ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de implante de semillas de iodo-125 con sistema de preplanificación en 250 pacientes con carcinoma de próstata

J.L. Guinot^{a,*}, J.V. Ricós^b, J. Gimeno^c, M.I. Tortajada^a, M. Carrascosa^a,
M. Santos^a, J. Casanova^b, P. Soler^a, V. Crispín^c y L. Arribas^a

^a Servicio de Oncología Radioterápica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia, España

^b Servicio de Urología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia, España

^c Servicio de Radiofísica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia, España

Recibido el 29 de noviembre de 2010; aceptado el 11 de febrero de 2011

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Próstata;
Semillas I-125;
Braquiterapia;
Tiempo real

KEYWORDS

Prostate;
125-I seeds;
Brachytherapy;
Real-time

Resumen

Objetivo: Revisar la experiencia con implantes permanentes de semillas de I-125 en carcinoma de próstata y el resultado a los 8 años de comenzar la técnica.

Material y métodos: De 2002 a 2007 hemos realizado 250 implantes con braquiterapia de baja tasa con RapidStrand® y sistema de preplanificación. La edad media fue 68 años (49-78). El PSA medio fue 7,32 (2,31-14,6), 98% T1-T2a, 96% Gleason ≤ 6 , 81% de bajo riesgo y 19% de riesgo intermedio (10 de estos últimos recibieron 46 Gy de radioterapia externa). Un 42% recibieron hormonoterapia.

Resultados: Con seguimiento medio de 48 meses, 14 pacientes (5,7%) tuvieron recaída bioquímica (RB). En 11 pacientes (4,5%) con teórica RB el PSA descendió espontáneamente sin tratamiento. La supervivencia actuarial sin recaída bioquímica a 5 años fue del 91% (92% bajo riesgo, 86% riesgo intermedio); 92 vs 81% en pacientes con PSA < 10 vs > 10 ($p < 0,05$). Hubo complicaciones rectales G2 en el 0,6%, sondaje vesical en un 6,5%; el 60% conservaron la función sexual. El V100 medio fue del 89% y el D90 143 Gy.

Conclusión: El resultado en carcinoma de próstata de bajo riesgo mediante semillas de iodo-125 es muy bueno con muy pocas complicaciones. Las elevaciones de PSA deberían ser controladas antes de dar tratamiento de rescate.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Results of 125-Iodine seed implant with preplanning system in 250 patients with prostate cancer

Abstract

Introduction: We review the experience with prostate carcinoma patients treated with permanent implants of 125-I seeds and the outcome eight years after the beginning of this technique.

Material and methods: From 2002 to 2007 we have performed 250 implants with LDR

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jguinot@fivo.org (J.L. Guinot).

brachytherapy with RapidStrand® and preplanning system. Mean age was 68 (49-78). Mean PSA was 7.32 (2.31 - 14.6). T1-T2a was the stage in 98%, and Gleason ≤ 6 in 96%. Low risk cases were 81% and intermediate risk 19% (ten of them received 46 Gy EBRT). Hormonal treatment was used in 42%.

Results: With a mean follow-up of 48 months, 14 patients (5.7%) showed biochemical failure (BF). Eleven patients (4.5%) with theoretical BF were observed and PSA decreased without treatment. Actuarial PSA relapse-free survival at 5 years was 91%, (92% low risk, 86% intermediate cases), and 92% vs 81% with PSA <10 vs >10 ($p < 0.05$). Rectum complications were G2 in 0.6%. A urinary catheter was necessary in 6.5%. Sexual function was conserved in 60%. Mean V100 was 89% and D90 143 Gy.

Conclusion: The outcome of patients with low risk prostate carcinoma treated with I-125 seed is very good with very low complications rate. Cases with PSA bounces should be controlled before starting a salvage treatment.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Actualmente se recomienda el tratamiento activo del carcinoma de próstata en pacientes con enfermedad localizada y larga expectativa de vida¹. La braquiterapia (BT) permanente con implantes de semillas de I-125 consigue un control de PSA a 10 años superior al reportado con radioterapia externa (RTE), y comparable a prostatectomía radical (PTR)²⁻⁷. Ya existen publicaciones con 15 años de seguimiento⁸. En España más de 30 centros han implementado esta técnica, pero hay pocos resultados publicados⁹⁻¹². Existe la impresión de que sólo los centros grandes obtienen resultados satisfactorios a largo plazo. Por ello, vamos a revisar nuestra experiencia en 250 pacientes tratados siguiendo las recomendaciones americanas¹³ y europeas¹⁴, con semillas trenzadas o "strands" (RapidStrand®) según un sistema de dosimetría de preplanificación, para conocer los propios resultados y saber si conseguimos resultados adecuados, se puede mejorar la técnica o se deben ajustar más las indicaciones de la BT.

Material y métodos

En diciembre de 2002 iniciamos el tratamiento del carcinoma de próstata con semillas radiactivas de I-125. Hasta octubre de 2007 realizamos 250 implantes con RapidStrand® y sistema de preplanificación. Dos pacientes se perdieron al inicio del seguimiento y tres fueron excluidos, pues fallecieron por enfermedad intercurrente antes de dos años. Por tanto, esta revisión es sobre 245 pacientes consecutivos de riesgo bajo e intermedio, según la clasificación de D'Amico¹⁵ modificada según las recomendaciones de la EORTC¹⁴: bajo riesgo con PSA < 10 , Gleason 2-6, estadio T1-T2a; riesgo intermedio con PSA 10-20, Gleason 7, estadio T2b-c (el T2c se incluyó como riesgo intermedio según los criterios de la EORTC). No se incluyó ningún caso de alto riesgo (PSA > 20 , Gleason 8-10, T3) o con tres factores de riesgo intermedio. Otros criterios de exclusión fueron: expectativa de vida < 5 años, función urinaria comprometida (*International Prostate Symptoms Score*: IPSS > 20), y resección transuretral (RTU) en los últimos 6 meses. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado específico.

La edad media fue 68 años (49-78 años). El nivel de PSA previo a BT fue 7,32 ng/ ml (2,31-14,6), 87% < 10 y 13% > 10 . El estadio clínico fue T1-T2a en el 98,4% y T2b-c en 1,6%. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma por biopsia ecodirigida. El Gleason fue ≤ 6 en el 96% y 7 en el 4%. Los casos de bajo riesgo fueron 81% y de riesgo intermedio 19% (tabla 1). (Sólo un paciente tenía dos factores de riesgo intermedio). Se utilizó hormonoterapia (HT) en 105 pacientes (42%), la mayoría de ellos pauta en otro centro, con una media de 6 meses de tratamiento, y se suspendió el día de la volumetría. Sólo en 25 casos (10%) se indicó HT para reducir un volumen prostático > 50 cc (bicalutamida un mes y análogo de LH-RH tres meses).

Tabla 1 Características de los 250 pacientes

	Pacientes	Porcentaje
<i>Edad</i>		
Edad < 55	6	2,4%
Edad 55-59	16	6,4%
Edad 60-64	52	0,8%
Edad 65-69	71	28,4%
Edad 70-74	79	31,6%
Edad ≥ 75	26	10,4%
<i>Estadio clínico</i>		
T1a-b	2	0,8%
T1c	155	62%
T2a	89	35,6%
T2b	1	0,4%
T2c	3	1,2%
<i>Gleason</i>		
Desconocido	4	1,6%
G2	15	6%
G3	14	5,6%
G4	47	18,8%
G5	46	18,4%
G6	114	45,6%
G7	10	4%
<i>PSA</i>		
PSA < 4	8	3,2%
PSA 4-10	209	83,6%
PSA > 10	33	13,2%

Figura 1 Visión por radioscopia de las semillas al finalizar el implante en quirófano con RapidStrand®.

La dosis periférica mínima prescrita a próstata fue 145 Gy (monoterapia). Diez casos de riesgo intermedio (4%) se trataron con RTE e implante de semillas con menos actividad (tratamiento combinado). Se usó RTE sobre próstata y vesículas seminales con 7 campos conformados, fotones de 10-15 MV, a 2 Gy/ día hasta 46 Gy en 5 semanas. Dos a cuatro semanas después se realizó un implante administrando 108 Gy. En dos pacientes se implantaron un menor número de semillas por problemas técnicos y se añadió RTE posteriormente.

La volumetría para la preplanificación se realizó de tres a cuatro semanas antes del implante mediante ecografía transrectal. Si el volumen era mayor de 50 cc se ofrecía tratamiento hormonal y se repetía a los tres meses. Unos días después de la volumetría se realizaba el cálculo de la distribución de semillas, usando el sistema de planificación Variseed 7.0 para alcanzar los siguientes *constraints*: V100 > 98% (volumen de próstata que recibe 100% de dosis); D90 > 145 Gy (dosis que recibe el 90% de próstata) o D90 > 108 Gy cuando se asocia RTE; V150 uretra < 1% (volumen de uretra que recibe 150% de dosis); y en recto V100 < 5% (volumen del recto que recibe 100% de dosis). Los aspectos técnicos y otros parámetros dosimétricos han sido descritos previamente¹⁶.

Las agujas se prepararon en el quirófano cortando el número de semillas requerido por aguja. La actividad mediana de las semillas fue de 0,42 mCi (milicurios) por semilla para 145 Gy y 0,35 mCi para 108 Gy. La inserción de agujas se realizó bajo control ecográfico, comprobando la posición de las semillas por radioscopia (fig. 1). Se dio el alta al día siguiente. Se citó al mes del implante para RX (fig. 2) y dosimetría definitiva con TAC.

El control de PSA fue cada tres meses el primer año, cada cuatro el segundo, cada 6 meses hasta los 5 años y luego anualmente. La recaída bioquímica (RB) se consideró según el criterio de Phoenix: nadir de PSA + 2 ng/ ml¹⁷. La toxicidad se midió con la escala de RTOG/ EORTC y la función urinaria además con IPSS. La función sexual se cuantificó según la escala del *National Cancer Institute*. Para el aná-

Figura 2 RX simple al mes de realizar el implante.

lisis estadístico del control bioquímico se realizó el test de Kaplan-Meier.

Resultados

El seguimiento medio fue de 48 meses (24-84), máximo 7 años y mínimo dos años. Veinticinco pacientes presentaron elevaciones de PSA con criterio de recaída bioquímica. Once pacientes (4,5%) con teórica RB se mantuvieron sin tratamiento, ya que el PSA se mantuvo en cifras inferiores a las de diagnóstico y por debajo de 10, con estudios de extensión negativos y/ o biopsia negativa, y en ellos el PSA descendió espontáneamente. Por tanto, sólo 14 pacientes tuvieron en realidad RB (5,7%). Siete de ellos tuvieron biopsia positiva de próstata y se trataron con HT (uno con crioterapia y otro con RTE de rescate). En 5 casos la biopsia fue negativa, y siguen sin tratamiento pues el PSA es < 10 ng/ ml. Dos casos no se biopsiaron, por edad avanzada y por comenzar HT en otro hospital. La edad media de los 14 casos con RB fue de 66 años (59 - 73).

La supervivencia actuarial libre de RB a 5 años fue del 91%. En casos de riesgo bajo e intermedio fue del 92 y 86% respectivamente (fig. 3). No hubo diferencias según Gleason ni estadio T. Los pacientes con PSA > 10 tuvieron una supervivencia libre de RB del 81%, comparado con el 92% con PSA < 10 ($p < 0,05$). Para saber si el tratamiento hormonal se relacionó con un mayor control estudiamos la supervivencia libre de RB a los 5 años en casos con HT, que fue del 88%, mientras que en los casos sin HT fue del 92% ($p = ns$). De hecho, 8 de los 14 casos con RB real habían recibido HT y 6 de los 11 con falsa RB. El tiempo hasta RB estuvo entre 9-84 meses (media 41 meses). Los 11 casos de falsa RB ocurrieron entre 12-36 meses (media: 24 meses). Las elevaciones transitorias de PSA se estudiaron en un subgrupo de 80 pacientes con más de 6 meses de seguimiento. Se detectó un incremento de > 0,1 ng/ ml en el 49% (28% sin HT, 79% con HT). Cuando se consideró un incremento de > 0,4 ng/ ml, las elevaciones transitorias fueron del 14% (8,5% sin HT, 21% con HT).

Las complicaciones agudas rectales se relacionaron con la sonda endorrectal, G2: 0,6%, G1: 17%. La toxicidad rec-

Figura 3 Resultados de control bioquímico actuarial de PSA, total y por grupos de riesgo.

tal tardía fue mínima; sólo tres casos de rectorragias (1,2%) (G2:1, G1:2). La hematuria ocurrió en algunos casos durante el primer y segundo día. No se ha detectado ningún caso de incontinencia ni hematuria a largo plazo (G0). El IPSS medio antes del implante fue de 8 (0-18) y el tiempo medio para la recuperación completa fue de 5,5 meses (rango 0-16 meses). Hubo que sondar al 6,5% de pacientes debido a retención aguda de orina, que se resolvió en dos meses de media. Sólo el 1,9% tuvieron que mantener sonda urinaria más de 6 meses y se sometieron a una RTU.

La función sexual se recogió en los primeros 160 pacientes, y descartando los casos de impotencia previa se conservó en el 60% de pacientes. Analizando sólo los casos que no recibieron HT el 12% presentaba impotencia previa, y de los que tenían algún grado de potencia, al año del implante el 76% de los pacientes había recuperado el mismo nivel de potencia sexual previo.

Respecto a los datos dosimétricos mediante TAC al mes del implante se obtuvo una media de V100 de 89% y D90 de 143 Gy, comprobando una curva de aprendizaje en los primeros 20 casos con cifras significativamente menores (V100 75% y D90 111 Gy). El volumen medio de la próstata fue de 30 cc (11-54 cc).

Discusión

La BT permanente en casos de bajo riesgo consigue control bioquímico a 10 años entre el 87-96%, y en riesgo intermedio entre el 63-86%¹⁸. Nuestro estudio a 5 años (92% bajo riesgo, 86% intermedio) confirma los mismos resultados. En 33 pacientes con PSA > 10 ng/ml descendió a 81%, pero sólo 4 habían recibido RTE. Desde hace tres años todos los casos de riesgo intermedio reciben tratamiento combinado. Son muchos los factores clínicos que se han descrito que influyen en el resultado, nivel de PSA, Gleason, estadio T, porcentaje de cilindros positivos en la biopsia^{14,18}, pero en nuestro estudio sólo ha resultado significativo el nivel de PSA.

Un alto porcentaje de casos en nuestro estudio recibió HT (42%), pero no mejoró los resultados. En las series de *Mount Sinai School of Medicine*¹⁹ y *Leeds*²⁰ la HT no influyó

de forma significativa en la RB. Se cuestiona si los implantes permanentes son adecuados en hombres jóvenes. En nuestro estudio, de 22 pacientes < 60 años, sólo uno recayó, y todos preservaron la potencia sexual. Un estudio de la *Mount Sinai School of Medicine* confirma que los hombres de hasta 60 años consiguen un control bioquímico a 8 años excelente, comparable a los de más edad²¹.

Las elevaciones transitorias de PSA son otro dato a estudiar. Se definen como una elevación de PSA por encima del nadir inicial, que posteriormente declina sin ningún tratamiento. Sin embargo, las diferentes definiciones de RB llevan a dar falsos positivos mientras duran las elevaciones transitorias²². En nuestro trabajo 11 de 25 casos con RB teórica fueron vigilados sin tratamiento y el PSA descendió. El tiempo medio de comienzo de la elevación de PSA es un indicador útil. En nuestra serie las RB verdaderas ocurrieron a una media de 41 meses y las falsas a 24 meses. Un estudio de Toronto con 292 pacientes demostró que el tiempo mediano de elevación de PSA indicativo de RB fue de 30 meses, y concluyó que se recomienda precaución al interpretar un incremento precoz del nivel de PSA en los primeros 30 meses²³. El tiempo transcurrido hasta la primera elevación de PSA es el factor más valioso para distinguir entre una elevación transitoria y una RB, teniendo en cuenta que las elevaciones transitorias son más frecuentes en hombres jóvenes y que estos casos tienen mejor pronóstico, como se demuestra en un estudio de 820 pacientes: la tasa de control a 5 años en los pacientes con elevación $\geq 0,2$ fue de 97,7% vs. 91% en aquellos que no tuvieron elevación transitoria de PSA²⁴.

Es esencial realizar una dosimetría postimplante a los pacientes sometidos a BT permanente de próstata²⁵, para conocer el D90 y el V100, que se correlacionan con el resultado²⁶. Las dosis mayor o menor de 150 Gy fueron el único factor pronóstico en 558 pacientes de riesgo intermedio del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*²⁷. Con D90 > 140 Gy el control llegó al 93% a 10 años. En la *Mount Sinai School of Medicine*, en 243 pacientes con monoterapia, se distinguió un grupo de dosis óptima (D90 ≥ 140 Gy) con control a 8 años del 82% y subóptima (D90 < 140 Gy) con el 68%. En casos de bajo riesgo esta diferencia fue del 94% frente al 75%¹⁹. La experiencia de Leeds fue similar²⁸, sólo significativa en casos de bajo riesgo²⁹.

La dosimetría intraoperatoria es un nuevo avance que permite el cálculo inmediato de cada semilla cuando se inserta en la glándula prostática. La distribución de dosis para el implante se calcula en "tiempo real" en el mismo quirófano, y se pueden insertar nuevas semillas si se detectan áreas frías. Cuando se acaba el implante, la dosimetría refleja la distribución de dosis acorde con la posición en la que han quedado las semillas, debidamente identificadas con las imágenes ecográficas, lo que permite conseguir un mejor D90 y V100. Aunque existen pequeñas diferencias entre los resultados de dosimetría intraoperatoria y la que se realiza mediante TAC al mes, el sistema dosimétrico del implante intraoperatorio permite una buena aproximación a la dosis real administrada³⁰. En noviembre de 2007 cambiamos de dosimetría en preplanificación a dosimetría en tiempo real, y de sistema de construcción de semillas, usando el sistema Bard Pro-Link®, que permite colocar las semillas no con una separación fija de un centímetro entre ellas, como ocurre con el RapidStrand®, sino a cualquier

distancia múltiplo de 5 mm. Comparamos ambos métodos y la dosimetría mejoró claramente. En el grupo de pacientes tratados con RapidStrand® y preplanificación la dosimetría mediante TAC al mes mostró un V100 de 89% y D90 de 143 Gy. Estas cifras mejoraron hasta un V100 de 93,1% y D90 de 157 Gy en los tratados con tiempo real y sistema Pro-Link®. Y cuando se realizó justo al final del implante, en quirófano y bajo control ecográfico, el V100 alcanzó el 97% y el D90 171 Gy. La planificación basada en ecografía en tiempo real no refleja exactamente la dosimetría basada en TAC posoperatoria³¹, aunque los bordes de la próstata se definen mejor con ecografía que con TAC.

En un estudio de 2.693 pacientes de 11 instituciones tratados con BT permanente con monoterapia, el único factor controlable con impacto a largo plazo fue el D90, que refleja la calidad del implante³². El impacto de estos cambios dará lugar a mejores resultados, obtenidos a través de una más estrecha integración de los procesos de planificación con el implante real y la forma de depositar las semillas³³.

Conclusión

El resultado del tratamiento con semillas de I-125 en pacientes con carcinoma de bajo riesgo es muy bueno y con pocas complicaciones. El tratamiento hormonal no influyó en los resultados. Las elevaciones de PSA deben controlarse y evitar una terapia de rescate prematura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmidt HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68–80.
- Radge H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83:989–1001.
- Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer*. 2000;89:135–41.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:31–40.
- Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:129–36.
- Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:50–6.
- Hlinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1433–8.
- Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio 3rd PF, Skoglund S, et al. 15-Year 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.
- Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, de la Rúa A, Abascal R, et al. Braquiterapia de baja tasa en el cáncer de próstata localizado, resultados preliminares a 5 años. *Arch Esp Urol*. 2005;58:213–26.
- Abascal JM, Hevia M, Abascal JM, Abascal R, González H, Alonso A, et al. Braquiterapia en el cáncer de próstata localizado. *Actas Urol Esp*. 2007;31:617–26.
- Aguilo F, Suárez JF, Correa R, Boladeras AM, Polo A, Pera J, et al. Estudio retrospectivo de 130 pacientes con cáncer prostático organoconfinado tratados con braquiterapia prostática. *Actas Urol Esp*. 2005;29:47–54.
- Guedea F, Aguilo F, Polo A, Langley S, Laing R, Henderson A, et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006;80:57–61.
- Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:789–99.
- Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57:315–21.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95:281–6.
- Morillo V, Guinot JL, Tortajada MI, Ricós JV, Arribas L, Marañón M, et al. Secondary effects and biochemical control in patients with early prostate cancer treated with 125-I seeds. *Clin Transl Oncol*. 2008;10:359–66.
- Roach III M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:965–74.
- Budia A, Bosquet M, Tormo A, Boronat F, Alapont JM, Francés A. Braquiterapia de baja tasa en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. *Actas Urol Esp*. 2007;31:452–68.
- Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:645–53.
- Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The impact of hormone therapy on post-implant dosimetry and outcome following Iodine-125 implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005;75:303–6.
- Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:1315–21.
- Mitchell DM, Swindell R, Elliot T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2008;88:102–7.
- Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent

- seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:426–33.
24. Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angemeier K, Ulchaker J, Chehade N, et al. PSA Bounce and Biochemical Failure After Brachytherapy for Prostate Cancer: A Study of 820 Patients With a Minimum of 3 Years of Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010. En prensa.
25. 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.
26. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol.* 2002;41:139–434.
27. Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:16–22.
28. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:50–6.
29. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2006;79:185–9.
30. Stone NN, Hong S, Lo YC, Howard V, Stock RG. Comparison of intraoperative dosimetric implant representation with postimplant dosimetry in patients receiving prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2003;2:17–25.
31. Nag S, Shi P, Liu B, Gupta N, Bahnson RR, Wang JZ. Comparison of real-time intraoperative ultrasound-based dosimetry with postoperative computed tomography-based dosimetry for prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:311–7.
32. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional 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.
33. Polo A, Salembier C, Venselaar J, Hoskin P. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010;94:12–23.