

CRIOCIRUGÍA (TERCERA PARTE). REVISIÓN DE LA LITERATURA Y NUESTRA EXPERIENCIA. (II).

Ángel Escudero Barrilero, Fernando Arias Fúnez, Rafael Rodríguez-Patrón Rodríguez y Ricardo García González¹.

Servicio de Urología y Servicio de Anatomía Patológica¹. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

***Continuación de la parte I, publicada en el tomo 58, 9 (873-897) 2005.**

Resumen.- OBJETIVOS: La criocirugía es una técnica verdaderamente mini-invasiva, eficaz para tratar el adenocarcinoma de próstata con riesgo quirúrgico escaso, nula mortalidad per y postoperatoria y sin apenas morbilidad. Ya se ha constatado que se puede aplicar a enfermos de alto riesgo quirúrgico. No precisa sangre ni UVI y es factible en pacientes con desórdenes de la coagulación y en quienes no consienten en recibir transfusiones. Los resultados —valorando niveles sanguíneos de PSA y biopsia negativa— se consolidan con el paso del tiempo. No causa interferencia sobre la eficacia de otras técnicas utilizables cuando no es efectiva. Sus fracasos se pueden recuperar además de con una segunda criocirugía, con prostatectomía radical; muy poco investigado con radioterapia externa y por

supuesto mediante supresión androgénica. La crioterapia se puede aplicar con posibilidades de éxito en enfermos con cáncer extracapsular (T3) y la citotoxicidad del frío se ejerce eficazmente sobre: células pobremente diferenciadas y Gleason de 7 a 10; células resistentes o cáncer recidivado tras la radioterapia y el tratamiento previo con hormonoterapia no interfiere su efecto.

Hay datos suficientes que apoyan las indicaciones que exponemos a continuación. **1.- Sería el tratamiento idóneo para realizar de 1ª intención. a)** En pacientes con riesgo alto y medio de infiltración extracapsular. Son pocos los urólogos que indican la Prostatectomía radical en este grupo. Hay argumentos suficientes para anteponer la congelación controlada a la asociación braqui-radioterapia externa. Si consideramos persistencia de cáncer en la biopsia, elevación del PSA, complicaciones y peligrosidad de las mismas, se refieren muy buenos resultados. ¿Por qué ensayar la radiación y rescatar sus fracasos con crioterapia? Cuando la congelación se aplica como primera opción la tasa de éxitos mejora con respecto a la referida en cánceres resistentes o recidivados tras la radiación. Es evidente que las complicaciones serias son más graves y más frecuentes en pacientes previamente radiados y que no tienen fácil solución. **b)** En enfermos con cáncer limitado a la glándula con riesgo bajo de extensión extracapsular patologías múltiples y/o cuya edad biológica aparente ser superior a 70 años. **c)** En pacientes de bajísimo riesgo —PSA < 10, cáncer estadio T1c-T2a y Gleason 2-4 e incluso 5— incluidos los de expectativa de vida superior a 10 años que no se conforman con la pauta "vigilancia". **2.- Se debe considerar como alternativa a cirugía en casos con cáncer intraprostático, bajo riesgo de extensión extracapsular, edad no superior a 70 años y sin patología asociada;** claros candidatos a la prostatectomía radical. Este grupo sería bueno para hacer un estudio comparativo y valorar: eficacia, com-

Correspondencia

Ángel Escudero Barrilero
Servicio de Urología
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar Viejo 9, 100 km.
28034 Madrid. (España)

Trabajo recibido: 25 de octubre 2005

plicaciones, calidad de vida y relación costo-beneficio. Los efectos secundarios más temibles prácticamente han desaparecido: la fístula uretro-rectal, utilizando la maniobra de Onik y las uretro-cutáneas ni se mencionan. Con el empleo del sistema protector de uretra aprobado por la FDA y control de la temperatura en el esfínter estriado, desciende el riesgo de obstrucción y la necesidad de RTUs o manipulaciones endoscópicas para extraer esfacelos. No se refiere incontinencia en más del 2% de los casos. También ahorra días de ingreso: 1,5 de media. No precisa UVI ni transfusión. **3.- Pacientes con cáncer resistente o recidivante tras Braquiterapia y/o Radioterapia externa. La Braquiterapia es inapropiada en esta situación:** el Gleason es más alto que el primitivo en 2 de cada 3 casos y muchos tienen extensión extracapsular. De suma importancia el efecto "recuerdo de radiación": el tejido normal sólo tolera una dosis determinada incluso transcurridos varios años. Son mejores opciones la prostatectomía radical y la congelación controlada. Para prevenir la progresión local y su morbilidad asociada, para tratar de controlar el cáncer resistente a la radiación y evitar la diseminación a distancia a partir de la recidiva, se recurre a la prostatectomía radical; cirugía la mayoría de las veces bastante compleja. Para conseguir dichos objetivos preferimos la crioterapia. Con menos riesgo quirúrgico sin transfusión ni UVI, menor gravedad y número de complicaciones se describen resultados similares en cuanto al control del cáncer se refiere. **4.- En pacientes con cáncer unilateral, unifocal y bajísimo o bajo riesgo de extensión extracapsular, es posible evitar la impotencia aplicando la técnica de congelación focal.**

HORMONOTERAPIA PREVIA: Debe indicarse sólo con la finalidad de reducir el volumen prostático al límite más idóneo (menor de 40 – 50 cc). Ventajas que proporciona: la glándula admite una congelación más rápida, precisa menos cantidad de gas, se mitiga la dificultad que entraña la interferencia del pubis y facilita la distribución espacial del menor número de sondas requerido. Todo ello, mejora la dosificación del frío y elimina gradientes de temperaturas acusados en los tejidos interpuestos entre cada dos elementos contiguos.

NUESTRA EXPERIENCIA: Emplear dilatadores, es ya historia. Nosotros hemos usado el sistema Fast-Trac de Endocare (Medipro): sondas de 2,4 mm de diámetro implantadas con una sola maniobra sin la ayuda de rejilla ni dispositivo de soporte para el transductor transrectal. Dos ciclos congelación – deshielo con retroceso apical en caso necesario. Duración de la congelación por ciclo entre 7 y 10 minutos e incluso más sin poner en riesgo la pared del recto. Permitiendo que el límite ecográfico de la congelación sobrepase la cápsula prostática incluso por su cara posterior: la maniobra de Onik —inyección de suero salino en el espacio de Denonvilliers— permite congelar con garantías más allá

del límite posterior de la glándula sin incrementar el riesgo de fístula.

RESULTADOS: Hemos tratado 20 enfermos y seguido entre 30 y 36 meses. A partir del porcentaje de cilindros afectados y de su localización se han etiquetado de unilaterales el 58% y de bilaterales el 42% y atendiendo a la definición clásica son de riesgo bajo 9 enfermos, medio 6 y alto 5 y añadiendo la proporción de cilindros afectados 5, 6 y 9 respectivamente. Se ha practicado biopsia a 18 pacientes realizada por sistema en los meses 6, 12 y 24. Dos enfermos han sido recuperados con una segunda sesión por persistir cáncer en la biopsia obtenida a los 6 meses (11%). Con 21 criocirugías administradas a 19 enfermos, alcanzaron a los 3 meses nadir inferior a 0,2 ng/cc; a 0,5 ng/cc e igual o inferior a 1,0 ng/cc, 15 (78,9%); 17 (89,4%) y 18 (94,7%) respectivamente y sólo en el 5,26% fue superior a 1,0 ng/cc. La proporción de PSA a los 30 meses para esos mismos cortes y por el mismo orden es del 27,8%; 50%; 66,6% y 33,3%. De los 18 biopsiados se objetivó cáncer a los 12 meses en el 5,5%. Y no fue positiva ninguna de las biopsias realizadas en 17 pacientes a los 24 meses. Complicaciones, hemos observado edema de escroto, hematoma, dolor perineal y estreñimiento que remitieron en el transcurso de 2 – 3 semanas. Lesión del urotelio prostático, sin llegar a ser fístula uretro-rectal, en 1, curada con sonda permanente durante 3 meses. Cuatro enfermos —con disfunción eréctil antes de la congelación— continúan sin erecciones. De los otros 15, todos impotentes después de la criocirugía, 3 (20%) han recuperado turgencia suficiente para realizar el coito a lo largo de los 30 meses. Todos los enfermos contienen la orina y en ningún caso hemos observado eliminación de esfacelos ni retención urinaria.

Palabras clave: Adenocarcinoma de próstata.

Tratamiento. Criocirugía. Indicaciones. Fracasos de la radioterapia. Hormonoterapia previa. Complicaciones.

Summary.- OBJECTIVES: To perform a bibliographic review of the main features of cryotherapy as a therapeutic option in the management of prostate cancer and to report our initial experience.

METHODS: We employed the Endocare Fast-Trac system (Medipro) with 2,4 mm needles implanted in a single manoeuvre without rack or transrectal US transducer support. Two cycles of freezing-thawing were employed, with apex backward movement when necessary. Freezing cycle duration was between 7-10 minutes or

more. The Onik manoeuvre – injection of saline into the Denonvillier's space-diminishes the risk of rectal injury and fistula allowing reaching posterior limits of the icaball beyond the prostatic capsule.

RESULTS: We treated 20 patients. Follow-up was between 30-36 months. 58% of the patients had unilateral prostate cancer, 42% bilateral. In accordance to the classic definition 9 patients were classified as low risk of extraprostatic disease, 6 medium risk and 5 high risk; using number of positive cores as the criterion for risk 5, 6 and 9 were low, medium and high risk respectively. Per protocol prostate biopsies were performed in 18 patients 6, 12 and 24 months after treatment. Two patients underwent a second treatment due to persistence of cancer cells in the 6-month biopsy (11%).

3-month PSA nadirs after a total of 21 cryo treatments administered were < 0,2 ng/cc in 15 cases (78,9%), < 0,5 ng/cc in 17 (89,4%) and \leq 1.0ng/cc in 18 (94,7%); it was over 1 ng/cc in only 5,6%. 30 month PSA for the same cutoff values was 27.8%, 50.0%, 66.6% and 33.3%, respectively.

Prostate cancer cells were detected in the 12-month biopsies of 5.5% cases. All 24-month biopsies were negative.

COMPLICATIONS: We observed scrotal edema, hematoma, perineal pain and constipation which lasted 2-3 weeks. 1 patient suffered injury of the mucosa at the prostatic urethra, which did not result in rectal fistula and was treated with bladder catheter for 3 months. 4 patients had erectile dysfunction before treatment. All others presented erectile dysfunction after treatment; 3 of them (20%) recovered rigidity enough to have intercourse over the 30 month period.

No urethral sloughing or acute urinary retention appeared and all patients are continent.

CONCLUSIONS: Prostatic cryosurgery is an effective, minimally invasive procedure for the treatment of prostate cancer with very low surgical risk, low morbidity and almost null mortality.

Keywords: Prostate adenocarcinoma. Treatment. Cryosurgery. Indications. Complications.

COMPLICACIONES

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR PRODUCIDA POR NECROSIS DE LA MUCOSA URETRAL.

Era la complicación más frecuente.

En la serie de Shinohara y cols. (4) presentaban obstrucción que requiere RTU del tejido prostático necrosado o extracción de fragmentos libres flotando en vejiga el 23%, quedando incontinentes casi la mitad de ellos.

Wong y cols. (11) relacionan su incidencia con la utilización del sistema de calentamiento uretral de serie o diseñado: 37% vs 85% respectivamente y con el tratamiento previo a la crioterapia: cirugía 88% vs radioterapia 86 % vs ninguna 36%. El 44% requirieron RTU cualquiera que fuera el sistema de protección empleado y el tratamiento previo a que hubiera sido sometido el enfermo.

Sin embargo, Bahn y cols. (17) refieren obstrucción urinaria por hematuria o tejidos necrosados en sólo 6 de 210 enfermos (2,9%). Fueron manejados con talla precisando 2 de ellos resección transuretral.

Miller y cols. (29) consideran al tamaño de la próstata decisivo para que se produzca la crionerosis del urotelio uretral. Su frecuencia oscila entre el 1,1% en próstatas con volumen menor de 20 cc y el 35,7% cuando supera los 20 cc.

En su opinión también influye el sistema para proteger la uretra utilizado: el de serie u otro diseñado como sustituto. Así, refieren necrosis del tejido uretral en el 9,8% del primer grupo de los cuales el 4,9% requieren intervención vs un 35% de intervenidos en el segundo grupo.

Céspedes y Pisters (30) –en enfermos con tumor recidivante tras la radioterapia– refieren que de 107 manejados con el catéter comercial para preservar la uretra, presentaron retención de orina 15 (14%). De ellos, en 5 se resuelve sin manipulaciones especiales e intervienen con RTU a los 10 restantes. De estos 10, quedan incontinentes 6. En el grupo que utilizan el sistema de calentamiento improvisado 15 de 28 enfermos (54%) presentan retención y sólo en 2 se resuelve espontáneamente, 8 precisan RTU y 13 están incontinentes.

De los 8 a quienes hacen una segunda congelación controlada por persistencia de cáncer, 1(13%) precisó RTU por retención y presenta incontinencia.

El 22% del total eliminan esfacelos y "muchos de ellos" presentan después obstrucción y/o incontinencia.

Sin embargo, para Long y cols. (9) no existen marcadas diferencias entre el grupo que manejan con el calentador aprobado por FDA -9 de 76 (12%) presentan síntomas obstructivos 5 de ellos por necrosis uretral- y el que se sirve de un sistema alternativo: tienen síntomas obstructivos 6 de 51 (11,7%) y 3 de los 6 necrosis uretral.

Conducta terapéutica para resolver la obstrucción (29).

Cuando la lesión es poco extensa se traduce por piuria sin sintomatología o síntomas irritativos y puede objetivarse por cistoscopia. Injurias de extensión media y amplia, de toda la uretra prostática, se manifiestan de forma aguda 1 - 2 semanas o de forma crónica 2 - 3 meses después de retirar la talla, por el síndrome: disuria, residuo creciente y/o retención completa de orina, eliminación de fragmentos de epitelio uretral necrosado e infección urinaria de intensidad más o menos severa en acorde con la cantidad de tejidos afectados. El cuadro se prolonga por periodos variables.

La retención de orina y piuria requiere prolongar el tiempo de talla o cateterismo intermitente y antibióticos. En el caso de que se complique con sepsis: ingreso y tratamiento adecuado.

La obstrucción por esfacelos precisa de extracción endoscópica de los fragmentos sueltos de tejido necrosado.

En los casos en que la RTU parece imprescindible, debemos perseverar en conseguir la reepitelización sin recurrir a maniobras quirúrgicas durante al menos 3 meses, tiempo durante el cual el problema se resuelve en un porcentaje de casos considerable. La RTU practicada antes conduce a la incontinencia permanente en casi el 50% de los enfermos. Hecha después, es probable que se reconozcan mejor los límites: cuello y zona del veru y se pueda evitar la incontinencia. Cuando se practica es preferible ser cautos en la cantidad de tejidos que se extirpa.

Céspedes y Pisters. (30) en enfermos con tumor recidivante tras Radioterapia y tratados con el sistema de protección de uretra improvisado refieren **estenosis de la uretra membranosa** en 2 de 28 casos. A uno manejan con dilataciones y al otro con apéndice-vesicostomía. No observan esta complicación en ninguno de los 107 enfermos utilizando el sistema de calentamiento comercializado.

Wong y cols. (11) refieren **esclerosis del cuello vesical** en 3 enfermos. En ninguno de ellos habían utilizado el sistema de calentamiento de serie y los tres habían sido tratados con radioterapia previa.

INCONTINENCIA

Wong y cols. (11) refieren que la **incontinencia severa** es 19 veces más frecuente en el grupo de enfermos en quienes ha fracasado la radioterapia que cuando se indica de primera intención (57% vs 3%) y 4 veces mayor en pacientes tratados previamente con cirugía (13% vs 3%); así como, cuando utilizan el sistema de protección uretral de serie que cuando no lo hacen (40% vs 1%). El único enfermo que presentó incontinencia severa del grupo manejado con catéter de calentamiento comercializado había sido radiado con anterioridad.

En la serie de Bahn y cols. (31) presentan **incontinencia total** el 2,3% de 130 enfermos: los 3 habían sido tratados previamente con radioterapia y/o RTU de próstata. La incontinencia no es tan severa en ninguno de los manejados con criocirugía como primera opción.

También observan **incontinencia de esfuerzo**, definida como la necesidad de usar más de un pañal por día, en el 6,2% de los 130 enfermos; que en la mayoría de los casos, mejora ostensiblemente en el transcurso de 3 meses.

Para Shinohara y cols. (4) la proporción de incontinencias achacable a la criocirugía es del 4% y a la combinación criocirugía - RTU del 12%. En el total de su serie el 15% permanecen incontinentes.

Céspedes y Pisters (30) en pacientes que padecen cáncer recidivante tras la radioterapia, observan incontinencia en 45 enfermos (42%) de los 107 manejados con el protector uretral de serie. Precisan menos de 2 pañales 18(16.8%); entre 2 y 4, 25(23.3%); 8(7.5%) entre 5 y 8, y utilizan pinza uretral por pérdida severa de orina 13(11.2%). Se resuelve con medidas conservadoras en 21 y persiste en 24 (22%). Sumando éstas a las resultante tras RTU, el total de enfermos incontinentes es del 28%.

No encuentran diferencias en cuanto a incontinencia inmediata se refiere comparando los dos sistemas para preservar la uretra. Con el calentador improvisado 13 de 28 (46.4%) enfermos presentaron incontinencia; se resuelve completamente en 1 y otros 3 mejoran de forma considerable. Sin embargo, la diferencia es sustancial al año (22.5% vs 42.8%) y sumando éstos a los incontinentes tras RTU 28% vs 89%.

Tras la segunda criocirugía quedan incontinentes 7 de los 8, uno de ellos después de una RTU por obstrucción.

A su entender el tratamiento de la incontinencia inmediata es complejo y desagradado. La inyección endoscópica de colágena en el cuello vesical no va seguida de buenos resultados. El tejido donde se inyecta es demasiado friable y la mucosa se desgarrará fácilmente con la distensión. Recomiendan inyectar pequeñas cantidades (menos de 7,5 cc) y en caso necesario, no repetirla antes de 6 semanas. No es difícil pasar de la incontinencia a la retención tras esta maniobra.

La prótesis tampoco es buena alternativa para estos casos. Con frecuencia erosiona la uretra y hay que retirarla.

IMPOTENCIA

En la serie de Shinohara (4) presentan **incapacidad para el coito** el 84% de 67 enfermos potentes antes del tratamiento.

Bahn y cols. (31) observan que un año después de la criocirugía persiste la impotencia en 11 (41%) de los 27 enfermos que referían tener previamente relaciones sexuales; 9 han recuperado totalmente la erección y 7 de forma parcial.

Para **Aboseif y cols.** (32), aunque la lesión vascular juega un papel importante, son varios los factores que contribuyen a producir la disfunción eréctil.

Para llegar a esa conclusión realizan un estudio con 15 enfermos sexualmente activos, a quienes evalúan la capacidad de erección antes y 6 meses después de la Criocirugía.

En el postoperatorio inmediato los 15 pacientes son impotentes de los cuales 6 recuperan la función a los 6 meses. En los 9 restantes refieren: mínima o nula respuesta a inyección intracavernosa de PGE1, descenso acusado de velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cavernosa e incremento de tiempo hasta alcanzar el flujo máximo.

FÍSTULAS URETRO-RECTALES

Bahn y cols. (31) refieren **fístula uretro-rectal** en 5 de 210 enfermos (2,4%). Cuatro de las 5 se producen en el grupo de fracasos tras el tratamiento previo con radioterapia. Se manifiestan entre 3 y

12 semanas después de la criocirugía, la quinta se diagnosticó 3 meses después de realizar una biopsia. En 1 enfermo cerró espontáneamente con terapia conservadora y en los otros 4 indican intervención quirúrgica.

Wong y cols. (11) no la observan en ningún caso.

Shinohara y cols. (4) la refieren en un enfermo radiado previamente de los 102 que integran su serie.

Chin y cols. (26) la observan en 4 enfermos recidivados tras la radioterapia. Las diagnostican a los 4, 4, 6 y 33 meses respectivamente. Los cuatro presentaban extensión extraprostática evidente, –estadio T3b - T4–.

OTRAS COMPLICACIONES REFERIDAS EXCEPCIONALMENTE

Fístula entre el cuello vesical y la uretra más allá del esfínter externo, por persistencia del trayecto de una criosonda en un enfermo radiado con anterioridad referida por Chin y cols. (26).

Wong y cols. (11) señalan **retracción de la vejiga** en dos casos, cuyo mecanismo es difícil de explicar. En ninguno de los dos habían utilizado sistema de protección uretral: a uno le realizaron varias sesiones de crioterapia y el otro había sido tratado con radioterapia externa y RTUs previas.

Un enfermo precisó **transfusión por hemorragia** atribuida a que un dilatador había atravesado el cuello vesical y cedió mediante coagulación.

Bahn y cols. (31) refieren **dolor perineal y disuria** en el 1,5% de sus 130 enfermos. Mejora con antibióticos. En estos casos no recomiendan la biopsia por el riesgo de fistulización.

Shinohara y cols. (4) observan **ulceración perineal** superficial en 2 casos por deficiente aislamiento del sistema de vacío de la criosonda; la lesión cura rápidamente sin que se desarrollen fístulas uretro-cutáneas. Y también **entumecimiento o hinchazón** (edema, priapismo) del pene en el 10% quizás secundario a dañar los nervios pudendos.

Donnelly cols. (13) ven un **absceso testicular** (1,3% de los casos).

TABLA XXXIV. RESUMEN DE COMPLICACIONES.

| | Fístula uretro-rectal | Incontinencia urinaria | Posibilidad de Coito | RTU | Esfacelos |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|--|--------|-----------|
| Long y cols. (9) | 0.5 % | 7.5 % | 7 % | 13 % | |
| Bahn y cols. (17) | 0.004 % | 4.3 % | 5.1 % | 5.5 % | |
| Chinn y cols. (19) | 0 | 5.3 %* | 0 | 20 %** | |
| Donnelly y cols. (13) | 0 | 1.3 % | A los 3 años 18/38 (47 %) con actividad sexual previa 5 espontáneamente 13 con medicación | 3.9 % | 3.9 % |

* 3/5 sin calentador aprobado por la FDA.

** 9/18 sin calentador aprobado por la FDA.

INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS EN LA PROPORCIÓN Y GRAVEDAD DE LAS COMPLICACIONES

Cuando la Criocirugía se utiliza como tratamiento de primera intención, la morbilidad descrita: número, proporción y gravedad de las complicaciones se ha reducido considerablemente (Tabla XXXIV)

con el perfeccionamiento del utillaje, de la técnica y mayor experiencia adquirida en la aplicación del método por los equipos quirúrgicos.

Long y cols. (9) estudian las complicaciones en pacientes tratados previamente con radioterapia y los comparan con las del grupo no radiado (Tabla XXXV).

TABLA XXXV. COMPLICACIONES EN PACIENTES CON CÁNCER REFRACTARIO O RECURRENTE TRAS HABER SIDO TRATADOS CON RADIOTERAPIA EXTERNA Y EN NO RADIADOS.

| | Radiados* | No radiados |
|---|-----------|-------------------------|
| Necrosis mucosa uretral | 5 (27%) | 8 (6%) |
| Esclerosis de cuello | 2 (11%) | 1 (0,8%) |
| Estenosis de uretra | 4 (22%) | 1 (0,8%) |
| Incontinencia** | 15 (83%) | 3(2%) todos tras RTU ** |
| Fístula uretro-rectal | 2 (11%) | 0 |
| Dolor perineal/peneano/rectal | 6 (37%) | 3 (2,3%) |
| Hematuria durante + 7 días | 1 (5,5%) | 1 (0,8%) |
| Epididimitis | 0 | 2 (1,6%) |
| Pene entumecido | 4 (22%) | 2 (1,6%) |
| Absceso perineal | 1 | 1 (0,8%) |
| Sepsis | 0 | 1 (0,8%) |
| Pacientes con potencia intacta previa*** | | |
| que permanecen potentes tras la Criocirugía | 0/2 | 9/74 (12%) |
| Ninguna complicación | 2 (11%) | 106 (83%) |

*Manejaron a todos los enfermos de este grupo con el calentador de serie.

**Incontinencia definida como utilización de más de cero pañales a los 12 meses. En ausencia de necrosis uretral la incidencia de Incontinencia es muy baja.

*** De los 18 enfermos en quienes había fracasado la Radioterapia previa, sólo 2 (11%) conservaban actividad sexual normal antes de la Criocirugía.

TABLA XXXVI. INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y TRATAMIENTOS APLICADOS TRAS LA CRIOCIRUGÍA.

| | Radiados | No radiados |
|--|-----------------|--------------------|
| Nº de pacientes | 18 | 127 |
| Intervenciones quirúrgicas: | | |
| RTU | 5 (28%) | 8(6,3%) |
| Cistoscopia | 6(33%) | 5(4%) |
| Incisión longitudinal de cuello | 1(5,5%) | 1(0,8%) |
| Segunda Criocirugía | 0 | 8(6%) |
| Prótesis de incontinencia | 2(11%) | 0 |
| Inyección de colágeno periuretral | 1(5,5%) | 0 |
| Cistotomía y dilatación del cuello vesical | 1(5,5%) | 0 |
| Otros procedimientos no quirúrgicos: | | |
| Catéter uretral permanente más de 3 meses | 4(22%) | 0 |
| Bloqueo para tratar el dolor | 2(11%) | 0 |
| Tratamiento para el cáncer de próstata: | | |
| Hormonoterapia | 2(11%) | 13(10%) |
| Radioterapia | 0 | 3(2,5%) |
| No precisaron tratamiento ni manipulación | 0 | 100(79%) |

Digno de resaltar el impacto negativo que la radiación previa ejerce sobre el porcentaje y gravedad, así como sobre el número de intervenciones precisas para resolverlas (Tabla XXXVI). Intervienen por obstrucción o incontinencia el 89% de los radiados y por obstrucción y segunda criocirugía al 17% de los no radiados. Del primer grupo, se quejan de dolor re-

sistente a narcóticos y anti-inflamatorios 6 enfermos, que remite en 3 con 4 meses de sonda, en uno con otra medicación oral y persiste en los 2 restantes.

Sorprenden el escaso número de complicaciones referido por Taille y cols. (25) en pacientes con cáncer recidivante tras la radioterapia. (Tabla XXXVII).

TABLA XXXVII. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN DOS GRUPOS DE ENFERMOS TRATADOS CON DISTINTA MÁQUINA.

| | Total serie Congelación Nº de enf. 43 | AccuProbe Nitrógeno 25 | Endocare Argón 18 |
|------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|
| Complicaciones mayores | | | |
| Incontinencia | 4 (9%) | 2 (8%) | 2 (11%) |
| Obstrucción | 2 (5%) | 2 (8%) | 0 |
| Estenosis de uretra | 2 (5%) | 2 (8%) | 0 |
| Fístula rectal | 0 | 0 | 0 |
| Hidronefrosis | 0 | 0 | 0 |
| Insuficiencia renal | 0 | 0 | 0 |
| Muerte | 0 | 0 | 0 |
| Complicaciones menores | | | |
| Dolor rectal | 11 (26%) | 4 (16%) | 7 (38%) |
| Edema escroto-periné | 5 (12%) | 3 (12%) | 2 (11%) |
| Infección urinaria | 4 (9%) | 3 (12%) | 1 (6%) |
| Hematuria | 2 (5%) | 1 (4%) | 1 (6%) |

En los dos enfermos con urgencia, se resuelve con anticolinérgicos. De los 4 incontinentes, 2 se manejan usando 1 y 2 pañales diarios y a otros 2, con pérdida más severa, implantan esfínter artificial.

La obstrucción por necrosis de la mucosa uretral requiere RTU en los dos casos. Y las 2 estenosis de uretra se resolvieron con dilatación.

En el grupo de pacientes tratado con la máquina Endocare mantienen la protección uretral durante 2 horas después de la criocirugía y ninguno de ellos presentó necrosis de la mucosa.

Bajo porcentaje también observado por **Katz y cols.** (28). Con una experiencia recogida durante 10 años, refieren: incontinencia en el 9,7% de la serie que desciende al 6,4% considerando sólo los 50 casos más recientes. Retención en el 1,9%; alteraciones del vaciamiento vesical en el 5,8% y aquejan dolor rectal el 18,8%.

Que sus complicaciones hayan disminuido de forma espectacular, **Ghafar y cols.** (33) lo atribuyen a proteger la uretra durante la congelación que prolongan 2 horas más después de terminar el proceso. Calientan la bola helada cuando el monitor de temperatura marca por debajo de los 0° C. Por vía percutánea, comprobando su correcta situación por uretoscopia, colocan un termosensor en la zona del esfínter estriado para evitar dañarlo. También revisan la ubicación de los sensores y corrigen los desplazamientos que se hayan producido.

El control de la temperatura en el espacio de Denonvilliers' contribuye a la carencia de fistulas rectales.

Con el paso del tiempo la proporción de complicaciones desciende y suele disminuir su intensidad en las que persisten.

Céspedes y cols. (30) envían cuestionarios a los pacientes seguidos entre 12 y 42 meses (Media 27 meses).

Del 42% de las incontinencias percibidas a corto plazo, el 47% se resuelven en el transcurso de un año.

Derrick y cols. (21) observan retracción del cuello vesical o estenosis uretral en 7 enfermos, uno de ellos había presentado fistula próstato-rectal y otro absceso prostático. Requirieron RTU 15 pacientes para extirpar mínima cantidad de tejido debitalizado

de los 25 enfermos con incontinencia que se prolonga entre 30 y 60 días, se recuperaron completamente 23 y a dos manejan con implante transuretral de "Contigen".

Del total de enfermos impotentes a los 6 meses, revierte parcialmente la erección de forma espontánea en el 50%.

En otro artículo (22) con 230 enfermos seguidos entre 4 meses y 10,5 años, -88 de ellos durante 10 ó más años-, refieren: estenosis de uretra o esclerosis de cuello en 9 (4%); practican RTU a 21 (8%) muchas de ellas en los 30 primeros enfermos; incontinencia de esfuerzo en el 8% y severa en el 2%; impotencia cuyo porcentaje se reduce con el paso del tiempo: 100%, 95%, 78% y 60% a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente; absceso prostático en 2, (no recomiendan congelar próstatas de más de 35 - 40 gr); una fistula próstato-rectal tratada por vía perineal y un absceso de epidídimo.

Su estadística incluye un 11,76% de enfermos con cáncer recidivado tras la RTX, grupo que, como se sabe, proporciona mayor número de complicaciones.

COMPARACIÓN DE LOS TRABAJOS DE BADALAMENT Y COLS. (34) Y LITTLE Y COLS. (35) SOBRE LAS COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE CRIOCIRUGÍA Y RADIOTERAPIA EN PACIENTES SIN OTRO TRATAMIENTO PREVIO.

Ambos analizan la respuesta a un cuestionario enviado para ser contestado en casa.

Badalament y cols. (34) analizan 223 enfermos que reúnen los requisitos exigidos tratados con criocirugía de primera intención. Media de edad 65,2 años (entre 46 y 92).

Los primeros pacientes que presentaron mayor proporción de complicaciones no se han eliminado.

Little y cols. (35) describen los efectos secundarios de la radioterapia externa valorados a 2 y 3 años. Comparan la situación clínica a los dos años con la previa a la radiación y la de los 3 años con la percibida a los 24 meses.

Los hallazgos en relación con los síntomas vesicales, intestinales y sexuales expuestos en ambos trabajos se resumen en las Tablas XXXVIII, XXXIX y XL, respectivamente.

TABLA XXXVIII. CONTROL DE LA FUNCIÓN VESICAL.

| Crioterapia Enf. tratados febr. 93 y noviembre 94 | | Radioterapia externa | |
|---|--|---|--------------|
| | | 2 años | 3 años |
| 96% | Satisfacción del paciente | no refieren | |
| 290 | Nº de enfermos consultados | 301 | 175 |
| 267 | Contestan | 211 (70%) | 121 (69%) |
| 44* | Excluyen | 1 de los 2 con Hormonoterapia Adyuvante | |
| 9/208 (4.3%) | Incontinencia | 75/209 (36%) | 42/120 (35%) |
| 7(3.36%) | Pérdida de algunas gotas al día | 69%** | 63%** |
| 1(0.5%) | 1 pañal | 5% | 6% |
| 1(0.5%) | 3 - 5 pañales | | |
| | Requiere cirugía | | 1% |
| | Imperiosidad = pérdida con vejiga llena sólo | 42% | 50% p=0.03 |
| | Polaquiuria nocturna | | |
| | 1 vez | 13 | 18 % |
| | 2 - 3 veces | 51 | 45 % |
| | 4 - 5 veces | 7 | 8 % |
| | ≥ 6 veces | | 1 % |
| | Hematuria ocasional | 12% | 8% |
| | frecuente | - | 1% |
| | Requiere: medicación | 3% | 0% |
| | cirugía/procedimiento | 2% | 1% |
| | Disuria ocasional | 22% | 21% |
| | frecuente | 2% | 2% |
| | Chorro débil | 24% | 10% |

* RTX, RTU o Crioterapia previas.

** De los 104 que rellenan este apartado.

TABLA XXXIX. EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN INTESTINAL.

| CRIOTERAPIA | | RADIOTERAPIA | |
|-------------|----------------------------------|--------------|--------|
| | Síntomas Intestinales | 2 años | 3 años |
| 1(0.4%) | Fístula uretro-rectal | - | - |
| | En los 6 últimos meses | 46% | 33% |
| | Rectorragia Una vez a la semana | 19% | 8% |
| | Diariamente | 4% | 1% |
| | Test para evaluar sangrado | 34% | 19% |
| | Requiere: medicación | 5% | 0% |
| | cirugía/procedimiento | 6% | 1% |
| | Deposiciones | | |
| | 2 - 3 día | 91% | 90% |
| | 4 - 5 día | 8% | 10% |
| | ≥ 6 día | 1% | - |
| | Deposiciones imperiosas | 26% | 19% |
| | Antidiarreicos | | |
| | Ocasionalmente | 29% | 23% |
| | ≥1 semanal | 1% | 2% |
| | Diariamente | 1% | 2% |
| | Frecuencia de deposición | | |
| | Aumenta con relación al previo | 36% | 7% |
| | Disminuye con relación al previo | 3% | 6% |

TABLA XL. MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN SEXUAL COMPARADA CON LA PREVIA.

| CRIOCIRUGÍA | | | RADIOTERAPIA | | |
|--------------|--------|---|--------------|--------|--------|
| Posterior | Previa | Disfunción sexual | Previa | 2 años | 3 años |
| 30(15%) | 89% | Erección suficiente para realizar el coito: | 83% | 49% | 41% |
| 46(27%) | | Plena | 74% | 31% | 19% |
| | | Parcial | 93% | 80% | 70% |
| 42/168 (25%) | | Consiguen el coito con: | } 23% | | |
| 39/168 (23%) | | Bomba de vacío | | | |
| 3/168 (2%) | | Inyección intracavernosa | | | |
| | | Prótesis = implante | | | |
| | | Medicación | | | |

En la serie de Badalament y cols. (34) la única fístula uretro-rectal se produjo en un enfermo tratado antes de usar termosensores. Cerró con sonda permanente y drenaje suprapúbico. Después presentó esclerosis de cuello, RTU, y quedó incontinente. Es el enfermo que utiliza 3 - 5 pañales diarios.

La obstrucción ocasionada por esclerosis del cuello o eliminación de esfacelos (material necrótico), ocurre cuando la temperatura de congelación supera la capacidad de protección del sistema de calentamiento uretral. Requirieron dilataciones o RTU 22/223 (10%) pacientes y han realizando 1, 2 ó 3 manipulación/intervención en 12, 6 y 3 enfermos respectivamente.

Otras complicaciones menores alcanzan el máximo de intensidad entre los 7 y 10 días y se resuelven espontáneamente dentro de los 3 meses que siguen a la criocirugía.

| | | |
|-------------------------------|--------------|---|
| Edema y/o hematoma de escroto | 41/223 (18%) | } Extensión extraprostática del hielo que lesiona fibras nerviosas. |
| Hormigueo en pene | 34 (15%) | |
| Dolor pélvico | 27 (12%) | |

Satisfacción de los pacientes: 213/223 (96%) contestan que volverían a elegir Criocirugía otra vez como tratamiento preferente. No lo harían 10(4%); 3 tienen cáncer recurrente; 2 usan pañales por incontinencia y 6 son impotentes.

Stone y cols. (36) realizan una revisión de la literatura recopilando las complicaciones de la Braquiterapia asociada o no a Radioterapia externa.

Complicaciones tempranas. Como consecuencia del implante se produce edema y hemorragia intraprostáticos que se manifiestan por retención de orina en el 10%, 13%, 15% y 22% de los enfermos tratados con I¹²⁵ y/o en el 7% y 5% de los tratados con radioterapia externa más Pd¹⁰³ ó I¹²⁵. **Locke y cols.** (37) la han observado en el 34% de los enfermos. En el 10% se prolonga hasta 6 meses y en el resto se resuelve en el transcurso de una semana después de implantar las semillas.

En la serie de **Kleinberg y cols.** (38), el 80% se quejan de síntomas urinarios que aparecen dentro de los dos meses, continuando al año en el 45%. Tienen un pico de intensidad al mes y retornan a la normalidad en el transcurso de 24 meses.

Como **complicaciones tardías** remiten a lo dicho por **Ragde y cols.** (39) que observan necrosis uretral superficial manifestado endoscópicamente por áreas aterciopeladas, concreciones mucosas y calcificaciones adheridas a la pared de la uretra e incontinencia en el 12% de 48 enfermos a quienes se había practicado RTU previa, por lo cual, para evitarlo recomiendan situar las semillas en la zona periférica de la próstata.

Estos autores también refieren en ese trabajo que la mayoría de los enfermos se quejan después del implante de imperiosidad, polaquiuria y grado variable de obstrucción que remiten en el transcurso de 5 a 10 meses.

Precisan derivación urinaria 5 de los 122 enfermos: 2 por incontinencia total y 3 por retención secundaria a estenosis vésico-uretral severa. En todos habían practicado varias RTUs antes de derivarles.

Estenosis bulbo-membranosa padecen 14 de los 118 (12%) pacientes, tratados con una dilatación 10 y dilataciones repetidas los otros 4. Esta complicación la observan por igual en enfermos resecaos que en no resecaos.

También refieren (“datos no publicados”) que conservan la potencia el 90% de los enfermos con edad inferior a 60 años; el 80% de los que tienen entre 60 y 70 años y en 50% de los mayores de 70 años.

Proctitis recogen entre el 1% y el 39%, en la mayoría de los casos leve. La mayor parte de los enfermos se quejan de hemorragia rectal intermitente y dolorosa.

Wallner y cols. (40) refieren ulceración rectal (Grado 3) en el 5% de los casos tratados con implante de ¹²⁵I y **Theodorescu y cols.** (41) fístula (Grado 4) en 7 de sus 77 pacientes. En 6 de los 7 por hemorragia manejada con biopsia o coagulación.

De la revisión de la literatura realizada por Little y cols. (35) se deduce que la proporción de incontinencia referida oscila entre el 32% y 38% y requieren uso de pañales entre el 3% y el 15% (42,43).

Fowler y cols. (42) observan rectorragia ocasional o más frecuente en el 24% de los enfermos seguidos durante 3 – 5 años y **Shrader-Bogen y cols.** (44) refieren rectorragia semanalmente en el 13%.

El porcentaje de erección insuficiente para realizar el coito se deteriora con el paso del tiempo. La presentan el 69% de los casos de la serie de **Lilleby y cols.** (45) con un seguimiento de más de 30 meses y el 73% con un seguimiento entre 3 y 5 años en la estadística de **Fowler y cols.** (42).

Potosky y cols. (46) publican sus resultados a los 6, 12 y 24 meses. Observan que en los primeros 6 meses, las funciones vesical y rectal se deterioran lentamente para después permanecer la primera relativamente estable y mejorar la segunda. La proporción de enfermos con impotencia sexual aumenta muy rápidamente durante los primeros 6 meses y continúa haciéndolo en lo sucesivo, aunque con más lentitud.

Sin olvidar la proporción de segundos cánceres que aumenta a medida que se prolonga la supervivencia de los pacientes radiados, cuyo riesgo relativo, comparado con el de la prostatectomía radical, puede ser un 34% superior cuando transcurren 10 años o más (47).

EXPERIENCIAS PUBLICADAS UTILIZANDO AGUJAS ULTRAFINAS

El número de casos tratados es muy pequeño y el seguimiento extremadamente corto (48-50).

Han y cols. (48) estudian 122 pacientes manejados por 8 Instituciones en el transcurso de 2 años. Valorables 106 con al menos 12 meses de seguimiento. Media de edad 70 años (entre 53 y 85).

Con las agujas de 1,47 mm de diámetro el radio de la bola helada y la isoterma de los -20°C es de 9 mm y 7 mm respectivamente a los 7 minutos y a los 10 minutos de 13 y 10 mm respectivamente.

Proporcionan -20°C en una longitud de 26 mm, con lo cual, en próstatas de diámetro antero-posterior más largo precisan recolocar las sondas para congelar el ápex de forma efectiva, lo que convierte los dos ciclos de rutina en cuatro.

Emplean menos de 10 agujas en el 5% de los procesos; entre 10 y 15 en el 84% y 16 ó 17 en el 10% que sitúan en la glándula con la ayuda del template de braquiterapia. Recomiendan temperaturas inferiores a -40°C en el interior de la glándula y bandas neurovasculares que controlan con 5 termosensores.

Definen fracaso como la incapacidad de alcanzar y mantener el PSA ≤ 0,4 ng/ml. No refieren resultados de biopsia. (Tabla XLI).

TABLA XLI. SUP LIBRE > PSA RELACIONADA CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

| | 3 meses | y 12 meses |
|----------------|---------|------------|
| Total | 81% | 75% |
| Gleason ≤ 6 | 84% | 74% |
| ≥ 7 | 78% | 76% |
| PSA ≤ 10 | 85% | 76% |
| > 10 | 69% | 71% |
| Riesgo bajo | 86% | 78% |
| alto | 77% | 71% |
| Sin RTX previa | 81% | 74% |
| Con RTX previa | 82% | 77% |

Al evaluar los resultados del PSA a los 3 meses debe considerarse que el 37% de los enfermos han recibido hormonoterapia previa; en unos con intención de hacer descender el estadio y a otros por

TABLA XLII. RELACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CON EL USO DE RTX PREVIA.

| | Impotencia | Esfacelos | Incontinencia | Incon/urgencia |
|-----------------|-------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| RTX previa | 86% | 11% | 11% (pañales) | 83% |
| De 1ª intención | 87% | 4,9% | 3% (pañales) | |

TABLA XLIII. RESULTADOS CON MEDIA DE SEGUIMIENTO DE 13,2 MESES.

| | Grupo de favorables Riesgo bajo | Grupo de desfavorables Riesgo medio (5 enf)-alto (7 enf) |
|----------------------------------|---|--|
| PSA \leq 0.5 | 13/18 (72,2%) | 8/13 (61.5%) |
| \leq 1 | 16/18 (89%) | 9/13 (69.2%) |

riesgo de extensión extracapsular: Gleason alto y PSA > 10 ng/ml.

Como complicaciones refieren que el 4,2% usan pañales y el 5,4% tienen pérdida de orina por urgencia. No han observado fístulas ni estenosis de uretra. (Tabla XLIII).

Cytron y cols. (49) cuando el termosensor que mide la temperatura entre próstata y recto marca entre 0° y -3°C, activan con calor 2 sondas dispuestas en el espacio interprostato-rectal y si sobrepasa los -8°C instilan agua a 40°C en el recto. Utilizan el método en 31 pacientes, seguidos todos al menos 9 meses y más de 12, 15 y 18 meses a 21, 8 y 2 enfermos respectivamente.

Relacionan éxito con el tamaño de la próstata. Piensan que la distribución de dosis con agujas ultrafinas es heterogénea en próstatas mayores de 35 cc y el proceder, por tanto, menos eficaz. (Tabla XLIII).

Biopsian a 5 (27,8%) del grupo "favorable". Encuentran: glándulas benignas en 3 casos, fibrosis en uno y adenocarcinoma, Gleason 9, en otro.

En el grupo desfavorable persiste cáncer en 2 de 4 enfermos a quienes practican biopsia y, digno de resaltar, uno de ellos con PSA a los 9 y 12 meses de 0,1 y 0,2 ng/ml respectivamente. También llama la atención el incremento del Gleason: 6 previo a 9 tras la congelación.

Es probable que la maniobra de calentar el espacio interprostato-rectal impida que se alcancen temperaturas eficaces, inferiores a -40°C, en el límite posterior de la glándula.

En la serie de **Lam y cols.** (50), de los 72 enfermos tratados con crioterapia entre octubre del 2000 y septiembre de 2004, seleccionan 22 fracasos de la braquiterapia y/o radioterapia externa. (Tabla XLIV).

TABLA XLIV. CARACTERÍSTICAS, RESULTADOS Y COMPLICACIONES.
DEFINEN FRACASO: NADIR > 0,5 Ó INCREMENTO SUPERIOR A 0,4 ng/cc. TRAS ALCANZAR EL NADIR.

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Media edad 70 años • Media PSA pre 9.8 • Media Gleason 7.5 • Tamaño de la próstata media 26.1 cc • Alcanzan nadir < 0.4 • Super L. > PSA | (56 – 87) 1.2 – 14.6 6 – 9 12 – 50 92% a los 3 meses (12/13 enfermos) 90% a los 6 meses. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Edema de escroto • Esfacelos uretrales • Dolor pélvico transitorio • Retención urinaria entre 3 – 6 días • Incontinencia (1 – 2 pañales) • Fístula R – U • Impotencia | 5% 5% 5% 9% 17.2% 0 83.2% de los previamente potentes |

*Aunque 12/22 son 54.5% o es que tienen PSA a los 3 meses de 13 enfermos.

CONCLUSIONES

La criocirugía prorrumpo como técnica mini-invasiva, eficaz para tratar el adenocarcinoma de próstata con riesgo quirúrgico y morbilidad escasos y nula mortalidad per y postoperatoria.

No disminuye la eficacia de otras técnicas utilizables cuando no es efectiva. Sus fracasos se pueden recuperar además de con una segunda criocirugía, con prostatectomía radical; menos comprobado con radioterapia externa y no interfiere sobre la acción de la supresión androgénica.

INDICACIONES

Hay datos suficientes para apoyar las indicaciones que exponemos a continuación. Se describen mejores resultados con la criocirugía (17) que con la braquiterapia sola o asociada a radioterapia externa (Figura 1) y que con radioterapia externa solo (Figuras 2 y 3) cualquiera que sea el riesgo de extensión extracapsular y –de gran relevancia– en casos con cáncer de alto riesgo se comporta mejor que la braquiterapia o braquiterapia más radioterapia externa (Figura 4) y que la radioterapia externa cualquiera que sea la modalidad utilizada –incluido la intensidad modulada–. (Figura 5).

FIGURA 1. Crioterapia (17) versus Braquiterapia y RTX + Braquiterapia. (Ragde y cols. Cancer 89:135, 2.000)

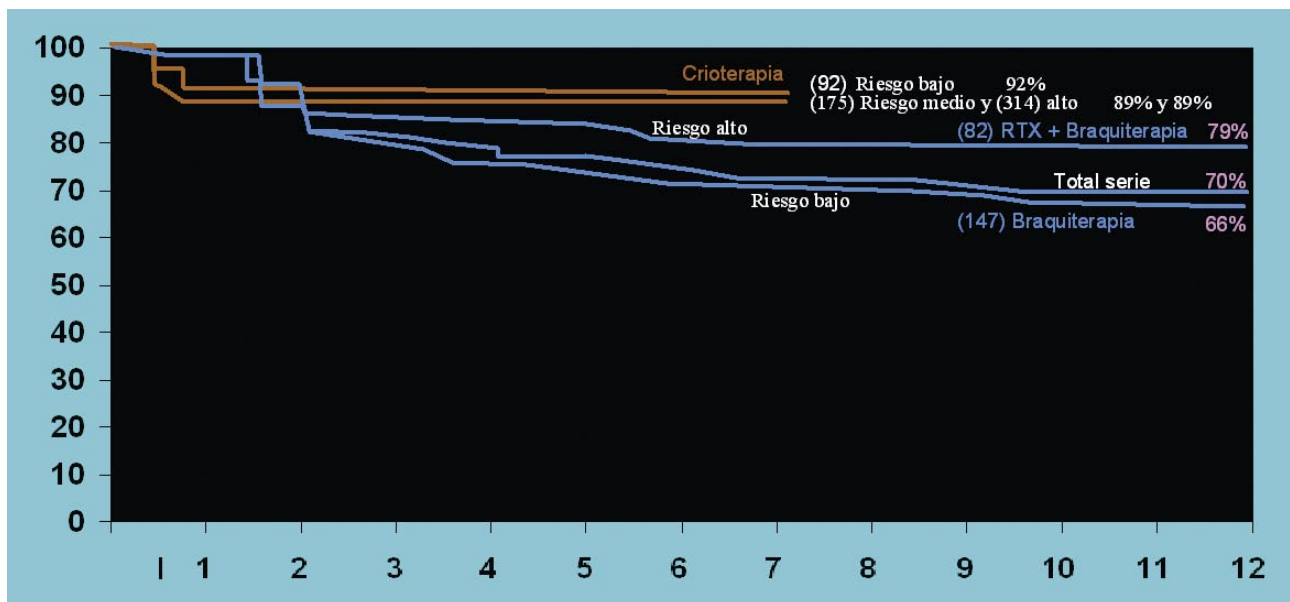


FIGURA 2. Crioterapia (17) versus RTX + Braquiterapia. (A. Pollack y cols. Urol. Clin. N. Am. 30:337, 2003)

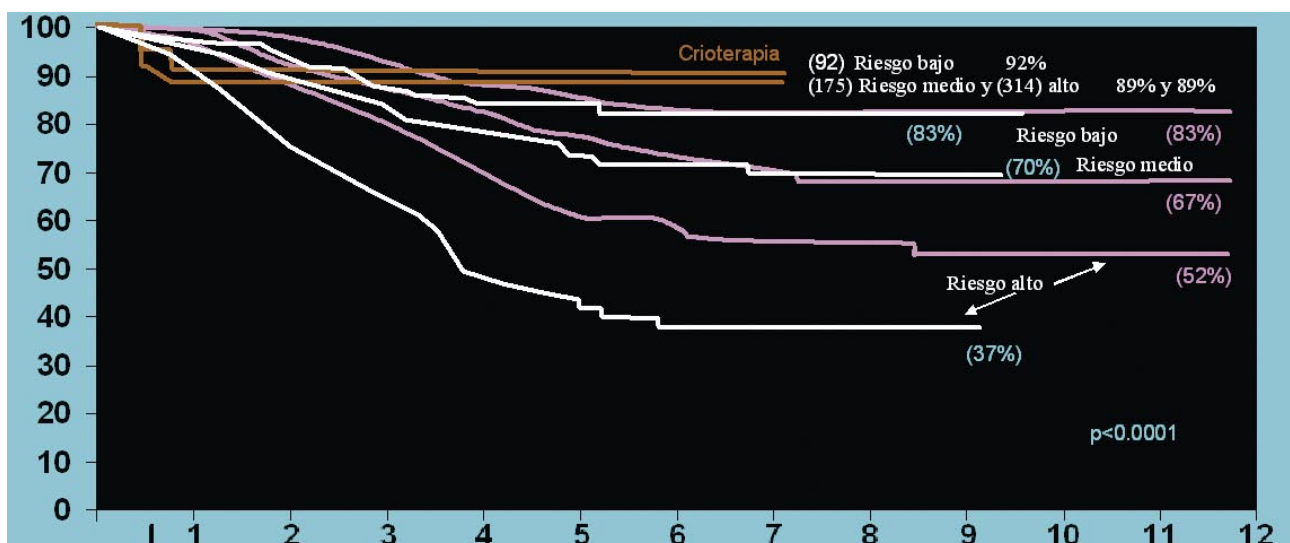


FIGURA 3. Crioterapia (17) versus Radioterapia Externa. (Dosis altas: 64.8 Gy, 70.2 Gy, 75,6 Gy, 81 Gy y 86,4 Gy en 96, 269, 445, 250 y 40 enfermos respectivamente). (Zelevsky y cols. J. Urol. 166: 876, 2001)

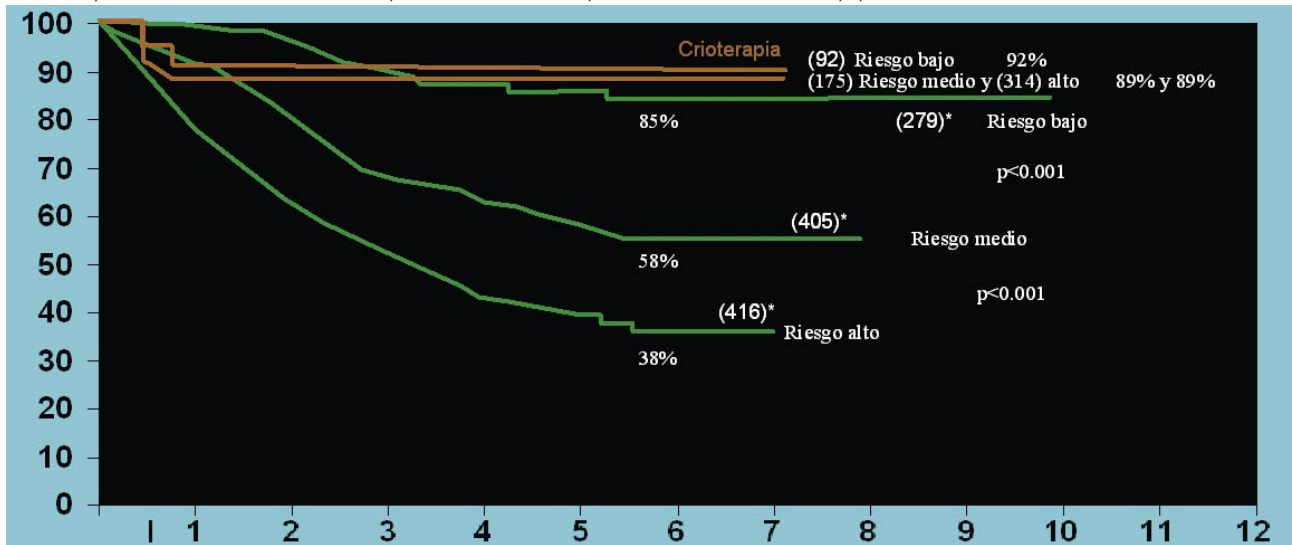


FIGURA 4. Crioterapia (17) versus Braquiterapia y RTX + Braquiterapia (J. C. Blasco. -Presentación- 92 pacientes de alto riesgo).

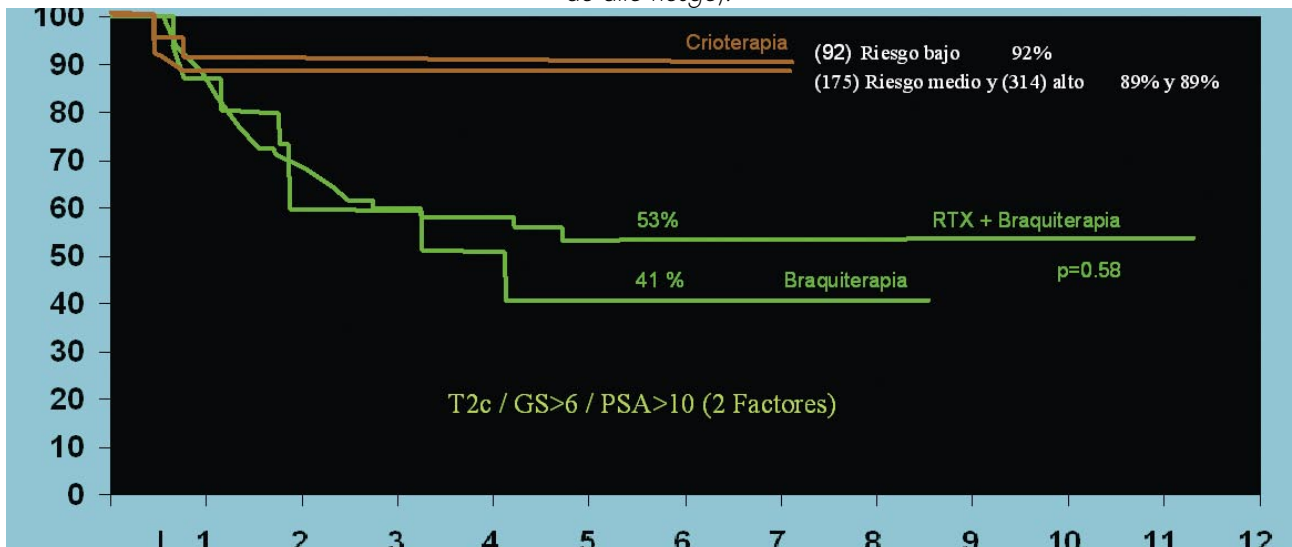
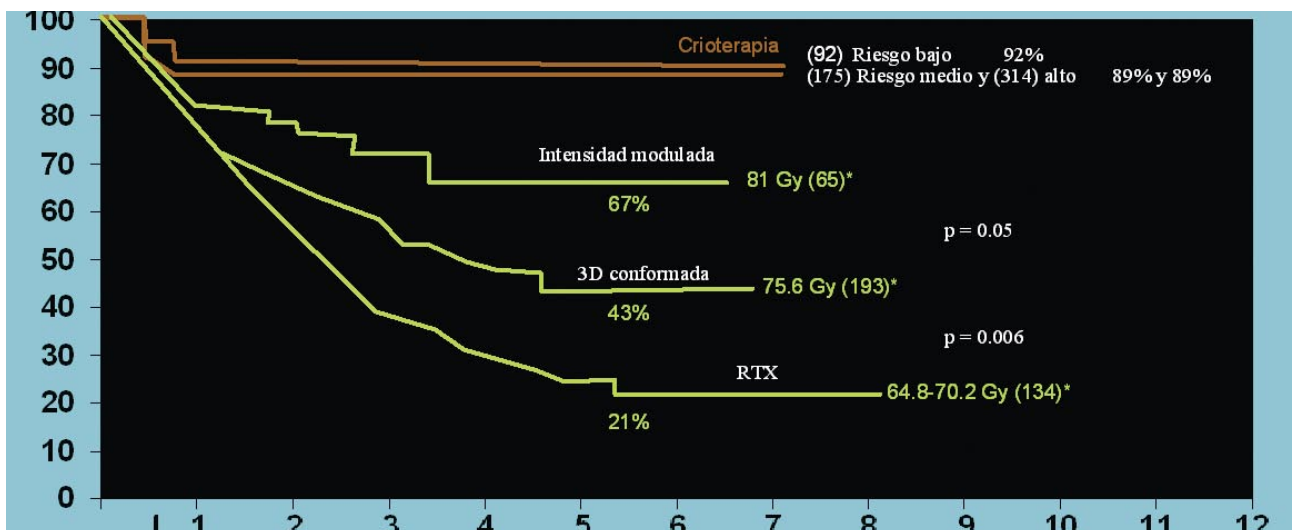


FIGURA 5. Crioterapia (17) versus pautas diferentes de radioterapia externa en cáncer con riesgo alto. (Zelevsky y cols. J. Urol. 166: 876, 2001)



1.- Sería el tratamiento idóneo para realizar de 1ª intención.

a) En pacientes con riesgo alto y medio de infiltración periprostática; cuando coincidan respectivamente 2 ó los 3 ó presenten sólo uno de los factores siguientes: PSA > 10, Gleason \geq 7 y Estadio T2b – T3a; cualquiera que sea su edad y condiciones generales y en casos con tumor estadio T3b (con invasión de vesículas seminales) se refieren resultados muy dignos de tener en consideración.

Son pocos los urólogos que indican la prostatectomía radical en estos casos.

Por lo que respecta a la braqui-radioterapia externa hay razones suficientes para indicar de entrada la congelación controlada, sobre todo si tenemos en cuenta la proporción muy notable de fracasos, su elevado costo, al cual hay que sumar el de la *hormonoterapia adyuvante durante 2 – 3 años* que se añade en la mayoría de los protocolos y que contribuye, por no decir proporciona, a los buenos resultados durante esos años definiendo fracaso como la elevación del PSA sérico. Resultados que, casi con seguridad, serían igual de buenos únicamente con supresión androgénica, ya que, por sí sola, hace descender el PSA a niveles casi indetectables. Además se ha dicho que las recaídas tras radioterapia externa más hormonoterapia, responden peor a la criocirugía que los de la radioterapia externa exclusivamente (Izawa 27). Quizás sería mejor no asociar, por sistema, hormonoterapia durante esos 3 años en los tratados con radioterapia externa para evitar la mayor resistencia al frío del cáncer persistente o recidivado.

Si consideramos persistencia de cáncer en la biopsia, elevación del PSA, complicaciones y peligrosidad de las mismas, se refieren mejores resulta-

dos cuando se aplica en pacientes no tratados que cuando se hace en cánceres resistentes o recidivados tras la radiación.

Coincidimos con Shinohara y cols. (6) en que las tres modalidades: cirugía, radiación y congelación “curan” un determinado porcentaje de cánceres de alto riesgo y es importante que todos los clínicos “evalúen honesta y objetivamente los métodos de tratamiento aplicados a sus enfermos con cáncer de próstata”.

Otro argumento para indicarla como primera opción. Es evidente que las complicaciones serias: obstrucción urinaria, incontinencia y fistulas uretrorectales se producen con frecuencia y gravedad considerablemente mayor en pacientes radiados con anterioridad cualquiera que haya sido la modalidad aplicada. Complicaciones, que no son fáciles de solucionar. (Tabla XLV).

b) En enfermos con cáncer limitado a la glándula (intraprostático) con riesgo bajo de extensión extracapsular: estadio T1b – T2a, PSA \leq 10, Gleason \leq 6, patologías múltiples, alto riesgo quirúrgico y aparenten edad biológica superior a los 70 años.

Una de las mayores ventajas de la criocirugía sobre Prostatectomía radical y cualquier modalidad de radioterapia es que se puede repetir en el mismo enfermo cuantas veces sea necesario por elevaciones del PSA o persistencia de cáncer en la biopsia. Sin aumentar la morbilidad, una segunda sesión e incluso una tercera incrementan la tasa de curaciones. Menor riesgo quirúrgico y menos gasto. Nunca se ha valorado lo que cuesta tratar las complicaciones de la Radioterapia, cuánto cuesta una Cistectomía, cuánto una extirpación de recto, cuánto resolver una obstrucción intestinal, etc...

TABLA XLV. PARA WONG (11) LAS COMPLICACIONES Y SU SEVERIDAD SE RELACIONAN CON EL TRATAMIENTO RECIBIDO PREVIAMENTE A LA CRIOCIRUGÍA.

| Complicaciones | No tratamiento previo | Cirugía previa | Radiación previa | Criocirugía previa |
|------------------------|-----------------------|----------------|------------------|--------------------|
| Nº de enfermos | 71 | 8 | 7 | 12 |
| Necrosis mucosa uretra | 27 (38%) | 7 (88%) | 6 (86%) | 4 (33%) |
| Esclerosis de cuello | 8 (11%) | 1 (13%) | 4 (57%) | 1 (8%) |
| Incontinencia | | | | |
| Leve | 0 | 1 (13%) | 2 (29%) | 0 |
| Moderada | 1 (1%) | 0 | 0 | 0 |
| Severa | 2 (3%) | 1 (13%) | 4 (57%) | 2 (17%) |

c) Pacientes con PSA < 10, cáncer estadio T1c-T2a; Gleason 2-4 e incluso 5; incluidos los de expectativa de vida superior a 10 años, que no se conforman con la pauta vigilancia: forma de "tratamiento" no aceptada por una sociedad como la nuestra, más bien desinformada, a la que aterra la palabra cáncer.

En estos casos la prostatectomía radical puede que sea un tratamiento excesivo y la braquiterapia es más cara, con más complicaciones y muy importante la proporción de recaídas que se describe. La criocirugía resuelve el problema con menos riesgo, escasos efectos secundarios y menor número de fracasos y los que acontecen son recuperables por una nueva congelación, sin las complicaciones y dificultades añadidas inherentes a los casos en que ha fracasado la RTX.

2.- Se debe considerar como alternativa a cirugía y radiación en pacientes con cáncer de bajo riesgo de extensión extracapsular, o lo que es lo mismo, de recidivar tras el tratamiento primario. En este apartado se incluye el grupo de enfermos cuya edad no supera los 70 años con cáncer intraprostático y sin patología asociada; claro candidato a la prostatectomía radical; que sería bueno para hacer un estudio comparativo y valorar: eficacia, complicaciones, calidad de vida y relación costo-beneficio.

- Ya se ha constatado que no precisa sangre ni UVI y es factible en pacientes con desórdenes de la coagulación y en quienes no consienten en recibir transfusiones.

- El riesgo operatorio es mucho menor. No se han referido complicaciones cardiovasculares ni pulmonares intra ni postoperatorias.

- Días de ingreso: 1,5 de media.

- De las complicaciones más temidas: la fístula uretro-rectal, prácticamente ha desaparecido utilizando la maniobra de Onik y las uretro-cutáneas ni se mencionan. Con el empleo del sistema protector de uretra admitido por la FDA y control de la temperatura en el esfínter estriado, ha descendido fundamentalmente el riesgo de obstrucción y con ello, la necesidad de RTUs y manipulaciones endoscópicas para extraer esfacelos y no se refiere incontinencia en más del 2% de los casos.

3.- Pacientes con cáncer resistente o recidivante tras Braquiterapia y/o Radioterapia externa.

La braquiterapia será inapropiada en cáncer persistente o recidivante tras la radiación,

puesto que en 2 de 3 el Gleason es más alto que el primitivo y el estadio más avanzado del establecido clínicamente: muchos pacientes tienen extensión extracapsular. Por otro lado, se considera insuficiente para los enfermos con cáncer localmente avanzado, PSA \geq 10 y tratados con hormonoterapia y para los Gleason alto (\geq 8) y yo añadiría el Gleason 7 ya que **Radge y cols.** (52) en el grupo tratado con Braquiterapia sólo no incluyen ningún paciente con cáncer Gleason \geq 7 siendo el 44,2% Gleason 2-4.

Y en la serie de **Grimm y cols.** (53) el Gleason es 2, 3, 4, 5 y 6, en el 8%; 13,6%; 26,4%; 37,4%; 14,4% respectivamente y el PSA oscila entre 0,2 y 74,6%: con niveles entre 0 y 4 ng/cc en el 42% y entre 4 y 10 en el 36,6%. Superior a 30 ng/cc es tan sólo en 4 enfermos (3,3%).

Otro factor a considerar es el efecto "recuerdo de radiación": debe tenerse muy presente a la hora de indicar y planificar la re-radiación que el tejido normal no tolera más de cierta dosis, incluso transcurridos varios años.

Además, la proporción de complicaciones se incrementa con respecto al grupo tratado sin radioterapia previa. Pisters y cols. (24) piensan que se debe a que la radiación altera el espacio microvascular y los tejidos periprostáticos. Ello incrementa la cantidad de tejido necrosado causa de retención. Además, el compromiso vascular del sistema esfinteriano dificulta el proceso de curación y puede resultar en incontinencia.

Son mejores opciones la prostatectomía radical y la congelación controlada.

Para prevenir la progresión local y su morbilidad asociada, para tratar de controlar el cáncer resistente a la radiación y evitar también la diseminación a distancia a partir de la recidiva, se recurre a la prostatectomía radical; cirugía en estos casos muy compleja (pérdida de gran cantidad de sangre y riesgo acentuado de lesionar el recto), riesgo quirúrgico considerablemente alto (incremento de la mortalidad y de complicaciones postoperatorias serias), con alto número y gravedad de las complicaciones tardías (incontinencia de orina y esclerosis de la unión uretro-vesical).

Estos pacientes se pueden rescatar con la criocirugía con menor riesgo quirúrgico sin transfusión ni UVI y se describen resultados similares en cuanto al control del cáncer se refiere.

La Criocirugía se puede aplicar con posibilidades de éxito en enfermos con cáncer extracapsular (T3) y la citotoxicidad del frío se ejerce eficazmente sobre:

- Células pobremente diferenciadas y Gleason 7 a 10.
- Células resistentes, viables tras la reparación de los daños producidos por la radiación y cáncer recidivado tras un periodo más o menos largo "libres de tumor" tras la radioterapia.
- El tratamiento previo con hormonoterapia no interfiere el efecto de la criocirugía. Los peores resultados referidos por Long y cols. (9) los justifican porque en el grupo tratado con manipulación hormonal incluyen mayor proporción de enfermos de más alto riesgo (49% vs 37% p= 0,0001).

Los resultados, valorando niveles sanguíneos de PSA y biopsia negativa se mantienen con el paso del tiempo.

En los trabajos publicados con sondas ultrafinas, muy pocos pacientes tienen seguimiento superior a 12 meses (48,49,50), **por lo cual a la técnica que utiliza entre 6 y 8 criosondas se le puede llamar convencional**, como hemos visto hay publicaciones con seguimiento de hasta 12 años. La que utiliza mayor número, de menor calibre, rejilla y un control de funcionamiento para 3, 4 ó 5 agujas, debe ser comparada con la anterior en un ensayo clínico. Hasta que se demuestre de esa forma su eficacia a largo plazo, debe considerarse como en investigación.

En los enfermos con cáncer unilateral, unifocal y bajísimo o bajo riesgo de extensión extracapsular, es posible evitar la impotencia.

Onik y cols. (54) en un estudio piloto aplican a 9 enfermos criocirugía "focal" conservando la banda neuro-vascular de un lado. Para cerciorarse de que es "unilateral" rebiopsian el lóbulo prostático negativo.

Seguidos entre 9 y 72 meses (media 36) refieren erección suficiente para mantener relaciones sexuales en 7 que retorna a la normalidad en 1, 3, 4, 6, 6, 9 y 12 meses después de la criocirugía, el último con Viagra.

La Media de PSA pre y postoperatorio es de 8,02 y 1,47 ng/cc respectivamente.

En ninguno de los 6 enfermos "rutinariamente" biopsiados persiste cáncer. Observan necrosis,

estroma benigno e infiltrado inflamatorio en las zonas completamente tratadas y en las intencionadamente menos congeladas, próstata benigna normal en 5 y PIN de bajo grado en 1.

Masson y cols. (55) entre los años 2000 y 2004 tratan a 20 enfermos con esta intención. Todos presentan "cáncer unifocal" N- M- definido por biopsia, tomando un mínimo de 12 muestras.

Mediana de edad 67,5 (entre 61 y 77 años) y de PSA preoperatorio 6,5 (entre 1 y 32 ng/cc).

Morbilidad: aumentan los síntomas del tracto urinario inferior en el 5% y pierde la erección un enfermo (5%). No observan incontinencia ni dolor rectal, "discomfort" perineal ni fístulas. Así, en 19 de 20 (95%) la función génito-urinary y sexual es prácticamente igual a la previa a la crioterapia.

Fracasos: 9/20 (45%) considerando PSA \geq 1,0 ng/cc y con la definición ASTRO 3/20 (15%).

De los 9 que biopsian después de la congelación sólo en uno persistió cáncer.

En su opinión los datos de "estos 5 años validan" la crioterapia focal como opción de morbilidad mínima para el tratamiento de los pacientes con cáncer unifocal de bajo riesgo.

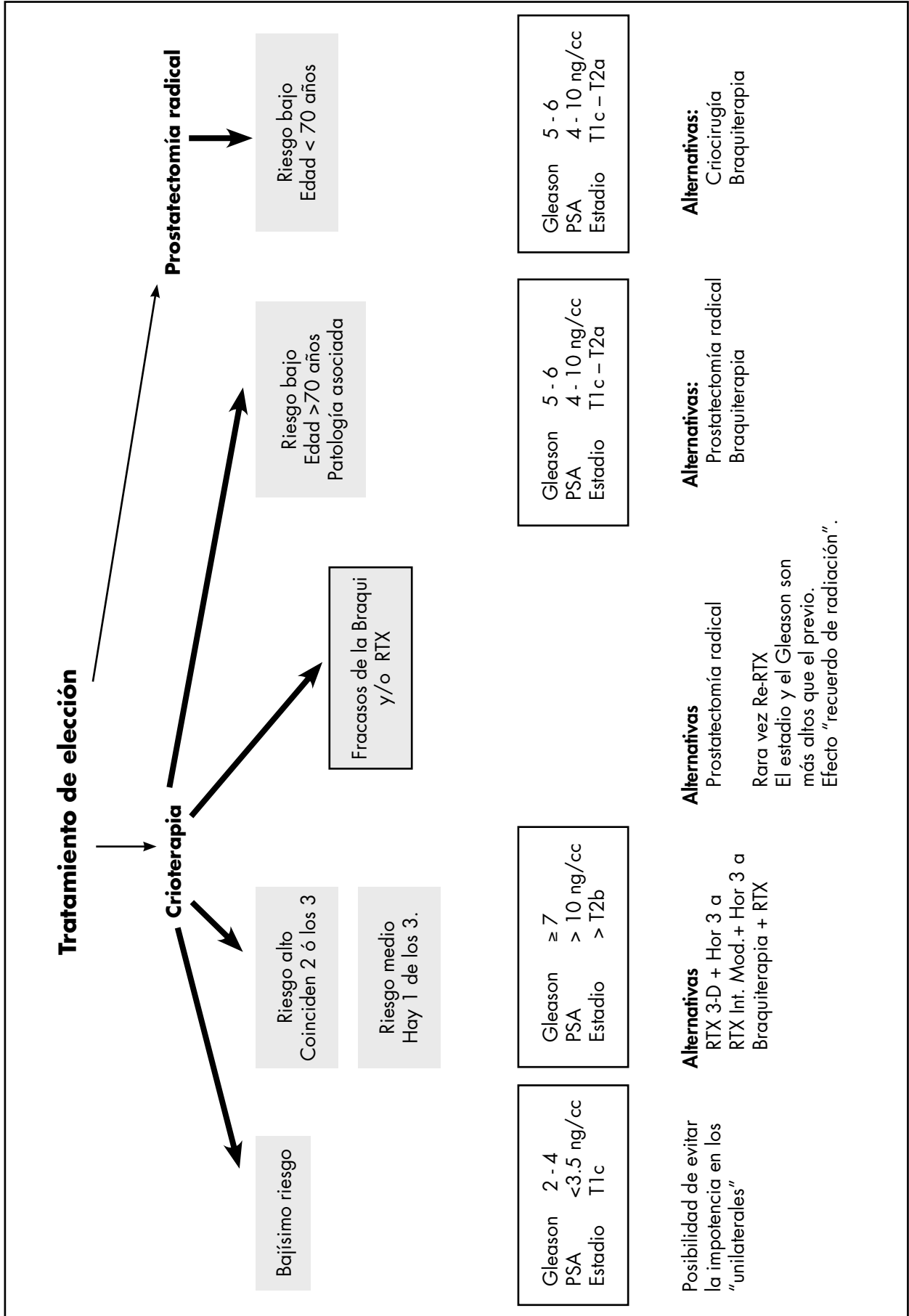
A nuestro entender el esquema utilizable sería el siguiente (Esquema 1).

HORMONOTERAPIA PREVIA

Se recomienda utilizar hormonoterapia previa a la crioterapia en enfermos con cáncer localizado a la próstata, cuando el tamaño de la glándula sobrepasa los 40-50 cc, volumen tumoral superior a 3 cc y cuando se extiende fuera de la cápsula. La pauta: tratar durante 3-4 meses antes de aplicar la crioterapia sin haber comprobado su efecto, es decir, cuanto ha disminuido el tamaño glandular no es buena. Se debe recomendar durante el tiempo suficiente para que el volumen caiga por debajo de 45-50 cc.

Su finalidad es hacer que el tamaño de la próstata se reduzca a los límites deseados, dentro de los cuales, la glándula, admite una congelación más rápida, mejor distribución del frío y requiere emplear menos cantidad de gas y menor número de sondas. Mitiga la dificultad que entraña la interferencia del pubis y facilita la distribución espacial de la criosondas con lo que se eliminan gradientes de temperatu-

ESQUEMA 1



ras acusados en los tejidos interpuestos entre cada dos sondas contiguas.

Es probable que reduzca la enfermedad extracapsular y posiblemente permita proteger con más seguridad las estructuras vecinas: el espacio extraprostático se amplía y aumenta la distancia entre la base de la próstata y la pared anterior del recto.

Ello se traduce en la ecografía por engrosamiento de la fascia de Denonvilliers' que permite mayor grado de confianza para extender la bola de hielo más allá del límite de la próstata y también hace que disminuyan las posibilidades de congelar vejiga y esfínteres. Aunque para conseguir sólo este último objetivo no es necesario emplearla. Proporciona los mismos efectos la maniobra de Onik.

En los enfermos de alto riesgo de extensión extracapsular tratados con radioterapia, se prescribe hormonoterapia adyuvante al menos durante 2 e incluso 3 años. Además del gasto que ello supone, es muy difícil decir que terapia es responsable del descenso del PSA, la radioterapia o la hormonoterapia.

La supresión androgénica, por sí sola, hace descender el PSA incluso a niveles indetectables. Si durante este tiempo se incrementa el PSA, es posible que las células surgidas de reparar los daños ocasionados por la radiación sean además hormonoresistentes, con lo cual la congelación bajo control puede que sea menos eficaz.

¿Cuándo realizar estudio de extensión: linfadenectomía y/o gammagrafía ósea, para descartar diseminación fuera de la próstata?

Sería recomendable en pacientes con niveles de PSA superiores a 15 ng/cc, Gleason alto (8-10) y/o riesgo de extensión extraprostática (2 ó 3 factores elevados en los T1c) o sospecha de cáncer pericapsular por tacto rectal o nódulos hipoeoicos (\geq T2b) (11).

En pacientes con invasión de vesículas seminales y/o extensión extracapsular inequívoca cuando el Gleason del cáncer recidivado tras la radioterapia es mayor que el anterior.

NUESTRA EXPERIENCIA

Han y cols. (48) indican que con las agujas de 1,5 mm de diámetro eliminan la utilización de dilatadores, necesarios para situar "sondas de 3,5 a 5,5 mm".

Emplear dilatadores, es ya historia. Nosotros hemos utilizado el sistema Fast-Trac de Endocare (Medipro). Sondas de 2,4 mm de diámetro que se implantan mediante una sola maniobra sin necesidad de dilatador. En número de 6 a 8 permite visualizar con nitidez ecográfica el emplazamiento de cada una de ellas, al igual que el de los 5 termosensores. Utilizar 14 ó más dificulta la objetivación individualizada de ambos elementos.

Sin la ayuda de ningún dispositivo de soporte para el transductor transrectal ni rejilla que mantenga las sondas fijas durante las maniobras de colocación, lo cual facilita su correcta distribución y dirigir las criosondas posteriores inclinadas de arriba abajo, paralelas a la pendiente de la cara anterior del recto. Dirección más apropiada que la paralela al plano de la mesa, para que la distribución del hielo citotóxico extienda su efecto letal sobrepasando el límite posterior de la glándula sin que lesione el recto protegido por el suero fisiológico con el que hemos rellenado el espacio de Denonvilliers'.

La forma de pera de la bola de hielo generada por las sondas de 2,4 mm de diámetro, permite adaptarse a la configuración del pico prostático y de la cara anterior del recto sin comprometer la erradicación del cáncer. El tamaño de la masa gélida generada por éstas, es suficiente para tratar la casi totalidad de las próstatas sin necesidad de retirarlas para congelar el ápex. Sin embargo, la bola helada producto de las sondas ultrafinas es casi cilíndrica, con lo cual la resultante total difícilmente se adapta a la forma de la próstata.

Según Han y cols. (48) la recolocación es la norma (4 ciclos) en próstatas de longitud superior a 27 mm y para **Zisman y cols.** (55) "la bola helada relativamente pequeña limita la indicación a próstatas de volumen igual o inferior a los 30 cc".

En el sistema Galil cada elemento de control de funcionamiento de las criosondas vigila el estado funcional de 3-4 e incluso 5 agujas, con lo cual puede ocurrir que no funcionen una o más de ellas o lo hagan defectuosamente durante todo el proceso sin que sea detectado. Esto es casi imposible que ocurra con el sistema Endocare que controla el funcionamiento de todas y cada una de las 6-8 sondas por separado.

Cuando es necesario utilizar más de 14 agujas ultrafinas el precio se incrementa.

La maniobra de disponer dos sondas ultrafinas entre la próstata y el recto y calentar para evitar las fístulas uretro-rectales, como refieren Cytron y

cols. (49), puede impedir que se alcancen los -40°C necesarios en la cápsula prostática con el deterioro consiguiente en cuanto a erradicación del cáncer se refiere.

Creemos que se deben cumplir todas y cada una de las premisas que hemos utilizado en nuestros 10 últimos casos. Llevados a la práctica, los principios técnicos que describimos a continuación mejoran los resultados y el porcentaje y gravedad de las complicaciones disminuye ostensiblemente:

- Sistema de gases: congelación con Argón y Helio para calentar. Con dispositivo que permite pasar de congelar a calentar en muy pocos segundos.

- Control ecográfico en tiempo real.

- Sistema de protección uretral de serie aprobado por la FDA, por el que circula suero fisiológico propulsado por una bomba de agua a temperatura entre 40°C y 42°C , suficiente para proteger los tejidos circundantes, cuello vesical, mucosa uretral y zona del esfínter externo.

- Temperaturas inferiores a -40°C medidas con cinco termosensores situados en las bandas neurovasculares derecha e izquierda, pico prostático, espacio de Denonvilliers' y esfínter estriado.

- Dos ciclos congelación – deshielo con retroceso apical en caso necesario.

- Velocidad de congelación más rápida y de deshielo más lenta favorecen la muerte celular.

- Utilizar 6 – 8 criosondas de 2,4 mm de diámetro, sin dilatadores, distribuidas homogéneamente en el volumen prostático. Sustituir la sonda postero-medial por 2, permite salvaguardar el recto y el esfínter externo, al tiempo que se extiende el efecto citotóxico del hielo al espacio periprostático posterior.

- Hacer que el límite de la congelación visible sobrepase la cápsula prostática incluso por su cara posterior.

- La maniobra de Onik, inyección de suero salino en el espacio de Denonvilliers', facilita la congelación del tejido glandular posterior y evita fístulas.

- Hormonoterapia durante el tiempo suficiente para que el volumen de la glándula descienda por debajo de 45 cc.

- Prolongar la preservación de la uretra 1 ó 2 horas después de la congelación y dejar sonda

permanente en vez de talla vesical puede contribuir a que descienda aún más la proporción de complicaciones.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen las características de los enfermos. De ella se deduce que el PSA varía entre 4 – 6 en el 20%, entre 6 y 10 en el 45% y entre 10 y 20 en el 35%. En ningún caso, los niveles fueron inferiores a 4 ng/cc.

El volumen prostático osciló entre 10 y 46 cc.

La proporción de Gleason 5, 6, 3 + 4 y 4 + 3 es del 5%, 60%, 15% y 20% respectivamente.

A partir del porcentaje de cilindros afectados y de su localización se han etiquetado de unilaterales el 58% y de bilaterales el 42%.

Atendiéndonos a la definición clásica son de riesgo bajo 9 enfermos, medio 6 y alto 5 y añadiendo la proporción de cilindros afectados 5, 6 y 9 respectivamente.

El seguimiento oscila entre 30 y 36 meses.

Las Tablas 2, 3 y 4 resumen la evolución, caso por caso. Se ha eliminado el caso N° 9, por prolapso rectal de grandes dimensiones que hizo imposible congelar correctamente y cualquier exploración posterior.

De los 19 casos considerados alcanzaron a los 3 meses nadir inferior a 0,2 ng/cc; a 0,5 ng/cc e igual o inferior a 1,0 ng/cc, 15 (78,9%); 17 (89,4%) y 18 (94,7%) respectivamente y sólo en uno fue superior a 1,0 ng/cc (5,26%), (Figura 1).

Compárese con lo expresado por Grimm y cols. (52) refiriéndose a la braquiterapia "tienen que pasar 18 meses para que el 80% de la serie alcancen nadir inferior a 2,0 y 6 años para que en el 80% sea inferior a 0,2 ng/cc.

La evolución del PSA postcriocirugía se representa en la Figura 1.

Estudio anatomopatológico se practicó a 18 enfermos a los 6, 12 y 24 meses. En el caso n° 20 no se hizo por presentar en el postoperatorio la fístula uretro-prostática. Con nadir de PSA de 0,004 ng/cc a los 3 meses, los niveles han permanecido indetectables sin interrupción durante todo el seguimiento (36 meses).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE EXPLORACIÓN Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES.

| Caso N° | Edad | Fecha de tratamiento | Clínica | Tacto rectal | Vol cc | Nódulos hipocóicos | Medidas | PSA total | Densidad PSA | Gleason | Anatomía patológica | | | Riesgo |
|---------|------|----------------------|-------------|-----------------|--------|--------------------|---------|-----------|--------------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| | | | | | | | | | | | Lóbulo derecho | Lóbulo izquierdo | % afectación | |
| 01 | 71 | 26/07/2002 | Ninguna | Sosp. Izquierdo | 15 | No | | 4,7 | 0,31 | 6(3+3) | Focal 2 cilindros | parcial 3 cilindros | 10/45% | Bajo(M) |
| 02 | 53 | 30/07/2002 | Ninguna | Normal | 10 | No | | 8,6 | 0,86 | 6(3+3) | Focal 3 cilindros | Focal 3 cilindros | 21/16% | Bajo(M) |
| 03 | 75 | 08/10/2002 | Irritativa | Normal | 23 | No | | 19,9 | 0,87 | 7(4+3) | Sin afectación | Focal 2 cilindros | 0/29% | Alto |
| 04 | 73 | 26/07/2002 | Ninguna | Sosp. Derecho | 43 | No | | 12,2 | 0,28 | 6(3+3) | Subtotal 3 cilindros | Sin afectación | 90/0% | Medio(A) |
| 05 | 70 | 29/07/2002 | Ninguna | Sosp. Izquierdo | 17 | Lóbulo izquierdo | 15 | 7,71 | 0,45 | 6(3+3) | Sin afectación | Focal 3 cilindros | 0/63% | Bajo |
| 06 | 65 | 29/07/2002 | Irritativa | Sosp. Bilateral | 16 | Lóbulo izquierdo | 23 | 5,5 | 0,34 | 7(3+4) | Focal 2 cilindros | Focal 3 cilindros | 45/33% | Alto |
| 07 | 65 | 31/07/2002 | Ninguna | Normal | 43 | No | | 10 | 0,23 | 6(3+3) | Sin afectación | Focal 1 cilindro | 0/10% | Bajo |
| 08 | 74 | 07/10/2002 | Ninguna | Normal | 13 | No | | 11,8 | 0,91 | 7(4+3) | Subtotal 1 cilindro | Sin afectación | 45/0% | Alto |
| 09 | 69 | 07/10/2002 | Irritativa | Normal | 18 | Lóbulo derecho | 7,6 | 11,4 | 0,63 | 7(4+3) | Subtotal 3 cilindros | Parcial 2 cilindros | 90/20% | Alto |
| 10 | 73 | 08/10/2002 | Ninguna | Normal | 28 | No | | 7,9 | 0,28 | 6(3+3) | Focal 1 cilindro | Focal 2 cilindros | 7/30% | Bajo(M) |
| 11 | 62 | 09/12/2002 | Irritativa | Sosp. Izquierdo | 26 | Lóbulo izquierdo | 12 | 6,04 | 0,23 | 7(4+3) | Focal 2 cilindros | Parcial 2 cilindros | 7/25% | Alto |
| 12 | 69 | 09/12/2002 | Ninguna | Normal | 18 | No | | 9,1 | 0,51 | 6(3+3) | Focal 1 cilindro | Subtotal 2 cilindros | 12/63% | Bajo(M) |
| 13 | 75 | 10/12/2002 | Ninguna | Sosp. Bilateral | 28 | No | 9 | 5,61 | 0,20 | 6(3+3) | Focal 2 cilindros | Sin afectación | 15/0% | Medio |
| 14 | 75 | 10/12/2002 | Ninguna | Normal | 31 | No | | 7,6 | 0,25 | 6(3+3) | Sin afectación | Focal 1 cilindro | 0/10% | Bajo |
| 15 | 72 | 11/12/2002 | Irritativa | Normal | 26 | No | 12 | 10,7 | 0,41 | 6(3+3) | Parcial 1 cilindro | Parcial 2 cilindros | 17/43% | Medio(A) |
| 16 | 72 | 27/01/2003 | Ninguna | Sosp. Izquierdo | 30 | Lóbulo izquierdo | | 12,761 | 0,43 | 6(3+3) | Focal 1 cilindro | Masiva 2 cilindros | 5/80% | Medio(A) |
| 17 | 76 | 27/01/2003 | Obstruccion | Sosp. Izquierdo | 42 | No | | 5,409 | 0,13 | 7(3+4) | Focal 1 cilindro | Sin afectación | 7/0% | Medio |
| 18 | 61 | 28/01/2003 | Mixta | Normal | 46 | No | | 8,9 | 0,19 | 6(3+3) | Sin afectación | Focal 1 cilindro | 0/10% | Bajo |
| 19 | 69 | 28/01/2003 | Ninguna | Sosp. Derecho | 31 | No | | 13,659 | 0,44 | 7(3+4) | Subtotal 3 cilindros | Sin afectación | 97/0% | Alto |
| 20 | 73 | 29/01/2003 | Irritativa | Normal | 22 | Bilaterales | | 6,8 | 0,31 | 5(3+2) | Sin afectación | Parcial 1 cilindro | 0/10% | Bajo (M) |

FIGURA 1. Evolución PSA.

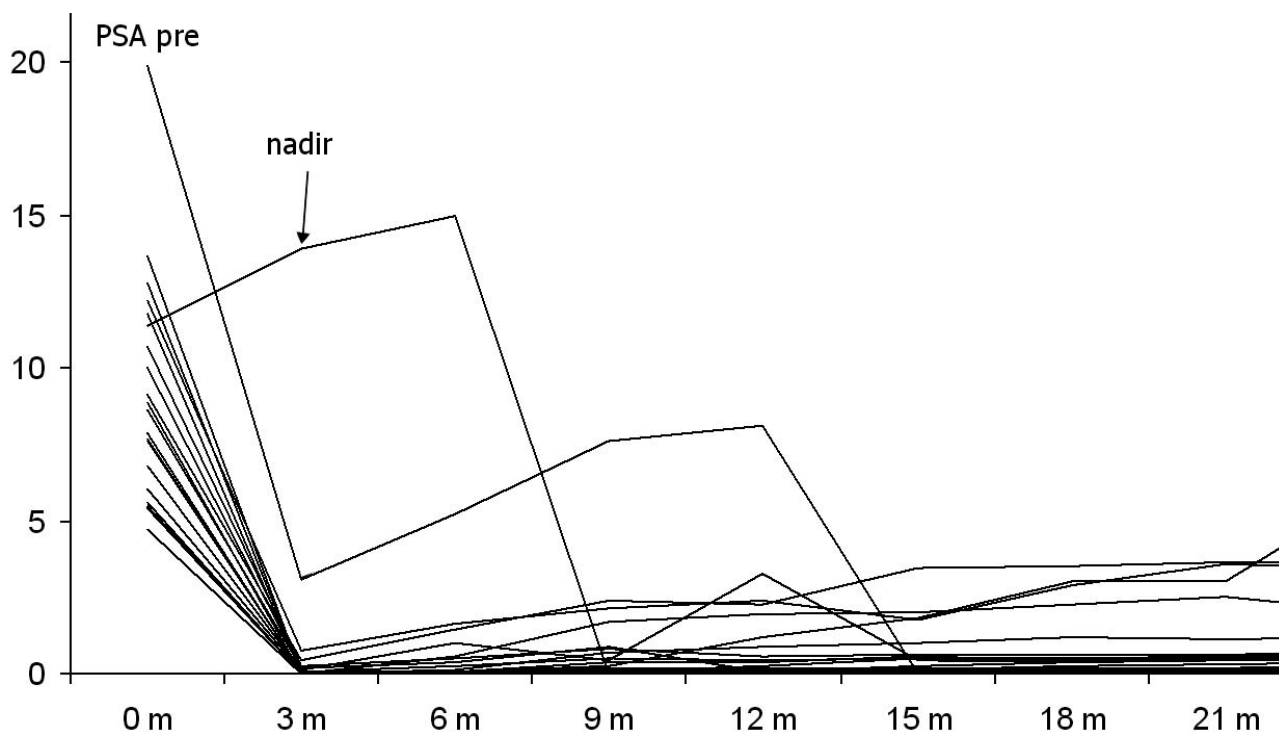


TABLA 2. SEGUIMIENTO.

| Caso N° | nadir PSA 3 meses | PSA 6 meses | Biopsia sextante ecodirigida a los 6 m. |
|---------|----------------------|-------------|--|
| 01 | 0,004 | 0,055 | Adenoca focal residual en 1 cilindro izquierdo. |
| 02 | 0,183 | 0,404 | Adenoca residual en dos cilindros izquierdos. |
| 03 | 3,087 | 5,205 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 04 | 0,738 | 1,654 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 05 | 0,038 | 0,045 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 06 | 0,002 | 0,067 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 07 | 0,132 | 1,01 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 08 | 0,002 | 0,002 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 10 | 0,012 | 0,065 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 11 | 0,037 | 0,268 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 12 | 0,454 | 1,444 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia |
| 13 | 0,001 | 0,006 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 14 | 0,034 | 0,082 | No tumor residual. Intensos cambios postcrioterapia. |
| 15 | 0,28 | 0,502 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 16 | 0,003 | 0,14 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 17 | 0,002 | 0,002 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 18 | 0,017 | 0,58 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 19 | 0,002 | 0,004 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 20 | 0,041 | 0,042 | No realizada. |

Dos enfermos en quienes persistía cáncer en la biopsia obtenida a los 6 meses (11%) han sido recuperados con una segunda sesión realizada 8 meses después de la primera (casos 1 y 2). Ambos permanecen con niveles muy bajos de PSA y no se objetivó adenocarcinoma en las biopsias realizadas a los 12 y 24 meses.

A los 12 meses tenemos un enfermo (caso nº 3) con biopsia positiva (5,5%) que por su avanzada edad se ha recuperado con hormonoterapia, y otros 2 con glándulas atípicas. El resto permanece sin cáncer objetivable por biopsia sextante.

Las características previas de los dos casos con tumor residual en la biopsia, no tienen nada especial. Incluso el nadir (0,004 y 0,183 ng/cc) se puede estimar muy bueno. Ambos se han recuperado con una segunda congelación.

El tercer caso, Gleason 4 + 3 aunque poco extenso (afectación 0/29%) y partiendo de un PSA de 19,9 ng/cc, descendió a 3,087 y 5,205 a los 3 y 6 meses respectivamente.

Resultado de la primera biopsia: intensos cambios postcongelación sin cáncer residual. El PSA continuó ascendiendo (7,64 ng/cc y 8,106 ng/cc a los 9 y 12 meses) objetivándose en la segunda biopsia adenocarcinoma Gleason 3 + 4 en un cilindro del lado derecho, lado en el que no había cáncer en la exploración previa a la congelación. Después del bloqueo los niveles sanguíneos sucesivos son indetectables incluido el de los 30 meses.

Otro caso parecido de evolución de PSA, aunque con nadir muy por debajo del anterior (0,038 ng/cc). Los niveles ascienden muy rápidamente a partir del 9º mes. No se detectó adenocarcinoma en las biopsias practicadas a los 6, 12 y 24 meses. Por lo elevado del PSA, 9,698 ng/cc a los 2 años, repetimos biopsia a los 3 años: no se observa adenocarcinoma; existen glándulas inmaduras en el seno del tejido fibroso. El PSA ha descendido a 7,14 ng/cc.

Resumiendo: con 21 criocirugías administradas a 19 enfermos, 18 (94,7%) no presentar cáncer en biopsias realizadas a los 12 y 24 meses.

TABLA 3. SEGUIMIENTO.

| Caso Nº | PSA 9 meses | PSA 12 meses | Biopsia sextante ecodirigida a los 12 m. |
|---------|-------------|--------------|---|
| 01 | 0,093 | 0,016 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 02 | 0,897 | 0,061 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 03 | 7,64 | 8,106 | Adenoca Gleason 7(3+4) un cilindro derecho. |
| 04 | 2,137 | 2,366 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 05 | 0,247 | 1,17 | Atipias en lado izquierdo. Cambios postcrioterapia. |
| 06 | 0,121 | 0,194 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 07 | 0,446 | 3,275 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 08 | 0,051 | 0,162 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 10 | 0,374 | 0,374 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 11 | 0,505 | 0,449 | Foco atípico en lado izquierdo. |
| 12 | 2,389 | 2,273 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 13 | 0,093 | 0,229 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 14 | 0,103 | 0,095 | No tumor residual. Fibrosis estromal postcrioterapia. |
| 15 | 0,817 | 0,574 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 16 | 0,724 | 0,912 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 17 | 0,22 | 0,22 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 18 | 1,68 | 1,95 | No tumor residual. Cambios postcrioterapia. |
| 19 | 0,014 | 0,049 | No tumor residual. Sin alteraciones histológicas. |
| 20 | 0,04 | 0,04 | No realizada. |

TABLA 4. SEGUIMIENTO.

| Caso Nº | PSA 15 meses | PSA 18 meses | PSA 21 meses | PSA 24 meses | Biopsia sextante ecodirigida a los 24 m | PSA 30 meses | PSA 36 meses |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|---|--------------|--------------|
| 01 | 0,023 | 0,048 | 0,045 | 0,033 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,027 | |
| 02 | 0,122 | 0,257 | 0,294 | 0,373 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,473 | 0,385 |
| 03 | 0,004 | 0,002 | 0,002 | 0,001 | SIN CONTROL CON BIOPSIA POSTERIOR. | 0,001 | 0,001 |
| 04 | 1,753 | 2,866 | 3,608 | 3,494 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 4,222 | 4,665 |
| 05 | 1,829 | 3,018 | 3,048 | 6,139 | No tumor residual. Fibrosis y atrofia postcrioterapia. | 9,698 | 7,140 |
| 06 | 0,11 | 0,109 | 0,11 | 0,148 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia | 0,109 | |
| 07 | 0,454 | 0,374 | 0,44 | 0,442 | Seguimiento por sospecha de Tm. Vesical. | 0,424 | |
| 08 | 1,109 | 0,101 | 0,135 | 0,19 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,096 | |
| 10 | 0,554 | 0,443 | 0,51 | 0,432 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,55 | |
| 11 | 0,535 | 0,429 | 0,469 | 0,567 | En RTU de cuello: No tumor residual. Cambios postcrioterapia. | 0,711 | |
| 12 | 3,49 | 3,521 | 3,627 | 3,656 | No tumor residual. 1 Cilindro con fragmento sin crioterapia | 4,128 | |
| 13 | 0,48 | 0,498 | 0,539 | 0,526 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,427 | |
| 14 | 0,087 | 0,08 | 0,08 | 0,147 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,11 | |
| 15 | 0,626 | 0,636 | 0,626 | 0,583 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,453 | |
| 16 | 1,033 | 1,216 | 1,134 | 1,185 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 1,13 | |
| 17 | 0,22 | 0,22 | 0,22 | 0,256 | No tumor residual. Cambios post-crioterapia. | 0,505 | |
| 18 | 2,01 | 2,26 | 2,53 | 2,02 | No tumor residual. Sin alteraciones significativas. | 1,96 | |
| 19 | 0,279 | 0,379 | 0,64 | 0,682 | No tumor residual. Sin alteraciones significativas. | 1,803 | |
| 20 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | No realizada. | 0,05 | |

El único enfermo con biopsia positiva a los 12 meses se ha rescatado con hormonoterapia y permanece con niveles indetectables de PSA (0,001 ng/cc).

Tomando como límite PSA inferior a 0,2 ng/cc; 0,5 ng/cc; 1,0 ng/cc y más de 1,0 ng/cc alcanzan nadir a los 3 meses el 78,9%; 89,4%; 94,7%; y 5,26% respectivamente; la proporción de PSA a los 30 meses para esos mismos cortes es de 27,8%; 50%; 66,6% y 33,3%.

COMPLICACIONES

Hemos observado edema de escroto en dos pacientes y edema más hematoma en otros 2. Dolor perineal en 2 y estreñimiento en 2.

Un paciente presentó lesión de la uretra prostática por desplazamiento del sistema de protección que pasó inadvertido durante el proceso.

Cuatro enfermos, impotentes antes de la congelación continúan sin erecciones. Los 15 restantes quedaron impotentes después de la Criocirugía y a lo largo del seguimiento 3 de ellos (20%) han recuperado erección suficiente para realizar el coito.

Ningún enfermo se queja de incontinencia, incluido el paciente al que practicamos RTU por un adenómero en el cuello vesical.

En ningún caso, hemos observado eliminación de esfacelos ni retención urinaria.

Creemos que la criocirugía es una modalidad terapéutica realmente mini-invasiva, aplicable en un vasto espectro de enfermos por su escaso riesgo quirúrgico, con la que se refieren resultados muy alentadores en cuanto al control del cáncer y, realizada con meticulosidad, con muy pocas complicaciones postoperatorias.

Teniendo presente que la radioterapia y la cirugía "curan" un determinado porcentaje de enfermos con cáncer de alto riesgo de extensión extracapsular, es preciso evaluar honesta y objetivamente los resultados con ambas obtenidos y considerar, como alternativa, el empleo de criocirugía.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. WIEDER, J.; SCHMIDT, J.D.; CASOLA, G. y cols.: "Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results". *J. Urol.*, 154: 435, 1995.
2. COOGAN, L.; McKIEL, F.: "Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary results after 95 procedures". *J. Urol.*, 154: 1813, 1995.
- *3. BAHN, D.K.; LEE, F.; SOLOMON, M.H. y cols.: "Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation". *Radiology*, 194: 551, 1995.
4. SHINOHARA, K.; CONNOLLY, J.A.; PRESTI, J.C. y cols.: "Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 T0 T4): preliminary results". *J. Urol.*, 156: 115, 1996.
5. SHINOHARA, K.; RHEE, B.; PRESTI, J.C. Jr. y cols.: "Cryosurgical ablation of prostate cancer: patterns of cancer recurrence". *J. Urol.*, 158: 2206, 1997.
- *6. KOPPIE, T.M.; SHINOHARA, K.; GROSSFELD, G.D. y cols.: "The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the university of California, San Francisco experience". *J. Urol.*, 162: 427, 1999.
7. CONNOLLY, J.A.; SHINOHARA, K.; CARROLL, P.R.: "Cryosurgery for locally advanced (T3) prostate cancer". *Seminars in Urologic Oncology*, 15: 244, 1997.
8. COHEN, J.K.; MILLER, R.J.; ROOKER, G.M. y cols.: "Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results". *Urology*, 47: 395, 1996.
- *9. LONG, J.P.; FALLICK, M.L.; LAROCK, D.R. y cols.: "Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma". *J. Urol.*, 159: 477, 1998.
- *10. MILLER, R.J.; COHEN, J.K.; MERLOTTI, L.A.: "Percutaneous transperineal cryosurgical ablation of the prostate for the primary treatment of clinical stage C adenocarcinoma of the prostate". *Urology*, 44: 170, 1994.
- *11. WONG, W.S.; CHINN, D.O.; CHINN, M. y cols.: "Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma". *Cancer*, 79: 963, 1997.
- *12. SALIKEN, J.C.; DONNELLY, B.J.; REWCASTLE, J.C.: "The evolution and state of modern technology for prostate cryosurgery". *Urology*, 60: 26, 2002.
- *13. DONNELLY, B.L.; SALIKEN, J.C.; ERNST, D.S. y cols.: "Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results". *Urology*, 60: 645, 2002.

- *14. AUS, G.; PILEBLAD, E.; HUGOSSON, J.: "Cryosurgical ablation of the prostate: 5 year follow-up of a prospective study". *Eur. Urol.*, 42: 133, 2002.
- **15. LEE, F.; BAHN, D.K.; BADALAMENT, R.A. y cols.: "Cryosurgery for prostate cancer. Improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobes". *Urology*, 54: 135, 1999.
- **16. LONG, J.P.; BAHN, D.; LEE, F. y cols.: "Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate". *Urology*, 57: 518, 2001.
- **17. BAHN, D.K.; LEE, F.; BADALAMENT, R. y cols.: "Targeted cryoablation of the prostate: 7 year outcome in the primary treatment of prostate cancer". *Urology*, 60: 3, 2002.
- *18. CHINN, D.O.; WONG, W.; CHINN, M.: "Targeted cryoablation for treatment of localized prostate cancer: six-year actuarial outcomes". *J. Urol.*, 165: 1342, 2001.
- **19. CHINN, D.O.; WONG, W.; CHINN, M.: "Temperature monitored prostate cryosurgery: 8 year accrued clinical experience". *J. Urol.*, 171: 219, 2004.
20. LUGNANI, F.; ZANCONATI, F.: "Targeted Cryoablation of de prostate: 11 years outcomes in Primary Tratment of Prostate Cancer. What happened top my first 57 patients?". *International SocietY of Cryosurgery. Corfu, Grecia. Séptima Conferencia Internacional de Investigación Anti-cáncer. Octubre 2004.*
- *21. DERRICK, F.C.; BRITTON, J.J.; CARTER, W.C. y cols.: "Cryoablation of the prostate for localized prostate cancer. 8 Year experience with 215 cases". *J. Urol.*, 169: 1722, 2003.
- **22. DERRICK, F.C.; BRITTON, J.J.; FOGLE, A.W. y cols.: "Cryoablation of prostate: 10 year experience with 249 cases". *J. Urol.*, 173: 1030, 2005.
23. MILLER, R.J.; COHEN, J.K.; SHUMAN, B. y cols.: "Percutaneous, Transperineal Cryosurgery of the Prostate as Salvage Therapy for Post Radiation Recurrence of Adenocarcinoma". *Cancer*, 77: 1510, 1996.
24. PISTERS, L.L.; VON ESCHENBACH, A.C.; SCOTT, S.M. y cols.: "The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate". *J. Urol.*, 157: 921, 1997.
25. TAILLE, A.; HAYERK, O.; BENSON, M.C. y cols.: "Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience". *Urology*, 55: 79, 2000.
26. CHIN, J.L.; PAUTLER, S.E.; MOURAVIEV, V. y cols.: "Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications". *J. Urol.*, 165: 1937, 2001
- *27. IZAWA, J.I.; MADSEN, L.T.; SCOTT, S.M. y cols.: "Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome". *J. Clin. Oncol.*, 20: 2664, 2002.
28. KATZ, A.E.; PREPELICA, K.; MASSON, P. y cols.: "Salvage cryosurgical ablation of the prostate (TCAP) for patients failing radiation: 10 years experience". *J. Urol.*, 173: 1662, 2005.
29. MILLER, R.J.; COHEN, J.K.; ROOKER, G.M. y cols.: "Management of urethral sloughing after cryosurgical ablation of the prostate (CSPA)". *J. Urol.*, 155: 651A, 1996.
30. CESPEDES, R.D.; PISTERS, L.L.; VON ESCHENBACH, A.C. y cols.: "Long-Term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients". *J. Urol.* 157: 237. 1997.
31. BAHN, D.K.; LEE, F.; SOLOMON, M.H. y cols.: "Prostate Cancer: US-guided Percutaneous Cryoablation". *Radiology*; 194: 551. 1995.
32. ABOSEIF, S.; SHINOHARA, K.; BORIRAKCHANYAVAT, S. y cols.: "The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Brit. J. Urology.* 80: 918. 1997.
33. GHAFAR, M.A.; JOHNSON, C.W.; TAILLE, A. y cols.: "Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy : the Columbia experience". *J. Urol.* 166:1333. 2001.
- *34. BADALAMENT, R.A.; BAHN, D.K.; KIM, H. y cols.: "Patient-reported complications after cryoablation therapy for prostate cancer". *Urology.* 54: 295. 1999.
- *35. LITTLE, D.J.; KUBAN, D.A.; LEVY, L.B. y cols.: "Quality-of-life questionnaire results 2 and 3 years after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-escalation study". *Urology.* 62: 707. 2003.
36. STONE, N.N.; STOCK, R.G.: "Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Urol Clin N Am* 30. 351.2003.
37. LOCKE, J.; ELLIS, W.; WALLNER, K. y cols.: "Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52. 712. 2002.
38. KLEINBERG, L.; WALLNER, K.; ROY, J.: "Treatment related symptoms during the first year following transperineal I125 prostate implantation". *Int J Radiant Oncol Biol Phys.*28. 985. 1994.
- *39. RAGDE, H.; BLASKO, J.C.; GRIMM, P.D.: "Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma". *Cancer.* 80.442.1997.

40. WALLNER, K.; ROY, J.; HARRISON, L.: "Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma". *J Clin Oncol.* 14:449.1996.
41. THEODORESCU, D.; GILLENWATER, J.Y.; SCHNEIDER, B.F.: "Prostatourethral-rectal fistula following prostate brachytherapy: incidence and risk factors". *J Urol.* 163. 1294a. 2000.
42. FOWLER, F.J.; BARRY, M.J.; LU-YAO, G.: "Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas". *J Clin Oncol.* 14: 2258. 1996.
43. MADALINSKA, J.B.; ESSINK-BOT, M.L. DE KONING, H.J.: "Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer". *J Clin Oncol.* 19: 1619. 2001.
44. SHRADER-BOGEN, C.L.; KJELLBERG, J.L.; McPHERSON, C.P.: "Quality of life and treatment outcomes: prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy". *Cancer.* 79: 1977. 1997.
45. LILLEBY, W.; FOSSA, S.D.; WAEHRE, H.R.: "Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 43: 735. 1999.
46. POTOSKY, A.L.; LEGLER, J.; ALBERTSEN, P.C.: "Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study". *J Natl Cancer Inst.* 92: 1582. 2000.
47. BRENNER, D.J.; CURTIS, R.E.; HALL, E.J. y cols.: "Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery". *Cancer.* 88. 398. 2000.
48. HAN, K.R.; COHEN, J.K.; MILLER, R.J. y cols.: "Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience". *J.Urol.* 170: 1126. 2003.
49. CYTRON, S.; PAZ, A.; KRAVCHICK, S. y cols.: "Active rectal wall protection using direct transperineal cryo-needles for histologically proven prostate adenocarcinomas". *Eur. Urol.* 44: 315. 2003.
50. LAM, J.S.; LEPPERT, J.T.; KOSKI, M.E. y cols.: "Salvage cryosurgical ablation for radio-recurrent prostate cancer using third generation cryoneedles: the university of California-Los Angeles experience". *J. Urol.* 173. Suppt. Abst: 665. 2005.
51. RAGDE, H.; KORB, L.J.; ELGAMAL, A. A. y cols.: "Grado GL, Nadir BS: Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up". *Cancer;* 89:135. 2000.
52. GRIMM, P.D.; BLASKO, J.C.; SYLVESTER, J.E. y cols.: "10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125I brachytherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51. 31. 2001.
53. ONIK, G.; NARAYAN, P., VAUGHAN, D. y cols.: "Focal "nerve-sparing" cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency". *Urology;* 60:109.2002.
54. MASSON, P.; PREPELICA, K.L.; LAMBERT, E.H. y cols.: "Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer". *J. Urol.* 173. Suppt. Abst: 658. 2005.
55. ZISMAN, A.; LEIBOVICI, D.; SIEGEL, Y.I. y cols.: "Prostate cryoablation without an insertion kit using direct transperineal placement of ultrathin freezing probes". *Tech. Urol.* 6:34. 2000.