bir dezavantaj oluşturmaktadır. HDR brakiterapide ise iğneler ge-

rekli olduğu takdirde (prostat kapsülünü ve seminal vezikülleri kapsayacak şekilde) prostat çevresindeki pelvik dokulara uzatılabilir. Bu nedenle LDR brakiterapiden farklı olarak kapsül ve seminal vezikül invazyonu olan hastalarda HDR brakiterapi uygulanabilmektedir. Şekil 3'te aksiyel kesitte seminal veziküllerin prostat volümüne göre konumu ve sagittal kesitte iğnenin prostat kapsülü dışına, seminal vezikül içine doğru uzanımı görülmektedir.

HDR brakiterapisi monoterapi olarak uygulanacak ise 34-38 Gy/4 fr, 31,5 Gy/3 fr, 26 Gy/2 fr tercih edilebilecek fraksiyonasyonlardır. Boost amaçlı kullanımda 15 Gy/3 fr, 11-22 Gy/2 fr, 12-15 Gy/1 fr uygulanabilir. Planlama sonucunda hedef dokuda $V100 > \%100$, $D90 > \%100$, üretra için $D0.1cc \leq 120$ Gy (EQD2), $D10 \leq 120$ Gy, $D30 \leq 105$ Gy, rektum için $D2cc \leq 75$ Gy (EQD2) olmalıdır (Tablo 3) ⁽¹¹⁾.

Son dönemde tüm prostatın tedavi edilmesine alternatif olarak organ fonksiyonlarının daha iyi korunabilmesi için fokal brakiterapi uygulamaları önem kazanmıştır. Literatürde genellikle az sayıda hasta içeren tek merkezli birkaç çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların sonuçları fokal brakiterapi uygulamalarının uygulanabilirliği ve toksisite profili açısından ümit vericidir ⁽¹²⁾. Fokal brakiterapi uygulaması için TRUS temelli doku karakterizasyon tekniği olan ve TRUS verilerini kullanan HistoScanning yöntemi son dönemde önem kazanmıştır. Bu yöntem ile tümörün prostat içerisindeki yerleşimi daha iyi lokalize edilerek boost volümü belirlenebilir ve hedef dokudaki doz dağılımı değiştirilebilir ⁽¹³⁻¹⁵⁾.



Şekil 3. Prostat volümü-seminal vezikül ilişkisi.

Tablo 3. Prostat kanseri tanılı hastalarda kullanılabilen farklı HDR brakiterapi dozları ve planlamada kullanılan doz-volüm parametreleri.

Tek başına HDR prostat brakiterapisi	34 Gy/4 fr 36-38 Gy/4 fr 31,5 Gy/3 fr 26 Gy/2 fr
Boost amaçlı HDR prostat brakiterapisi	15 Gy/3 fr 11-22 Gy/2 fr 12-15 Gy/1 fr
Hedef doku	$V_{100} > \%100$ $D_{90cc} > \%100$
Üretra	$D_{0,1cc} \leq 120$ Gy $D_{10cc} \leq 120$ Gy $D_{30cc} \leq 105$ Gy
Rektum	$D_{2cc} \leq 75$ Gy

HDR brakiterapi sonuçları

Literatüre bakıldığında HDR prostat brakiterapi konusunda LDR brakiterapiye göre çok az sayıda prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Çoğu yayın tek merkezli ya da çok merkezli retrospektif verilerin sonuçlarını bildirmektedir.

Tek başına HDR prostat brakiterapisi sonuçları ilk defa Yoshioka ve ark. (17) tarafından bildirilmiştir. Bunu takiben düşük riskli prostat kanseri tanılı hastalarda tek başına HDR brakiterapi tedavisinin sonuçlarını bildiren farklı çalışmalar yayınlanmıştır (16,18,19). Bu çalışmaların sonucunda, HDR prostat brakiterapisi kabul edilebilir bir toksisite ile hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi olarak bildirilmiştir. Wang ve ark. (20) HDR prostat brakiterapisinin LDR prostat brakiterapisine göre avantajlarını hedef dokuda daha iyi bir doz dağılımı elde edilmesi şeklinde bildirmişlerdir. Yaygın olarak kullanılan tedavi rejimleri 31,5-54 Gy/3-9 fr (fr başına 8,5-10,5 Gy) olup toplam tedavi süresi 2-5 gün arasında değişmektedir (17-20). Bu çalışmalara göre 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranı %79-93 olarak, grade II ve üzeri toksisite oranı %10-14 olarak bildirilmiştir. Grills ve ark.'nın (22) aynı risk grubundaki hastaların retrospektif olarak karşılaştırıldığı matched-pair analizinde benzer biyokimyasal kontrole karşın, hem akut hem de kronik toksisite açısından HDR prostat brakiterapisinin LDR prostat brakiterapisine göre daha üstün olduğu bildirmiştir. Ancak daha sonra yayınlanan farklı iki çalışmanın sonuçları bunu desteklememiştir (23,24).

Literatüre bakıldığında eksternal radyoterapi ve sonrasında HDR prostat brakiterapisi uygulanan hastalarda 6 aydan daha kısa süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) kombinasyonunun yararlı olmadığı ve farklı risk gruplarında doz artırımının olumlu etkilerine katkıda bulunmadığı da gösterilmiştir (25,26). Klinik çalışmaların sonuçlarına göre eksternal radyoterapi ve sonrasında HDR prostat brakiterapisi uygulanan hastalarda en fazla fayda gören grup yüksek riskli hastalar olarak bildirilmiştir. Ancak cerrahi sonrası adjuvan HDR brakiterapi boostu ile eksternal radyoterapi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Toksisite

Prostat kanseri tedavisinde HDR brakiterapi uygulamasının bir kullanım alanı da eksternal radyoterapiye ek olarak boost amaçlı kullanımınıdır. Bu hem sağlam dokuları koruyarak hedef dokuda daha yüksek dozlara çıkılmasını, hem de tedavi süresinin kısaltılmasına olanak sağlar. Corner ve ark. (19) faz II çalışmalarında ve ayrıca farklı geniş kohort verilerini içeren retrospektif serilerde doz artırımının HDR brakiterapi ile sağlanmasının eksternal radyoterapi ile sağlanmasına göre üstün olduğu bildirilmiştir (7,11,25,27,28). Hoskin ve ark. (29) randomize prospektif çalışmalarında, eksternal radyoterapiye HDR prostat brakiterapisi ile boost eklenmesinin relapsız sağ kalımı iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Uygulama sonrası perineal yanma ve ağrı görülmesi kaçınılmaz olup, birkaç gün içerisinde kaybolur. Dizüri tedavi sonrası görülebilmekle birlikte LDR brakiterapi uygulamasına göre daha hafif seyrederek ve daha kısa sürede geçer. Boost amaçlı kullanımda tedavi sonrası birkaç hafta süresince proktit, bağırsak hareketlerinde artış ve idrar yakınmaları görülebilir. Prospektif randomize çalışmada HDR boost yapılan hastalarda proktit görülme sıklığının tek başına eksternal radyoterapi uygulanan gruba göre daha az olduğu gösterilmiştir. Akut grade II ve üzeri toksisite görülme sıklığı mesane için %40-50, rektum için %35-40 ve ince bağırsaklar için %15-20'dir. En sık görülen geç dönem ciddi yan etki üretral yapışıklık (%4-8), GİS yan etkileridir (%2-7) (30).

Alexianu ve ark. (31) erken evre prostat kanseri tanılı hastalarda radikal prostatektomi ile HDR brakiterapi tedavisine gelişen toksisite sonuçlarını karşılaştırmış-

lardır. Üretral toksisitenin brakiterapi uygulananlarda daha fazla olmasına rağmen, brakiterapiye bağlı yan etki profilinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu ancak ciddi yan etki görülme oranlarının cerrahiye göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.

HDR prostat brakiterapisinin LDR'e göre avantajları

HDR prostat brakiterapisinin LDR'e göre avantajları Tablo 4'te gösterilmekle birlikte, invivo ve invitro çalışmalar, prostat kanseri için α/β oranının 3'ün altında olduğunu göstermektedir. Bu durumda, 145 Gy LDR I-125 brakiterapisinin 2 Gy eşdeğer dozu 70-75 Gy'e denk gelmektedir. Bu durumun düşük riskli hastalar için sorun oluşturmayacağı düşünülmekle birlikte, bulky ve yüksek gradeli hastalık için HDR lehine teorik bir avantaj sağlamaktadır ⁽²⁴⁾.

Tablo 4. Prostat kanseri tanılı hastalarda HDR uygulamanın LDR uygulamaya göre avantajları.

Radyasyona maruz kalma riski yok
Geride radyoaktif materyal kalma riski yok
Daha düşük maliyet
Seed migrasyonu riski yok
Daha kısa akut yan etki süresi
Ekstrakapsüler hastalık varlığında tercih edilebilmesi

SONUÇ

Prostat brakiterapi uygulaması son 20 yıl içerisinde değer kazanmıştır. HDR prostat brakiterapisi hem tek başına hem de eksternal radyoterapi ile kombine edilerek lokalize prostat kanseri tedavisinde güvenli bir şekilde kullanılabilir. Minimal invaziv bir prosedür sonrası hızlı bir iyileşme ile sonuçlanan bir tedavi uygulaması olup, uzun dönem sekel ya da ciddi yan etki gelişme riski prostatektomi uygulamalarına göre daha azdır. Erektile disfonksiyon açısından daha iyi bir korunma sağlar.

KAYNAKLAR

1. Futterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63(3):328-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.06.029>
2. Pasteau G, Degrais C. De l'emploi uradium dans le traitement des cancers de la prostate. *J Urol Med Chir* 1913;4:341-66.
3. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915-1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):712-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02987-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02987-5)

4. Zelefsky MJ, Whitmore WFJ. Long term results of retropubic permanent 125 iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997;158(1):23-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199707000-00005>
5. Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol* 1981;125(3):385-7.
6. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ, et al. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;80(1):62-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2006.06.011>
7. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High dose rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.014>
8. Mark RJ, Akins RS, Anderson PJ, et al. Interstitial high dose rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: a report of 206 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3 (suppl 1)):329. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.1399>
9. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, et al. High dose rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):481-8. <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3181b9cd2f>
10. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, et al. An inter institutional and inter specialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002;95(10):2126-35. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10919>
11. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107:325-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>
12. Kovács G, Cosset JM, Carey B. Focal radiotherapy as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(3):231-5. <http://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000000042>
13. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high dose rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: A feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):61-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01463-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01463-2)
14. Braeckman J, Autier P, Soviany C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07878.x>
15. Simmons LA, Autier P, Zát'ura F, et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanning™. *BJU Int* 2012;110(1):28-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10734.x>
16. Salomon G, Spethmann J, Beckmann A, et al. Accuracy of HistoScanning™ for the prediction of a negative surgical margin in patients undergoing radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111(1):60-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11396.x>

17. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High dose rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00687-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00687-8)
18. Martin T, Baltas D, Kurek R, et al. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004;180(4):225-32.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-004-1215-4>
19. Corner C, Rojas AM, Bryant L, et al. A phase II study of high dose rate after loading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):441-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.026>
20. Wang Y, Sankreacha R, Al-Hebshi A, et al. Comparative study of dosimetry between high dose rate and permanent prostate implant brachytherapies in patients with prostate adenocarcinoma. *Brachytherapy* 2006;5(4):251-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2006.08.006>
21. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.015>
22. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171(3):1098-104.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000113299.34404.22>
23. Stock RG. High dose rate versus low dose rate monotherapy in the treatment of localized prostate cancer: The case for low dose rate monotherapy. *Brachytherapy* 2006;5(1):5-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2006.01.003>
24. Sylvester JE. High dose rate versus low dose rate monotherapy in the treatment of localized prostate cancer. The case for high dose rate monotherapy: An up and coming treatment option for low risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2006;5(1):1-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2006.01.001>
25. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1322-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.053>
26. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135-41.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-006-1448-5>
27. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long term outcome by risk factors using conformal high dose rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.003>
28. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, et al. Results of high dose rate after loading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;66(2):167-72.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00408-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00408-5)
29. Aström L, Pedersen D, Mercke C, et al. Long term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):157-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2004.10.014>
30. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high dose rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2012;103(2):217-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.007>
31. Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Endourol* 2000;14(4):325-8.
<http://dx.doi.org/10.1089/end.2000.14.325>