

Restricciones dosimétricas de la uretra en el caso de braquiterapia permanente de próstata con ^{125}I utilizada como complemento a radioterapia externa

Urethral dosimetry constraints in ^{125}I permanent prostate brachytherapy used as boost to external radiotherapy

F Lliso^{1*}, J Pérez-Calatayud^{1,2}, V Carmona¹, D Guirado³, M Muñoz¹, J Richart², F Ballester⁴, D Granero⁵, S Rodríguez², A Tormo¹, M Santos²

¹ Sección de Radiofísica. Servicio de Radioterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

² Servicio de Radioterapia. Clínica Benidorm. Benidorm, Alicante.

³ Servicio de Radiofísica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

⁴ Departamento de Física Atómica Molecular y Nuclear. Universitat de València. Valencia.

⁵ Servicio de Radiofísica. Hospital General Universitario. ERESA, Valencia.

Fecha de Recepción: 10/12/2009 - Fecha de Aceptación: 23/06/2010

En braquiterapia permanente exclusiva de próstata con semillas de ^{125}I , se debe limitar la dosis absorbida en la uretra a 150% de la dosis absorbida prescrita de 145 Gy. Esto supone un límite de 217,5 Gy. Sin embargo, no existen recomendaciones para el caso de uso complementario a la radioterapia externa.

En nuestros hospitales se utiliza esta última técnica, prescribiendo 108 Gy, en pacientes de riesgo intermedio que han recibido entre 45 y 50,4 Gy mediante radioterapia externa.

El objetivo de este trabajo es hacer una estimación del valor límite de dosis absorbida uretral en braquiterapia utilizada como complemento a la radioterapia externa, basada en consideraciones radiobiológicas.

Mediante el modelo lineal-cuadrático se ha calculado la dosis biológica equivalente y se han estudiado los resultados para diferentes valores de dosis/fracción, $t_{1/2}$ y de α/β . Supuesta una dosis absorbida de 46 Gy en radioterapia externa se obtiene que un límite de 145 Gy (135% de la dosis absorbida prescrita) resulta adecuado. Para ilustrar los valores obtenidos en la práctica clínica, se presentan los resultados para una muestra de 10 pacientes.

En conclusión, se expone el método utilizado para establecer el límite de dosis absorbida uretral en implantes de braquiterapia permanente de próstata realizados de forma combinada con la radioterapia externa.

Palabras clave: Braquiterapia, fuentes ^{125}I , implantes de próstata, dosimetría clínica, dosis absorbida uretral.

With ^{125}I monotherapy in permanent brachytherapy implants, the recommendation is to deliver to the urethra less than 150% of the prescribed dose, 145 Gy, that is a limit of 217.5 Gy. However, there are not recommendations in the case of the brachytherapy boost.

At our hospitals, permanent brachytherapy implants are used as a 108 Gy boost in intermediate risk patients with prostate carcinoma, which have undergone an external beam radiotherapy course ranging between 45 and 50.4 Gy.

The purpose of this work is to present a simple radiobiologically-based analysis performed in order to obtain the urethral dose limit in permanent prostate brachytherapy boost.

The linear-quadratic model has been used to determine the biologically effective dose, analysing the results for different dose/fraction, $t_{1/2}$ and α/β values. Assuming 46 Gy delivered by external beam radiotherapy, it is found that a limit value of 145 Gy, corresponding to the isodose level of 135% of the prescribed dose, is adequate. The results for a ten patients sample are shown in order to illustrate the values that are obtained in clinical practice.

In conclusion, we present the method employed to find the urethral dose limit in the case of the combination of external beam radiotherapy and permanent ^{125}I seeds brachytherapy boost implants.

Key words: Brachytherapy, ^{125}I sources, prostate implants, clinical dosimetry, urethral absorbed dose.

* Correspondencia
Email: lliso_fra@gva.es

Introducción

La braquiterapia permanente (BTP) con semillas es una técnica bien establecida para tratar pacientes con cáncer de próstata, de bajo riesgo y riesgo intermedio con poca carga tumoral, Gleason 7(3+4) y PSA cercano a 10ng/ml¹⁻⁴.

En los años 1999 y 2000 se publicaron por la ABS^{5,6} unas recomendaciones a seguir en este tipo de implantes, así como por ESTRO/EAU/EORTC⁷. Pero un estudio reciente de los grupos BRAPHYQS y PROBATE⁸ puso de manifiesto que estas recomendaciones requerían una actualización, al constatar que a la fecha de su publicación, existía una gran disparidad entre las diferentes guías. Los aspectos en los que se encontraron las discrepancias fundamentales fueron la delimitación de volúmenes, las restricciones aplicadas en la planificación (tanto a los volúmenes de tratamiento como a los órganos de riesgo) y, por último, cuestiones relacionadas con la realización del post-plan. Esto fue lo que motivó la aparición de las nuevas recomendaciones de PROBATE⁹ como suplemento a las previas de ESTRO/EAU/EORTC⁷, en las que se introduce, además, el criterio para el análisis del post-plan.

En el caso de BTP exclusiva, la recomendación ESTRO/EAU/EORTC⁷ para la dosis absorbida prescrita es que D_{90} sea mayor o igual que 145Gy para ¹²⁵I, siendo el D_{90} , bien de próstata o bien de próstata más margen, el parámetro fundamental de prescripción-informe de dosis absorbida. Las limitaciones a imponer a la dosis absorbida uretral según estas recomendaciones, en el pre-plan son: $D_{10} < 150\%$ y $D_{30} < 130\%$ (para una dosis absorbida prescrita de 145Gy), lo que, en valor absoluto, supone una $D_{10} < 217,5$ Gy. Dado lo crítico del cálculo de D_{10} por la dependencia del criterio de delineación de la uretra, habitualmente se exige que la isodosis del 150% no intercepte la uretra, dejando, además, un margen adecuado para tener en cuenta posibles movimientos durante el implante.

En algunos centros esta dosis absorbida total de prescripción se ha aumentado hasta $D_{90} = 160$ Gy a la luz de las últimas revisiones publicadas¹⁰. A su vez, las condiciones limitantes para la dosis absorbida en la uretra y el recto que se introducen en la planificación inversa, modalidad habitual para el proceso intraoperatorio, se han mantenido como las existentes para 145Gy. Esto es, 217,5Gy para el 10% de la uretra prostática y 145Gy para la D_{2cc} del recto, para no aumentar la incidencia de complicaciones vesico-rectales descritas para la BTP¹¹. Existen estudios clínicos¹² en los que se demuestra una gran diferencia estadística en el control bioquímico del PSA, cuando se comparan D_{90} mayores o menores de 140Gy, (92% frente a 68%). En tumores con duplicación más rápida se han prescrito dosis de 160Gy al D_{90} ¹³.

La BTP se puede utilizar en combinación con RTE en casos de bajo riesgo con sospecha de alta carga tumoral,

tumores de riesgo intermedio o en casos seleccionados de alto riesgo^{1,14-16}. En estos casos, la dosis absorbida de prescripción para la RTE será de entre 45 y 50,4Gy y la dosis absorbida prescrita para la BTP será de entre 90 y 100Gy para ¹⁰³Pd, o bien de entre 100 y 110Gy para ¹²⁵I, según las recomendaciones de la ABS¹⁷.

Aunque las condiciones dosimétricas para BTP exclusiva están bien establecidas, son escasas las recomendaciones para el caso en que se usa como complemento a la radioterapia externa. Tras la publicación del TG-43 U1¹⁸ de la AAPM, en el anteriormente referido documento de la ABS¹⁷ se establecía la recomendación de no modificar las dosis absorbidas de prescripción establecidas en el *boost*, pero no se indicaba la limitación recomendada de dosis en uretra. A la hora de establecer el límite de dosis absorbida a la uretra se presenta el problema práctico de cómo combinar las dosis absorbidas de RTE y BTP.

Es sabido que las dosis absorbidas administradas con RTE no son biológicamente equivalentes a las administradas mediante BTP. El TG137¹⁹ de la AAPM, recomienda utilizar los modelos de Dosis Biológica Equivalente (DBE), Dosis Uniforme Equivalente (EUD), y Probabilidad de Control Tumoral, no haciendo mención de qué parámetros aplicar para la uretra.

El objetivo de este trabajo es presentar un análisis radiobiológico sencillo, basado en el modelo lineal-cuadrático (LQ) ampliamente aceptado, para establecer el límite de dosis absorbida uretral en los tratamientos de BTP utilizada como complemento a la RTE. Quedan fuera del ámbito de éste consideraciones clínicas referentes a las relaciones entre la dosis absorbida en la uretra (prostática, membranosa y peneana) y su toxicidad que, además, no son todavía bien conocidas. Además, se ha evaluado, mediante tomografía computarizada (TC), esta dosis absorbida tras el implante, para una muestra de 10 pacientes, ilustrando los valores típicos obtenidos en la práctica clínica.

Material y métodos

Análisis radiobiológico

Se ha utilizado la DBE para abordar la equivalencia de los tratamientos combinados (RTE y BTP) para la uretra. Para ello, deben hacerse algunas consideraciones.

Aunque en braquiterapia es muy importante tener en cuenta la existencia de gradientes altos de la dosis absorbida, que pueden incluirse en los modelos empleando una idea análoga a la desarrollada por Niemierko con la EUD²⁰⁻²², en el caso de la BTP esto puede obviarse para la uretra debido a que la heterogeneidad en la distribución de la dosis absorbida no es importante en esta estructura²³. Para la radioterapia fraccionada en la expresión de la DBE se ha de tener en cuenta la dosis absorbida total y la dosis absorbida

por fracción. Si la distribución de dosis absorbida no es homogénea en el tejido considerado, no puede utilizarse con propiedad un valor concreto de las dosis absorbidas, lo que nos obligaría a estimar una EUD. En el caso de la uretra, dada la forma de los histogramas dosis-volumen (HDV) típicos, y de que se trata de un órgano para el que asumimos una arquitectura en serie, con lo que el valor más significativo será la dosis absorbida máxima, pueden tomarse valores concretos para las dosis absorbidas total y por fracción. Así pues, consideraremos una dosis absorbida total y una dosis por fracción iguales a las prescritas en RTE.

Se adoptan los valores de las dosis absorbidas prescritas a la próstata como valores de protocolo: entre 45 y 50,4 Gy mediante RTE y 108 Gy mediante BTP, y se utilizan las expresiones de la DBE para estimar la dosis absorbida en la uretra que conduce al límite biológicamente equivalente al recomendado en el caso de BTP exclusiva.

Se aplica la propiedad aditiva de la DBE:

$$DBE_{BTPexcl} = DBE_{RTE} + DBE_{BTPboost} \quad (1)$$

donde DBE_{RTE} es la *dosis biológica equivalente* a la administrada mediante radioterapia externa y DBE_{BTP} la correspondiente a la braquiterapia, ya sea exclusiva o *boost*.

Puesto que se admite comúnmente que no es necesario considerar un factor tiempo asociado a las respuestas tardías del tejido sano²⁷, puede aceptarse como una aproximación adecuada no incluir un factor de proliferación que se consideraría a partir de la diferencia entre los tiempos necesarios para administrar el tratamiento combinado y el tratamiento único; por ejemplo, si deseamos comparar la RTE exclusiva con la BT exclusiva o con una combinación RTE y BT. En principio, sólo es preciso para el volumen tumoral pero no para órganos como la uretra, con tasas de renovación celular muy pequeñas.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, puede reescribirse (1) siguiendo las expresiones propuestas por Dale et al.²⁴, que según Stock et al.²⁵ muestran en un trabajo reciente, predicen adecuadamente el control local y bioquímico de la enfermedad:

$$D_0 \left[1 + \frac{\lambda D_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] = \quad (2)$$

$$= D_{RTE} \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] + D \left[1 + \frac{\lambda D}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right]$$

donde D_0 es la dosis absorbida inicial para el tratamiento exclusivo de braquiterapia, D_{RTE} la dosis absorbida total para el tratamiento de radioterapia externa fraccionado con dosis por fracción d , λ es la constante de desintegración del isótopo utilizado, μ es la constante de la tasa de reparación: $\mu = \ln 2/t_{1/2}$, siendo $t_{1/2}$ el tiempo medio de reparación del tejido considerado, y α/β el

coeficiente del modelo LQ que corresponde al tejido y efecto considerados; por último, D es el valor buscado de dosis absorbida uretral.

(3)

$$D = \frac{-1}{\frac{2\lambda}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)}} + \frac{\sqrt{\left[\frac{4\lambda \left(D_0 \left[1 + \frac{\lambda D_0}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right] - D_{RTE} \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] \right)}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right]}}{\frac{2\lambda}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)}}$$

Para resolver (3) se han utilizado los siguientes valores concretos de los parámetros y variables:

$$D_0 = 217,5 \text{ Gy (150\% de 145 Gy);}$$

$$D_{RTE} = 45\text{--}50,4 \text{ Gy;}$$

$$d = 1,8\text{--}2 \text{ Gy;}$$

$$T_{1/2} (^{125}\text{I}) = 59,4 \text{ días;}$$

$$\lambda = 0,000486111 \text{ h}^{-1}.$$

Uno de los supuestos aquí adoptados es que la dosis absorbida recibida por la uretra en el tratamiento de RTE coincide con la dosis absorbida prescrita. Si se administra mediante IMRT, esto pudiera no ser así. Dado que en la mayoría de centros se administra mediante radioterapia conformada tridimensional y con una distribución de dosis absorbida uniforme, la hipótesis asumida creemos que es aceptable.

Con respecto a $t_{1/2}$ carecemos de datos para la uretra. Un valor empleado en algunos estudios es 1 h²⁶. Sin embargo, éste parece ser un límite inferior si tenemos en cuenta los valores usuales para los tejidos sanos de respuesta lenta²⁷. Por tanto, consideramos razonable realizar una estimación en el intervalo 1-2 horas, incluido además en el referido por Dale et al.²⁸.

En lo que se refiere a α/β , y aunque se ha avanzado mucho en la incorporación de factores a los modelos radiobiológicos, todavía hoy día no se conocen con exactitud la totalidad de los mismos, y no se encuentran en los trabajos recientes^{19,29} valores concretos para los efectos tardíos que la radiación produce sobre la uretra (estenosis y obstrucción urinaria). Podría elegirse un valor genérico que representase al conjunto de las respuestas tardías de los tejidos sanos (3 Gy) y este proceder estaría en consonancia con nuestro desconocimiento cuantitativo y nuestro razonable conocimiento cualitativo: α/β debe ser pequeño y la respuesta tardía de la uretra a la radiación puede ser debida al daño vascular, y efectos del daño vascular como la telangiectasia tienen un valor de α/β muy próximo a 3 Gy²⁷. Sahgal et al.²⁶ proponen tomar un valor más conservador de $\alpha/\beta = 2$ Gy.

Al igual que para $t_{1/2}$, en este trabajo, se ha realizado un cálculo de las variaciones que cabe esperar ante la adopción de uno u otro valor en concreto.

Dosis absorbida uretral tras implante

En la dosimetría clínica práctica, la dosis absorbida en la uretra debe mantenerse tan próxima al 100% de la de prescripción como sea posible, lo cual es factible en buena parte de los implantes. Tan solo con el ánimo de ilustrar valores típicos, se han incluido en este trabajo los resultados de D_{10} para la uretra en una muestra de 10 pacientes.

En nuestros centros la metodología utilizada en la práctica para la delineación de la uretra en las imágenes de ultrasonidos durante el proceso intraoperatorio se basa en la ubicación de un círculo de diámetro 7 mm en el centro de la sonda urinaria, en los cortes en que se halle delimitada la próstata¹⁹. La evaluación de la dosis absorbida uretral en el post-plan, transcurrido un mes tras el implante, es muy difícil en la práctica debido a la enorme dificultad que entraña el hecho de sondar al paciente. Aunque el estudio del post-plan se realiza mediante fusión de TC y resonancia magnética (RM), no es posible la visualización de la uretra en ninguna de estas modalidades de imagen.

Dado que se realiza una TC de control inmediatamente tras el implante, con el paciente sondado, se ha evaluado en esta exploración la D_{10} para la uretra comparando con los valores máximos recomendados, para un conjunto de 10 pacientes y utilizando en la delineación el mismo diámetro que en la exploración de ultrasonidos.

Resultados y discusión

Análisis radiobiológico

En la tabla 1 se presentan los valores de D obtenidos para distintas combinaciones de los parámetros radiobiológicos en las expresiones (1), (2) y (3) para valores típicos de dosis absorbida administrados en RTE con distinto fraccionamiento; $\alpha/\beta = 2$ Gy y $\alpha/\beta = 3$ Gy; $t_{1/2} = 1$ h y $t_{1/2} = 2$ h.

Así por ejemplo, administrando mediante RTE una dosis absorbida de 46 Gy (23 fracciones de 2 Gy), valor habitual utilizado en nuestros centros, resulta una DBE de 77 Gy. Calculando la que corresponde a la BTP exclusiva y de la diferencia de DBE, utilizando la expresión (3), se infiere que para mantener el mismo valor límite, un valor adecuado para la dosis absorbida uretral es el de 145 Gy. Para 23 fracciones de 2 Gy, éste es aproximadamente el promedio de los obtenidos, 144,6 Gy, y coincide prácticamente con el obtenido utilizando $\alpha/\beta = 3$ Gy y $t_{1/2} = 1$ h, que es 146,8 Gy, implicando la aplicación de la condición del 135% de 108 Gy, en las planificaciones de BTP utilizadas como *boost*.

Tabla 1. Relación de valores de dosis absorbida uretral obtenidos para distintos valores de dosis absorbida administrada mediante RTE, α/β y $t_{1/2}$.

	$t_{1/2}$ (h)	α/β (Gy)	D (Gy)	D (% prescripción)
RTE = 45 Gy (25 x 1,8 Gy)	1	2	141,5	131
		3	151,2	140
	2	2	149,3	138
		3	157,0	145
RTE = 46 Gy (23 x 2 Gy)	1	2	135,5	125
		3	146,8	136
	2	2	143,9	133
		3	152,0	141
RTE = 50 Gy (25 x 2 Gy)	1	2	128,2	119
		3	140,5	130
	2	2	137,2	127
		3	146,1	135
RTE = 50,4 Gy (28 x 1,8 Gy)	1	2	132,1	122
		3	143,1	132
	2	2	140,8	130
		3	148,5	138

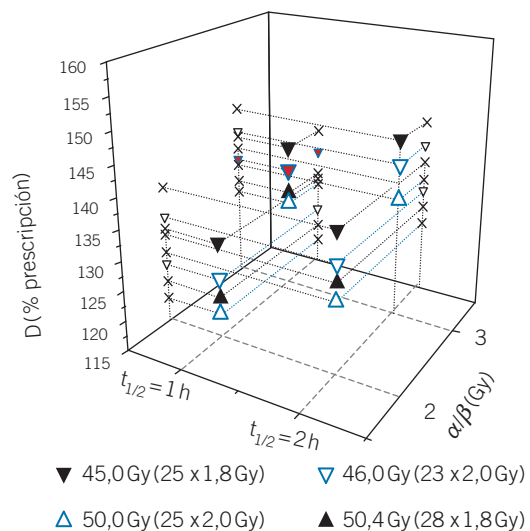


Fig. 1. Resultados para la dosis absorbida límite en la uretra, expresados como porcentaje de la dosis absorbida prescrita (108 Gy) para diferentes valores de la DBE. Se han distinguido con proyecciones con forma de triángulo, los valores que corresponden al caso de nuestros centros (46 Gy de RTE) variando α/β y $t_{1/2}$ y en particular el símbolo de color rojo es el representativo del valor elegido.

En la fig. 1 puede observarse cómo se distribuyen los resultados para el conjunto de parámetros radiobiológicos y fraccionamientos estudiados. Para nuestro caso se aprecia que el aplicar a la dosis absorbida

uretral el valor de 135% de la dosis absorbida prescrita conduce a un resultado conservador (nótese que la consideración de tiempos de reparación superiores a 2 h produce una dosis absorbida para el boost mayor). Por otro lado se concluye que debe evitarse prescribir la dosis absorbida de restricción a la uretra basándose en la diferencia de las dosis absorbidas físicas calculadas. Como puede verse para nuestro ejemplo, el valor de 160%, máximo de la escala, correspondiente a la diferencia de 171,5 Gy, excedería en gran medida los valores de tolerancia máxima obtenidos aplicando la equivalencia de dosis absorbida biológica.

El uso de las expresiones que proporciona el modelo lineal-cuadrático permite, con la necesaria consideración de las incertidumbres asociadas a nuestro relativo desconocimiento de los parámetros empleados, establecer un valor límite para la dosis absorbida en la uretra cuando se emplea la braquiterapia permanente en combinación con la radioterapia externa en el tratamiento de la próstata. Esto muestra la utilidad de las herramientas que nos suministra la Radiobiología, pues nos permiten llevar a la práctica clínica esta forma de tratamiento y que, como consecuencia, podamos disponer en el futuro de valores empíricos con los que comparar nuestras estimaciones iniciales, lo que redundará en la mejora de nuestro conocimiento de los propios fundamentos de la Radiobiología, cerrando el círculo de la buena praxis científica.

Dosis absorbida uretral tras implante

Los valores actuales de las recomendaciones son valores relativos de dosis-volumen, esto conlleva ciertas consideraciones a la hora de llevarlas a la práctica^{31,32}. Así pues, el valor calculado de dosis absorbida en la uretra es muy dependiente de cómo se delinee este órgano: si se toma como dimensión longitudinal la misma que la de la próstata y si se pinta con un diámetro fijo o no. Con esta dependencia a veces es difícil aplicar que el $D_{10} < 135\%$, y lo que se suele hacer en la práctica es exigir que la isodosis del 135% no intercepte el contorno de la uretra y además se deja un margen para tener en cuenta los posibles movimientos durante el implante. En nuestro proceso de planificación intraoperatoria interactiva se hace una actualización de la posición final de los vectores durante el implante.

En la fig. 2 se muestra la relación de valores de dosis absorbida uretral, D_{10} , para 10 pacientes, en la exploración mediante ultrasonidos correspondiente a la situación del implante después de su actualización en la posición final de las semillas y en la exploración TC inmediatamente posterior al implante. Se aprecia cómo en ningún caso el valor obtenido al finalizar el implante alcanza este límite.

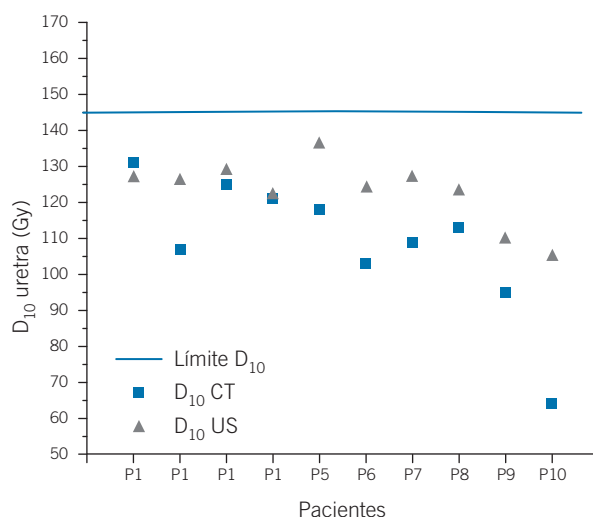


Fig. 2. Relación de valores de dosis absorbida uretral para 10 pacientes. Se muestra el valor del límite de 145 Gy (135% de 108 Gy), junto con los valores obtenidos al finalizar el implante en la exploración de ultrasonidos así como los calculados a partir de la TC de control de ese mismo día.

Conclusiones

Se presenta el método que se ha utilizado para establecer la equivalencia de dosis absorbida uretral en la braquiterapia prostática permanente con semillas de ^{125}I combinada con radioterapia externa. Para un caso habitual de 46 Gy de RTE, la dosis que resulta equivalente es de 145 Gy, esto es, el 135% de la dosis habitual de prescripción (108 Gy).

Se analiza también para un conjunto de 10 pacientes cuáles han sido los valores de D_{10} obtenidos tras el implante, mostrándose que en ningún caso se alcanza este límite.

Esta restricción de 145 Gy es la que se aplica a los pacientes sometidos a esta técnica en nuestros hospitales a la espera de futuras recomendaciones que contemplen esta situación concreta.

Bibliografía

1. Critz F, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol* 2004;172:2232–38.
2. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, et al. ^{103}Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34–44.
3. Potters L, Morgenstern C, Calugaru C, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1562–6.

4. Zelefsky M, Kuban D, Levy L, Potters L, Beyer D, Blasko J, et al. Multiinstitutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327–33.
5. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789–99.
6. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:221–30.
7. Ash D, Flynn A, Battermann J, Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315–21.
8. Hoskin P, Venselaar J, on behalf of the BRAPHYQS and PROBATE groups of GECESTRO. Prostate brachytherapy in Europe: Growth, practice and guidelines. *Radiother Oncol* 2007;83:1–2.
9. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al., on behalf of the PROBATE group of GEC ESTRO. Tumour and target volume in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3–10.
10. Kao J, Stone N, Lavaf A, Dumane V, Cesaretti J, Stock R. ¹²⁵I Monotherapy Using D90 Implant Doses of 180 Gy or Greater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:96–101.
11. Chen A, D'Amico A, Neville B, Earle C. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5298–304.
12. Stock R, Stone N. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41:434–9.
13. Merrick G, Butler W, Galbreath R, Lief J, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60:98–103.
14. Potters L, Fearn P, Kattan M. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002;15:36–41.
15. Kupellian P, Potters L, Khunia D, Ciezki J, Reddy C, Reuther A, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25–33.
16. Sylvester J, Grimm P, Blasko J, Millar J, Orio P, Skoglund S, et al. 15 years biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:57–64.
17. Rivard M, Butler W, Devlin P, Hayes J Jr., Hearn R, Lief E, et al. American Brachytherapy Society recommends no change for prostate permanent implant dose prescriptions using iodine-125 or palladium-103. *Brachytherapy* 2007;6:34–7.
18. Rivard M, Coursey B, DeWerd L, Hanson W, Huq S, Ibbott G, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74.
19. Nath R, Bice W, Butler W, Chen Z, Meigooni A, Narayana V, et al. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: The report of Task Group 137. *Med Phys* 2009;36:5310–22.
20. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103–10.
21. Dale R, Coles I, Deehan C, O'Donoghue J. Calculation of integrated biological response in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:633–42.
22. Armpilia C, Dale R, Sandilos P, Vlachos L. Radiobiological modelling of dose-gradient effects in low dose rate, high dose rate and pulsed brachytherapy. *Phys Med Biol* 2006;51:4399–411.
23. Li X, Wang J, Stewart R, DiBiase S. Dose escalation in permanent brachytherapy for prostate cancer: dosimetric and biological considerations. *Phys Med Biol* 2003;48:2753–65.
24. Dale R, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol* 1998;71:465–83.
25. Stock R, Stone N, Cesaretti J, Rosenstein B. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:527–33.
26. Sahgal A, Jabbari S, Chen J, Pickett B, Roach M, Weinberg V, et al. Comparison of dosimetric and biologic effective dose parameters for prostate and urethra using ¹³¹Cs and ¹²⁵I for prostate permanent implant brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:247–54.
27. Bentzen S, Baumann M. The linear-quadratic model in clinical practice. En: Steel GG, editor. *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. Londres: Arnold; 2002. p. 135–6.
28. Dale R, Deehan C. Brachytherapy. En: Dale R, Jones B, editores. *Radiobiological modelling in radiation oncology*. Londres: The British Institute of Radiology; 2007. p.115.
29. Butler W, Stewart R, Merrick G. A detailed radiobiological and dosimetric analysis of biochemical outcomes in a case-control study of permanent prostate brachytherapy patients. *Med Phys* 2009;36:776–87.
30. Sullivan L, Williams S, Tai K, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne G. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009;91:232–36.
31. Kirisits C, Goldner G, Berger D, Georg D, Pötter R. Critical discussion of different dose-volume parameters for rectum and urethra in prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2009;8:353–60.
32. Crook J, Potters L, Stock L, Zelefsky M. Critical organ dosimetry in permanent seed prostate brachytherapy: Defining the organs at risk. *Brachytherapy* 2005;4:186–94.