

## **BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA ( $I^{125}$ ) EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO. RESULTADOS PRELIMINARES A 5 AÑOS.**

Pedro J. Prada, Miguel Hevia<sup>1</sup>, Germán Juan, José M. Abascal<sup>1</sup>, Ángeles de la Rúa, Ramón Abascal<sup>1</sup>, Jose Fernández<sup>2</sup> y Reinerio Rodríguez.

Servicio Oncología Radioterápica Hospital Central de Asturias  
Servicio de Urología II<sup>1</sup> Hospital Central de Asturias  
Unidad de Radiofísica<sup>2</sup> Hospital Central de Asturias. Asturias. España

**Resumen.-** OBJETIVO: La braquiterapia prostática con implantes permanentes de semillas de  $I^{125}$  ó  $103Pd$  es una opción terapéutica en el tratamiento del cáncer prostático organoconfinado. Analizamos los resultados preliminares y las complicaciones a cinco años en el grupo de pacientes tratados con braquiterapia de baja tasa ( $I^{125}$ ) como tratamiento único de intención curativa y evaluamos las diferencias existentes con el tratamiento estándar (cirugía).

MÉTODOS: Sobre una casuística que supera los 400 pacientes tratados con braquiterapia como monoterapia y con intención curativa radical por adenocarcinoma de próstata organoconfinado, hemos excluido el grupo de pacientes con un seguimiento menor a 12 meses para el análisis estadístico de resultados y com-

plicaciones, por lo tanto el grupo a estudio consta de 275 pacientes reclutados desde abril de 1999 a diciembre del 2003. El seguimiento medio de la serie es de 31 meses (12-68 m). Se consideró fallo bioquímico cuando los pacientes cumplieron los criterios marcados por la ASTRO. El análisis estadístico de supervivencia se realizó con el paquete estadístico SPSS y el método de Kaplan-Meyer. Las complicaciones urinarias y digestivas fueron evaluadas de acuerdo con los criterios de la RTOG

RESULTADOS: La edad media del grupo fue de 68 años con un rango (49-83 años). El 93% de los pacientes presentaron un estadio clínico  $\leq T2a$  y un 7% de estadios T2b con PSA  $\leq 10$  ng/ml en el 68% de los casos. El Gleason fue  $\leq 6$  en el 94% de los casos. Un 9% de los casos tratados presentaban un volumen prostático  $>50cc$ . la supervivencia global a los 5 años es del 96%, con una supervivencia libre de enfermedad de 97% y una con una supervivencia libre de fallo bioquímico del 99% al mismo tiempo. Las complicaciones de las diferentes series incluida la nuestra están recogidas en la Figura3 y Tablas II-VI.

CONCLUSIÓN: Las múltiples series publicadas en la literatura parecen poner de manifiesto los mismos resultados de control bioquímico de la enfermedad cuando se compara la cirugía con la braquiterapia de baja tasa en enfermedad organoconfinada. La braquiterapia presenta frente a la cirugía la ventaja de tener menor porcentaje de complicaciones en el postoperatorio inmediato, menor índice de incontinencias y una preservación de la función eréctil en mayor número de pacientes.

Correspondencia

Pedro J. Prada  
Servicio de Oncología Radioterápica.  
Hospital Central de Asturias  
C/ Julián Clavería s/n.  
33006 Oviedo. Asturias. (España)  
e-mail: pprada@telecable.es

Trabajo recibido: 12 de enero 2005

**Palabras clave:** *Cáncer de próstata. Braquiterapia.  $I^{125}$ . Resultados. Complicaciones.*

**Summary.-** *OBJECTIVES: Prostatic brachytherapy by permanent implant of  $I^{125}$  or Pd103 is a therapeutic option in the treatment of organ confined prostate cancer. We analyze preliminary results and complications after five years in the group of patients who received  $I^{125}$  low dose rate brachytherapy as the only intention-to-cure treatment and evaluate the differences with the standard treatment (surgery).*

*METHODS: From a case series of more than 400 patients treated with brachytherapy as radical intention-to-cure monotherapy for organ-confined prostate cancer we excluded patients with less than 12 months of follow-up for statistical analysis; the study group includes 275 patients enrolled between april 1999 and December 2003. Mean follow-up is 31 months (12-68). Biochemical failure was defined in accordance to the ASTRO criteria. Statistical survival analysis was carried out with the SPSS statistical software using the Kaplan Meyer method. Urinary and gastrointestinal complications were evaluated in accordance to the RTOG criteria.*

*RESULTS: Mean age was 68 years (range 49-83 years). 93% of the patients presented a clinical stage  $\leq 3d T2a$  and 7% T2b, with 60 8% of the cases having a PSA  $\leq 3d 10$  ng/ml. Gleason score was  $\leq 3d 6$  in 94% of the cases. 9% of the cases had a prostate volume > 50 cc. Overall 5 year survival was 96%, with a 97% disease-free survival and a 99% biochemical failure-free survival. Figure 3 and tables II-VI summarize the complications in various series including this.*

*CONCLUSIONS: Multiple published series seem to show similar results on biochemical control of the disease when comparing surgery and low dose rate brachytherapy in organ-confined disease. In comparison to surgery, brachytherapy has the advantage of having a lower percentage of immediate postoperative complications, lower incontinence rate, and a higher number of patients preserving erectile function.*

**Keywords:** *Prostatic cancer. Brachytherapy.  $I^{125}$ . Results. Complications.*

## INTRODUCCIÓN

En el conocimiento de la dosis dependencia del tumor prostático (1-4), la braquiterapia ha permitido aumentar la dosis de irradiación a nivel de la próstata debido a la precisión en la colocación de las semillas (Figura 1); fruto del desarrollo tecnológico, lo cual se ha traducido en un aumento del control de la enfermedad.

El gran auge de la braquiterapia en los últimos años ha sido consecuencia de los buenos resultados publicados en la literatura a largo plazo; comparables a los resultados de la prostatectomía radical, del menor número de complicaciones (incontinencia e impotencia) y de las ventajas derivadas de tratarse de una intervención ambulatorio con incorporación inmediata a la vida laboral y social habitual.

Nuestro grupo lleva practicando braquiterapia prostática desde 1998 y pretendemos en el presente trabajo exponer los resultados preliminares de los pacientes que recibieron tratamiento con un implante de baja tasa de dosis ( $I^{125}$ ) en el grupo de enfermos con mayor seguimiento, así como las complicaciones a corto y largo plazo derivadas de dicha terapéutica y compararlos con los resultados publicados en las series quirúrgicas..

## MATERIAL Y MÉTODOS

Sobre una casuística que supera los 400 pacientes tratados con braquiterapia como monoterapia

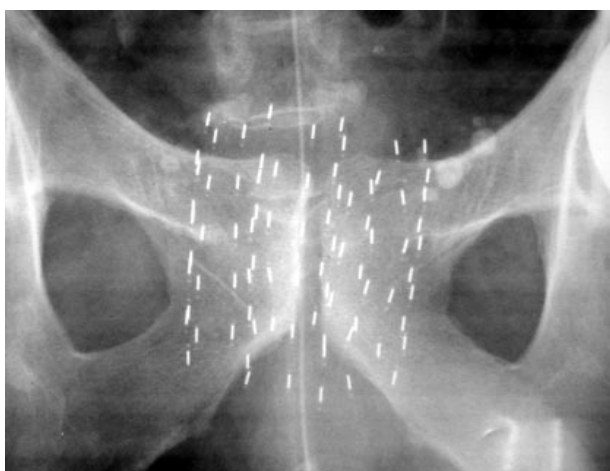


FIGURA 1. Implante actual de  $I^{125}$

pia y con intención curativa radical, hemos excluido el grupo de pacientes con un seguimiento menor a 12 meses para el análisis estadístico de resultados y complicaciones. Así entre abril de 1999 y diciembre del 2003, 275 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata, recibieron tratamiento de forma curativa con un implante intersticial de I<sup>125</sup> como tratamiento exclusivo. Los pacientes fueron estadiados de acuerdo con la American Joint comitté of Cáncer (AJCC) (5). A todos los enfermos se les practicó ecografía trasrectal con fines diagnósticos y para el cálculo de volumen prostático. Los pacientes considerados de bajo riesgo (PSA  $\leq$  10, Gleason  $\leq$  6 y Estadio  $\leq$  T2b) y casos seleccionados del grupo intermedio (PSA 10-20, o Gleason = 7 o Estadio T2c), fueron los aceptados para tratamiento monoterápico, de baja tasa, (Tabla I). La técnica utilizada en los primeros años consistió en una preplanificación intraoperatoria, pasando posteriormente a la realización de una planificación por cálculo dinámico de dosis en tiempo real con postplanificación intraoperatoria (6). Los tratamientos siguieron un esquema de implante periférico puro con la colocación del 75-80% de las semillas en la zona periférica de la glándula prostática.

La media de agujas utilizadas por paciente fue de 18 con un rango (11-31), la actividad por semilla fue individualizada para cada enfermo, siendo la actividad media de 0,44 (0,31-0,57), el número total de semillas utilizadas por implante fue de 1,5-2 cc.

En referencia a otras situaciones que pueden condicionar la selección de pacientes, nuestro actuar ha sido el que a continuación se describe.

#### **Tamaño prostático**

No descartamos el implante en pacientes con volúmenes prostático > 50cc de volumen siempre y cuando no tuviesen síndrome obstructivo. El número total de pacientes implantados con volúmenes >50cc fue de 9%, de los cuales el 3% tenían una próstata mayor de 60 cc. El volumen prostático mayor implantado por nuestro grupo fue de 94 cc.

#### **Resección transuretral**

Los pacientes con RTU previa realizada al menos 12 semanas antes de implante fueron aceptados para el mismo, si disponían de tejido suficiente para poder realizarlo (1Cm de espesor) y no presentaban síntomas obstructivos o incontinencia tras la

resección. Los pacientes con RTU previa no han sido analizados en el trabajo que nos ocupa, los resultados de este grupo serán publicados en un trabajo aparte.

#### **Edad**

No seguimos criterios de exclusión por edad, excepto si la expectativa de vida era < 5 años. La edad media de los pacientes tratados fue de 68 años con un rango de 49-83 años.

#### **Características anatomopatológicas adversas**

Incluimos dentro de este grupo de características adversas el Gleason 7, la invasión perineural, invasión capsular o grasa próximal, e importante afectación en el número y porcentaje de los cilindros extraídos. Si se presentó como hecho aislado con el resto de características tumorales de bonanza, se implantaron; en caso contrario, se les orientó hacia otro tipo de terapéutica. En los casos seleccionados para implante, la cobertura prostática por la isodosis de 100% fue la de la próstata mas 5 mm por fuera de la cápsula prostática.

#### **Obesidad**

Así como ciertos grados de obesidad pueden presentar problemas tanto para la práctica de próstectomía radical como para la irradiación externa, estos pacientes no presentan una problemática mayor que los pacientes no obesos para la realización de braquiterapia. No fue considerada criterio de exclusión.

#### **Otros procesos**

Tampoco fueron excluidos de la posibilidad de tratamiento braquiterápico los pacientes con antecedentes de prostatitis, colon irritable o hemorreictomizados.

Durante el seguimiento los pacientes fueron evaluados clínicamente y con determinación de PSA cada tres o cuatro meses durante los dos primeros años y cada seis meses posteriormente hasta los cinco años. Se realizaron estudios complementarios si los enfermos presentaban signos o síntomas de riesgo de enfermedad extendida o sospecha de recidiva loco-regional.

Se consideró fallo bioquímico cuando los pacientes cumplieron los criterios marcados por la ASTRO (7). El análisis estadístico de supervivencia se

realizó con el paquete estadístico SPSS y el método de Kaplan Meyer (8). Las complicaciones urinarias y digestivas fueron evaluadas de acuerdo con los criterios de la RTOG (9). Tabla I.

## RESULTADOS

El análisis de resultados se ha realizado sobre los primeros 275 pacientes tratados con un implante intersticial de  $^{125}\text{I}$  como tratamiento único y con intención curativa, ya que este grupo de enfermos es el que cuenta con un seguimiento mayor a largo plazo.

Estudiaremos por un lado los resultados estadísticos en cuanto a control de la enfermedad se refiere y por otro lado las complicaciones derivadas del tratamiento administrado.

### Resultados

La edad media del grupo fue de 68 años con un rango (49-83 años). El 93% de los pacientes presentaron un estadio clínico  $\leq \text{T2a}$  y un 7% de estadios T2b con PSA  $\leq 10$  ng/ml en el 68% de los casos, de

10-20ng/ml en un 30% y  $> 20$  ng/ml en el 2% de la serie. La media del PSA antes del implante fue de 9,65 ng/ml (1,40-59 ng/ml). El estudio anatomopatológico mostró un Gleason  $\leq 6$  en el 94% de los pacientes y de 7 en el 6% restante. El volumen prostático de los pacientes tratados fue  $\leq 50\text{cc}$  en el 91% de los casos y  $> 50\text{cc}$  en el 9%. El seguimiento medio de la serie fue de 31 meses (12-68 m).

Hasta el momento del análisis estadístico no hay registrado ningún fallo local, y sólo un fallo distal por metástasis óseas a los 12 meses del tratamiento.

Por lo tanto la supervivencia global a los 5 años es del 96%, con una supervivencia libre de enfermedad de 97% y una con una supervivencia libre de fallo bioquímico del 99% al mismo tiempo.

Si evaluamos la evolución del PSA de la casuística analizada, observamos como en el 75% de los pacientes en el momento del análisis este fue  $< 1\text{ng/ml}$  y en el 28% de los enfermos el PSA presentó una caída progresiva con cada determinación hecha (determinaciones trimestrales) desde la fecha de realización del

TABLA I. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO BRAQUITERÁPICO CON SEMILLAS  $^{125}\text{I}$  EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (ESTRO / EAU / EORTC / ABS)

	Indicado	Opcional	Combinado (Ext. + $^{125}\text{I}$ ) ó Investigacional ( $^{125}\text{I}$ )
PSA /ngml)	$\leq 10$	10-20	$>20$
Gleason	$\leq 6$	7	8-10
Estadio	T1c-T2a	T2b-T2c	T3

### Contraindicaciones

Esperanza de vida inferior a 5 años.  
Enfermedad metastásica.

- La Resección Transuretral previa no contraindica el tratamiento, siempre y cuando exista suficiente tejido prostático para implantar las semillas.
- El volumen prostático  $> 50$  cc. no contraindica el tratamiento, siempre y cuando no exista un síndrome obstructivo severo ó Qmax.  $< 10$ .

implante (el PSA puede estar disminuyendo durante un periodo de 2 años). Sólo un paciente tuvo un aumento brusco del marcador secundario a metástasis óseas (scan oseo +).

Los pacientes que cuenta con un seguimiento  $\geq 60$  meses, el PSA se ha situado en niveles  $\leq 0,5$  ng/ml. En la Figura 2 podemos observar la evolución del PSA con los errores estándar. (Figura 2).

### Complicaciones

No solamente el porcentaje y la gravedad de las complicaciones son importantes tras la instauración de un tratamiento determinado, sino el hecho de identificar las causas que puedan originar dichas alteraciones y la posibilidad de resolución de las mismas. Bajo este punto de vista vamos a diferenciar 5 apartados.

#### -Complicaciones postoperatorias

En el postoperatorio inmediato no hubo complicaciones, todos los pacientes de nuestra serie fueron dados de alta a las 6-8 h sin sonda.

#### -Complicaciones urinarias agudas

En las semanas siguientes al implante hemos observado tres grupos de pacientes con diferentes comportamientos. El primer grupo constituido por un 1/3 de los enfermos, no presentan clínica o esta es insignificante; el segundo grupo formado por otro 1/3, presentan un síndrome irritativo-obstrutivo que se resuelve con hábitos higiénico y alimenticios básicos,

o bien con la toma de medicación antiinflamatoria y/o alfabloqueante de forma esporádica. El tercer grupo formado por el 1/3 restante de pacientes, presentan la misma sintomatología que el segundo grupo pero de mayor intensidad, lo que obliga a la instauración pautada de tratamiento antiinflamatorio y alfabloqueante. La mencionada clínica se considera como complicación grado 1-2 de la RTOG y el pico de dicha clínica se sitúa entre las dos semanas y los 60 días. Tras este periodo de tiempo y en los meses siguientes, los síntomas tienden a desaparecer, de tal forma que a partir del 6 mes, el 92% de los pacientes tratados no tenían clínico o era insignificante.

El índice de retenciones fue de 3%, todos los casos se resolvieron con la colocación de una sonda urinaria durante 2-6 semanas con retirada posterior sin incidentes. A día de hoy todos los pacientes presentan una diuresis normal sin necesidad de sonda urinaria.

#### -Complicaciones urinarias crónicas

No hay registradas estenosis uretrales ni incontinencias urinarias secundarias al tratamiento, tampoco se ha precisado de la realización de RTU desobstruccionaria secundaria al implante.

La preservación de la función eréctil en nuestra casuística, evaluada al año y medio de tratamiento en los pacientes previamente potentes fue del 86% en el grupo global y del 100% en los enfermos con edad inferior a 60 años. Un grupo no evaluados de pacientes refieren presentar una disminución de la cantidad del volumen de eyaculación o eyaculación retrógrada.

Un número reducido de enfermos (1%) manifiestan disconfor en la eyaculación, desapareciendo por completo dicha sintomatología con la pérdida de actividad del implante. En las Tablas II y III y en la Figura 2 quedan registradas las complicaciones de nuestra serie comparadas con las complicaciones publicadas por los grupos con mayor experiencia y seguimiento.

Los pacientes con volúmenes prostáticos mayores, hipertrofia prostática benigna, aquellos que recibieron dosis mayores de irradiación a nivel prostático (V90, V100, D90) o uretral, no presentaron un índice aumentado de complicaciones.

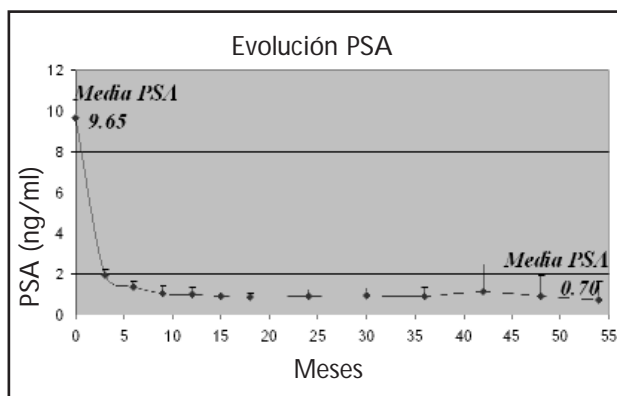


FIGURA 2. Evolución del PSA

TABLAII. RETENCIONES

<b>STOCK</b> (MOUNT SINAI)	<b>WALLNER</b> (M. S. K.)	<b>BLASKO</b> (SEATTLE)	<b>BEYER</b> (ARIZONA)	<b>ASH</b> (LEEDS. UK)
4%	14%	7%	4%	8%
<b>EXPERIENCIA PROPIA</b>				
3%				

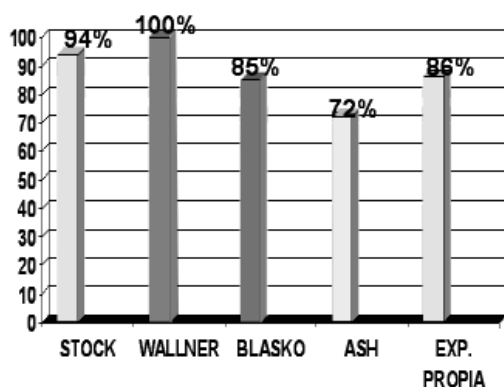


FIGURA 3. Preservación función erectil

**-Complicaciones digestivas agudas**

En la serie analizada un 2% de los pacientes presentaron como complicación digestiva aguda una proctitis que se manifiesta desde el punto de vista clínico con un aumento del número de deposiciones en una o dos veces con respecto al hábito intestinal habitual, cierto grado de tenesmo, deposiciones con mucosidad,

prurito y pesadez en zona anal. El pico máximo de aparición de dicha sintomatología es mas tardío que el de la sintomatología urinaria, situándose en los ocho meses. El cuadro de proctitis observado se cataloga como complicación grado 1-2 de la RTOG. No hemos observado otras incidencias digestivas agudas.

La sintomatología mencionada cedió en la mayoría de los enfermos con tratamientos locales y se autolimita en el tiempo.

**-Complicaciones digestivas crónicas**

En cuanto a las complicaciones crónicas de los pacientes a los que hemos realizado braquiterapia como tratamiento exclusivo, destacamos la aparición de un 1% de rectorragias intermitentes crónicas sin repercusión clínica que precisan de tratamiento sintomático de aplicación local (rectoscopias normales).

Un paciente (0,3%) presentó una úlcera rectal, tras la realización de biopsias rectales por clínica de proctitis.

TABLAIII. INCONTINENCIA.

<b>STOCK</b> (MOUNT SINAI)	<b>WALLNER</b> (M. S. K.)	<b>BLASKO</b> (SEATTLE)	<b>BEYER</b> (ARIZONA)	<b>ASH</b> (LEEDS. UK)
0%	0%	0%	0.6%	0%
<b>EXPERIENCIA PROPIA</b>				
0%				

TABLA IV. PROCTITIS.

<b>STOCK</b> (MOUNT SINAI)	<b>WALLNER</b> (M. S. K.)	<b>BLASKO</b> (SEATTLE)	<b>BEYER</b> (ARIZONA)	<b>ASH</b> (LEEDS. UK)
1.7%	2%	2%	1%	2%
		<b>EXPERIENCIA PROPIA</b>		
		2%		

En las Tablas IV, V y VI quedan registradas las complicaciones de nuestra serie comparadas con las complicaciones publicadas por otros grupos.

Las complicaciones digestivas se relacionaron directamente con la dosis administrada a nivel de la mucosa rectal, con la existencia de enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria crónica intestinal, diabetes, hipertensión arterial o intervenciones rectales previas por otra patología) o con la realización de maniobras agresivas en la cara anterior del recto (biopsias).

## DISCUSIÓN

Las indicaciones de tratamiento de intención curativa con braquiterapia de baja tasa como monoterapia que seguimos en la actualidad han quedado reflejadas de forma sintética en la Tabla I y han sido expuestas en líneas anteriores.

Si bien es cierto que no todos los pacientes son buenos candidatos para braquiterapia, también es cierto que muchas de las contraindicaciones efectua-

das por algunos grupos para dicho tratamiento, son fruto de la técnica de implantación que siguen y no de una incorrecta indicación. Así y bajo este punto de vista, nuestro grupo no limita tratamiento en los volúmenes prostático mayores a 50 cc siempre y cuando no exista asociado un síndrome obstructivo, ya que pensamos que estos pacientes pueden ser implantados con las mismas garantías de control tumoral local sin aumentar las complicaciones; aunque para ello es necesario:

- Seguir una técnica de planificación intraoperatoria que nos permite colocar al paciente en posiciones (litotomía forzada) que evitan chocar con el arco púbico durante el acto de colocación de las agujas (6).

- E individualizar la actividad de energía por semilla en función del volumen prostático.

Son muchos los autores que se han manifestado en este sentido de no limitar el tratamiento braquiterapico a los enfermos con volúmenes prostático > 50 cc si se hace una selección adecuada que excluya a los pacientes con síndrome obstructivo y se sustituya la técnica de preplanificación por una planificación

TABLA V. RECTORRAGIAS INTERMITENTES.

<b>REFERENCIAS DE LA LITERATURA</b>	<b>EXPERIENCIA PROPIA</b>
4 - 11%	1%

TABLA VI. ÚLCERA RECTAL ± FÍSTULA.

<b>REFERENCIAS DE LA LITERATURA</b>	<b>EXPERIENCIA PROPIA</b>
0,4 - 0,7%	0,3%

intraoperatoria que flexibiliza el posicionamiento del paciente (10,11).

De la misma forma los pacientes sometidos a RTU previo pueden implantarse si existe el tejido suficiente que permita la colocación de las semillas (1 Cm) en el lugar del defecto quirúrgico y se limiten los dosis a nivel de la zona de la RTU a la isodosis del 110%. Debe evitarse asimismo realizar el implante antes de las 12 semanas tras la cirugía (12,13), ya que sería el tiempo mínimo necesario para conseguir una buena cicatrización del tejido tras la agresión quirúrgica. Creemos que la mejor forma de garantizar estos compromisos y evitar un aumento de las complicaciones es la realización de un implante en tiempo real (cálculo dinámico de dosis con postplanificación intraoperatoria).

Las características anatomopatológicas desfavorables (Gleason 7, invasión perineural, T3, importante número de cilindros afectados), cuando el problema es sólo local y no hay sospecha de enfermedad ganglionar, el implante es perfectamente válido siempre y cuando se cubran adecuadamente la próstata, cápsula y 5 mm de tejido peri prostático con la isodosis del 100%. Autores como Wallner, y Davis (12,14) comentan que la posibilidad de erradicación del tumor en estos casos, requiere una meticulosa técnica, un margen periprostático generoso ( puede requerir múltiples semillas periprostáticas) y una postplanificación al poder ser intraoperatoria que confirme las dosis de irradiación correctas. Esto es así de tal forma, que incluso La American Brachytherapy Society (ABS) (15) recoge como posibles indicaciones de braquiterapia estas circunstancias desfavorables.

Podríamos resumir diciendo que el problema no es de dosis sino de administrarla en el lugar adecuado.

En lo referente a la edad, por sí misma no es un factor que pueda contraindicar un implante. La experiencia acumulada a largo plazo (> 15 años) existente en la actualidad permite hacer dicha afirmación (12,16-18).

Una vez vistos los fundamentos que justifican las indicaciones que seguimos, evaluaremos los resultados y complicaciones del tratamiento con braquiterapia, así como sus posibles ventajas frente al tratamiento quirúrgico (considerado estándar).

## Resultados

Los grupos Americanos son los que cuentan con mayor experiencia y seguimiento, teniendo resultados en estos momentos a 15 años.

Tanto el grupo de Stock y Stone del Mount Sinai de Nueva York (19-21), como el de Beyer de Arizona (22-24), Blasko y Radge en Seattle (25-30), Wallner del Memorial Sloan Kettering de Nueva York (31) y Grado en la Mayo Clinic (32), publican resultados similares, refiriendo un control bioquímico a largo plazo que oscila entre el 85% y 94%. Otros autores como Zelelsky y Potters en Nueva York (33,34), Crizt en Georgia (35), Dattoli en Tampa (36) y Sharkey en Florida (37) publican resultados similares. Los grupos Europeos con mayores seguimientos como son el grupo Holandés de Battermann (38,39) y el Inglés de Ash (40), también obtienen resultados equiparables.

En nuestra casuística sobre un total de 275 pacientes con una edad media de 68 años (49-83) y un seguimiento medio de 31 meses (12-68m). Actualmente tenemos registrado un fallo distal por metástasis óseas y ningún fallo local.

Por lo tanto la supervivencia global a los 5 años es del 96%, la supervivencia libre de enfermedad de 97% y la supervivencia libre de fallo bioquímico del 99%.

Si evaluamos la evolución del marcador tumoral hasta la actualidad, observamos como en el 75% de los pacientes el PSA en estos momentos es inferior a 1, el 28% tienen una disminución progresiva del PSA constatada en cada determinación efectuada cada 3 meses desde la fecha de realización del implante. Sólo un paciente presentó aumento brusco del PSA secundario a metástasis óseas (Figura 2). Los pacientes con mayor seguimiento tienen un PSA  $\leq 0,5$ ng/ml.

Si bien es cierto que los resultados apuntan a ser equiparables a los publicados por las grandes series recogidas en la literatura, son prematuros y hemos de esperar algo más de tiempo a que la mayoría de los pacientes analizados sobrepasen la barrera de los cinco años para tener una visión más objetiva y real de nuestros resultados.

Cuando analizamos los resultados publicados por las series quirúrgicas americanas de prostatecto-



mías radicales efectuadas por cirujanos como Walsh, Scardino o Catalona (41-47) vemos que el control bioquímico a 10 y 15 años para el estadio clínico T1-T2a se sitúa entre 67-91%, que como podemos observar es semejante a los resultados publicados por las series de braquiterapia prostática. Las series Españolas cuentan con un seguimiento menor (48-50). Existen múltiples trabajos en la literatura algunos de ellos de reciente aparición publicados conjuntamente por servicios de urología y de oncología radioterápica que ponen de manifiesto igualdad de resultados para el mismo estadio tumoral, entre la cirugía y la braquiterapia prostática con implantes permanentes (51-57), si bien es cierto que ninguno de ellos son randomizados.

### **Complicaciones**

Diferenciaremos cinco apartados.

#### **-Complicaciones postoperatorias**

La braquiterapia de baja tasa como monoterapia es un tratamiento ambulatorio que se lleva a cabo con raquianestesia. El paciente es dado de alta a las 6-8 h tras la intervención sin sonda y se le permite la incorporación a una actividad normal inmediata. Todo ello supone ventajas respecto a la cirugía con una estancia media hospitalaria tras la intervención de siete días, siendo el paciente portador de una sonda urinaria por un espacio de tiempo medio que oscila entre las 2-3 semanas.

También supone ventajas respecto a los tratamientos de irradiación externa, ya que en estos el paciente está obligado a acudir diariamente al hospital para la administración de la dosis de irradiación correspondiente durante un período de tiempo que oscila entre las 7 y 8 semanas de forma ininterrumpida.

Cuando analizamos el postoperatorio inmediato, observamos como tras el implante intersticial las complicaciones inmediatas son anecdóticas. En nuestra serie no hubo complicaciones y tampoco son referidas por otras series (12,58). Hemos de recordar que en las series quirúrgicas Americanas existe de un 7-10% de complicaciones postoperatorias (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa, ileo paralítico, abscesos, infarto, exitus...) según referencias de autores como Walsh, Catalona (59-61) y en las series Españolas entre un 15-20% (62-64).

#### **-Complicaciones urinarias agudas**

- Síndrome irritativo-obstrutivo. Conocido y referido por todos los autores (6,13,58) presente en el 60% de los pacientes a los que se les ha practicado un implante intersticial permanente de semillas, con una duración media de 2-3 meses (complicación grado 1-2 RTOG), que se controlan con hábitos higiénicos y alimenticios básicos, o bien con medicamentos de tipo antiinflamatorio y/o alfabloqueantes. En nuestra casuística en las semanas siguientes al implante un 1/3 de los enfermos no presentaron clínica o esta fue insignificante, presentando el resto del grupo molestias uretrales manifestadas por aumento de la frecuencia urinaria, urgencia y cierto grado de síntomas obstructivos. Esta sintomatología se autolimita en el tiempo, de tal forma que a los seis meses del tratamiento el 92% de los pacientes están sin clínica o esta es mínima. Un reducido porcentaje de pacientes pueden tener algún cuadro de reagudización una vez desaparecida la clínica inicial, habitualmente de corta duración y menor intensidad.

- Retención urinaria. Con una incidencia en las diferentes series entre el 4-8% (Tabla II), complicación que habitualmente se soluciona con la colocación de una sonda urinaria por espacio de unas semanas. En nuestra casuística el índice de retenciones fue del 3% y todas ellas se solucionaron con un sondaje temporal (2-6 semanas).

- Disconfor en la eyaculación. Puede presentarse en un 15% de pacientes sintomatología que desaparecerá por completo en todos los enfermos con el paso del tiempo.

Las diferencias en cuanto a complicaciones agudas urológicas en los pacientes que optaron por la cirugía se relacionan con el hecho de no presentar el síndrome irritativo-obstrutivo referido por los pacientes a los que se le ha practicado braquiterapia, por contra pueden presentar sintomatología aguda secundaria a infección de la herida quirúrgica (0,98-1%), absceso paravesical (0,6-1,47%), fistulas urinaria (2,5-3%), insuficiencia renal (1%), lesión rectal (0,49-1%). Los datos expuestos son referidos tanto por las series Americanas como Españolas y en porcentajes similares (61,64)

#### **-Complicaciones urinarias crónicas**

- Incontinencia. Los autores con mayor expe-

riencia como Blasko y Stock (13,58,65,66,67), afirman que los implantes permanentes de semillas de 125-I o 103-Pd, no producen incontinencia urinaria a no ser que existan cirugías previas a nivel prostático. Wallner y Beyer (24,31) ambos con una amplia casuística de enfermos tratados se manifestaron en el mismo sentido, no teniendo registrados casos de pacientes incontinentes. Tampoco en Europa Ash y Battermann (68,69) han comunicado incontinencias tras el tratamiento braquiterápico.

- Impotencia. La preservación de la función eréctil evaluada a los dos años tras el tratamiento de braquiterapia fue del 100% para los pacientes < de 60 años y del 86% en los pacientes > 60 años en la serie de Wallner (31), del 85% en la serie de Blasko (58), el 94% de los pacientes tratados por Stone-Stocke (66) preservaron la erección y el 72% de la casuística de Ash (69).

- Estenosis uretral. El porcentaje de estenosis uretrales se sitúa entre 5-12% cuando se hace una revisión de la literatura (58,70), probablemente la variación está determinada por el tipo de implante que se ha realizado, de todas formas una gran mayoría de estas estenosis uretrales son de escasa trascendencia y se resuelven con dilataciones. Esta complicación parece relacionarse con la dosis que recibe la uretra bulbomembranosa, de tal forma que dosis  $\leq$  50% de la dosis total a dicho nivel, evitaría la complicación. No tenemos en nuestra serie registradas estenosis uretrales ni incontinencias urinarias secundarias al tratamiento, tampoco se ha precisado de la realización de RTU desobstructiva secundaria al implante en ningún paciente. La preservación de la función eréctil, evaluada al año y medio de tratamiento en los pacientes previamente potentes fue del 86% y del 100% en los pacientes < 60 años. Un número reducido de enfermos (1%) manifestó presentar disconfort en la eyaculación, clínica que desapareció por completo con la pérdida de actividad del implante.

Cuando comparamos estos datos con los resultados de las series de prostatectomía radical observamos como autores como Walsh publica un porcentaje de incontinencia global del 8% que aumenta hasta 19% cuando la cirugía se realiza en personas mayores de 70 años o se intentan preservar los haces neurovasculares (59). Scardino también en su serie quirúrgica publicada un 8% de incontinencia

global y Catalana el mismo porcentaje que aumenta hasta el 13% en pacientes mayores de 70 años (60,45).

En lo referente a la función eréctil Walsh (59) publica una preservación que oscila entre el 22-68% estando en relación esta variación con la edad, de tal forma que a medida que aumenta la edad disminuye la preservación de la función eréctil a pesar de la preservación de bandeletas. Catalana (60,61) en su serie refiere resultados semejantes a los publicados por Walsh, oscilando entre 40-68% y relacionándolo también con la edad. La incidencia de estenosis uretral osciló entre 1,4-9,6%.

Los datos publicados por la American Cancer Society sobre la experiencia recogida en los hospitales en los que se practica prostatectomía radical, manifiestan una continencia perfecta sólo en el 58%, incontinencia total en el 3,6% y una continencia no perfecta en el 14,6% de los pacientes operados. El porcentaje de pacientes que manifiestan conservar la función eréctil fue del 14,4%. La mortalidad operatoria osciló entre 0,4-0,7% (64).

En España la serie quirúrgica de Navarra registra un 16% de incontinencia global (63); Zaragoza un 8% de incontinencia grado I, 13% grado II y 18% grado III (49), la serie de Barcelona comunica una incontinencia global del 7% (50). La preservación de la función eréctil en las tres series osciló entre el 2,6-8%. El porcentaje de estenosis uretral fue del 8% para la casuística de Zaragoza, del 9% en la de Navarra y del 4% en la Catalana. La incidencia total de fístulas urinarias fue del 2,5-3% en las series Españolas(64).

#### **-Complicaciones digestivas agudas**

Cabe reseñar como secuela de forma prácticamente aislada a las proctitis, con una incidencia en la mayoría de las series del 2% (19,24,34,38,58), cuadro que tiende a autolimitarse con la pérdida de actividad del implante y que en su fase aguda responde a tratamientos locales. También un 2% de nuestros enfermos manifestaron sintomatología compatible con proctitis rádica.

Las series quirúrgicas carecen de esta complicación, la agresión digestiva quirúrgica se relacionaría con la posibilidad de perforación rectal durante el acto

quirúrgico que como ya hemos mencionado puede ocurrir de un 0,49-1.8% o bien sintomatología digestiva secundaria a ileo paralítico postquirúrgico (64).

#### -Complicaciones digestivas crónicas

- Rectorragias intermitentes. Pueden aparecer en un 4-12% de los pacientes tratados y no suelen tener repercusión clínica, son secundarias a cambios postirradiación en la mucosa rectal cercana a la zona de implante.

- Ulceras rectales y/o fístulas. Son complicaciones de mayor importancia pero afortunadamente de baja incidencia (0,4-0,7%). Estas lesiones suelen ser desencadenadas por la práctica de biopsias rectales (58,71).

En nuestra casuística un 1% de los enfermos nos consultó por rectorragias intermitentes crónicas sin repercusión clínica. Un paciente de nuestra serie presenta una úlcera rectal desencadenada por la realización de biopsias rectales después de una consulta por un cuadro compatible con rectitis postradica durante el periodo de actividad del implante (72).

Las complicaciones rectales crónicas tras la cirugía son anecdóticas.

Como hemos visto las complicaciones de los pacientes de nuestra serie es similar a las publicadas por los grupos con mayor experiencia (31,34, 58,66,70,71).

Podemos afirmar, de acuerdo con la mayoría de los autores, que el implante intersticial de semillas de <sup>125</sup>I o de <sup>103</sup>Pd, si no existen cirugías prostáticas previas, no produce incontinencia urinaria, así como también todos los autores parecen estar de acuerdo, en que es la terapéutica que menos disfunción eréctil causa.

El escaso número de complicaciones que presentaron los pacientes de nuestra serie, creemos que esta en relación con la técnica que seguimos de planificación y postplanificación intraoperatoria sobre semilla en el propio acto quirúrgico de cara a realizar correcciones de zonas infradosificadas en la propia intervención o a sobreimpresiones en la zona tumoral (6,73,74). En la Figura 3 y Tablas II, III, IV y V quedan recogidos nuestros resultados comparados con las series de otros autores.

Como podemos observar la cirugía presentarían menos problemas a nivel rectal fundamentalmente cuando se comparan con los tratamientos de braquiterapia, ya que estos producen un porcentaje bajo pero real de proctitis (2%) patología que no causa la cirugía. Cuando evaluamos la incontinencia y la preservación de la función eréctil la cirugía presenta un mayor porcentaje de incontinencia ya que la braquiterapia de baja tasa en pacientes sin intervenciones previas a nivel prostático no produce incontinencia en ningún caso. Cuando evaluamos la función eréctil a los dos años tras los tratamientos también aquí la braquiterapia obtiene un porcentaje superior de preser-

TABLA VII.

	CIRUGÍA	BRAQUITERAPIA
TIPO DE ANESTESIA	GENERAL	RAQUIANESTESIA
ALTA HOSPITALARIA	ALTA 7-10 días	ALTA 6-8 h
RETIRADA SONDA	15-21 días	6-8 H
FACT. PRONÓSTICOS	T, G, PSA	T, G, PSA
CONTROL BIOQUÍMICO	52-91%	54-94%
INCONTINENCIA	8-43%	0%
PRES. FUNCIÓN ERÉCTIL	USA:22-68%	72-94%

T: ESTADIO, G: GLEASON

vación de la erección con respecto a la cirugía. La braquiterapia es un tratamiento ambulatorio con menor número de complicaciones postoperatorias inmediatas cuando se compara con la cirugía.

Las diferencias fundamentales existentes entre las dos opciones terapéuticas analizadas, prostatectomía radical versus braquiterapia con implantes permanentes de baja tasa de dosis quedan registradas en la Tabla VII.

## CONCLUSIÓN

En 1.999 The American Urology Society predijo que la braquiterapia podría reemplazar a la prostatectomía radical como tratamiento a elegir en el tumor de próstata localizado (75).

En el 2001 Langley y Laing comunicaban que la braquiterapia había alcanzado la mayoría de edad (76).

Actualmente es admitido que los resultados a largo plazo son equiparables a la cirugía radical con menor morbilidad en cuanto a complicaciones postoperatorias inmediatas, menor porcentaje de incontinencias y una mayor preservación de la función eréctil, constituyendo por lo tanto una opción clara de tratamiento curativo del cáncer de próstata organoconfinado.

## COMENTARIO EDITORIAL

*José Ignacio Iglesias*

Felicitar a los autores por este trabajo que muestra otra opción terapéutica en el cáncer de próstata. El número de pacientes tratados junto a la sencillez de la exposición, convierten a este trabajo en referencia obligada para todos los urologos interesados en la braquiterapia prostática.

Llama la atención la ausencia de exposición de datos de calidad radioterapéutica (D90, V100, etc.) alcanzada, probablemente debido al uso de planificación intraoperatoria, aun así en base a los niveles de PSA y a la tasa de supervivencia obtenidos se sobreentienden como excelentes.

Muy bonita la imagen del implante, que pone de manifiesto la experiencia en el tratamiento de próstatas voluminosas.

Para finalizar una pregunta: ¿ es la braquiterapia la mejor opción radioterapéutica en el cáncer de próstata organoconfinado?

Sinceramente mi felicitación al equipo multidisciplinario del Dr. Prada.

*Jose Ignacio Iglesias Prieto.  
Clínica La luz. Madrid.  
Comité Editorial. Arch.Esp. Urol.*

## BIBLIOGRAFIA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)

1. POLLACK, A.; ZAGARS, G.; SMITH, L.G. y cols.: "Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer". *J. Clin. Oncol.*, 23: 3904, 2000.
2. HANKS, G.E.; HANLON, A.L.; PINOVER, W.H. y cols.: "Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies". *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.*, 46: 823, 2000.
3. PRADA, P.J.; ALONSO, A.; CANTELI, M. y cols.: "Resultados del tratamiento con radioterapia externa en el cáncer de próstata". *Arch. Esp. Urol.*, 51, 9: 890, 1998.
4. PRADA, P.J.; CANTELI, M.; ALONSO, R. y cols.: "Resultados de la braquiterapia en el Cáncer de próstata". *Arch. Esp. Urol.*, 52, 1: 32, 1999.
5. HERMANK, P.; HUTTER, R.V.P.; SOBIN, L.H. y cols.: "TNM atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours". 4th ed. 1997.
6. PRADA, P.J.; HEVIA, M.; JUAN, G.: "Braquiterapia prostática con implantes permanentes. Técnica de planificación intraoperatoria en tiempo real por cálculo dinámico. Curso de adiestramiento en Braquiterapia". LXIX Congreso Nacional de Urología. Oviedo. Junio, 2004.
- \*\*7. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel.: "Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 37: 31, 1997.
8. SPSS. Versión 11.5
9. LAWTON, C.A.; WON, M.; PILEPICH, M.V. y cols.: "Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21: 935, 1991.
- \*\*10. SUBIR, N.; LAY, P.; CORMACK, R. y cols.: "Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51: 1422, 2001.
- \*\*11. STONE, M.N.; STOCK, R.G.: "Prostate Brachytherapy in patients with prostate volumen 50 cm<sup>3</sup>. Dosimetric

- analysis of implant quality". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 46:1199, 2000.
12. MERRICK, G.S.; WALLNER, K.E.; BUTLER, W.M.: "Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland". *Journal of Urology*, Vol. 169: 1643, 2003.
  13. WALLNER, K.; LEE, H.; WASSERMAN, S. y cols.: "Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral resection of the prostate". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 565, 1997.
  - \*\*14. DAVIS, B.J.; PISANSKY, T.M.; WILSON, T.M. y cols.: "The radial distance of extra- prostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy". *Cancer*, 85: 2630, 1999.
  - \*15. NAG, S.; BEYER, D.; FRIEDLAND, J.; GRIMA, P. y cols.: "American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate Cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 44, No 4, pp.789, 1999.
  16. CARTER, H.B.; EPSTEIN, J.; PARTIN, A.W.: "Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with non-palpable disease". *Urology*, 53: 126, 1999.
  17. HEROLD, D.M.; HANLON, A.L.; MOVSA, B. y cols.: "Age-related prostate cancer metastases". *Urology*, 51: 985, 1998.
  18. MERRICK, G.S.; BUTLER, W.M.; LIEF, J.H. y cols.: "Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men 62 years of age". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50: 1253, 2001.
  - \*\*19. STONE, N.S.; STOCK, R.G.: "10-Year biochemical and local control following real-time I-125 prostate brachytherapy". *Journal of Urology*, 169, No. 4, supplement, 2003.
  - \*20. STOCK, R.G.; STOVE, M.N.; DEKLYNGOERT, J.K. y cols.: "Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma". *Cancer*, 77: 2386, 1996.
  21. STOCK, R.G.; STONE, M.N.; DEWYNGOERT, J.R.: "PSA findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate cancer". *Proceedings of the American Radium Society 78th Annual Meeting, Paris, France*, p58, 1995.
  22. BEYER, D.C.: "Impact of PSA failure on overall and cancer specific survival following permanent prostate brachytherapy". *Brachytherapy*, 2: 46, 2003.
  23. BEYER, D.C.; PRIESTLEY, J.B.: "Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37:559, 1997.
  24. BEYER, D.C.: "Permanent prostate brachytherapy the Arizona experience". *Radiotherapy and Oncology*, 55: 13, 2000.
  - \*\*25. BLASKO, J.C.; GRIMM, J.E.; SYLSVESTER, J.E. y cols.: "The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma". *Radiotherapy and Oncology*, 57: 273, 2000.
  - \*\*26. RAGDE, H.; GRADO, G.L.; NADIR, B.S.: "Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone". *Arch. Esp. Urol.*, 54, 7: 739, 2001.
  27. RAGDE, H. ; BLASKO, J.C. ; GRIMM, P.D. y cols.: "Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7 and 8 year follow-up". *Semin. Surg. Oncol.*, 13: 438, 1997.
  - \*28. RAGDE, H.; ELGAMAL, A.A.; SNOW, P.B. y cols.: "Ten-year disease free survival alter 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*, 83: 989, 1998.
  29. RAGDE, H.; KORB, L.: "Brachytherapy for clinically localized prostate cancer". *Seminars in Radiation Oncology*, 18: 45, 2000.
  30. PRESTIDGE, B.R.; HOAK, D.C.; GRIMM, P.D. y cols.: "Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer". *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 1035, 1997.
  - \*31. 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, 1999.
  32. GRADO, G.L.; LARSON, T.R.; BALCH, C.S. y cols.: "Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42: 289, 1998.
  33. POTTERS, L.; CHA, C.; OSHINSKY, G. Y cols.: "Risk profiles to predict PSA relapse free survival for patients undergoing permanent prostate brachytherapy". *Cancer J. Sei. Am.*, 5: 301, 1999.
  34. ZELEFSKY, M.J.; HOLLISTER, T.; RABEN, A. y cols.: "Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47: 1261, 2000.
  35. CRITZ, F.A.; WILLIAMS, W.H.; HOLLADAY, C.T, y cols.: "Post-treatment PSA 0.2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques". *Urology*, 54: 968, 1999.
  36. DATTOLI, M.; WALLNER, K.; SORACE, R. y cols.: "103Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35: 875, 1996.
  37. SHARKEY, J.; CHOVNICK, S.D.; BEHAR, R.J. y cols.: "Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients". *Urology*, 51: 796, 1998.
  - \*\*38. BATTERMANN, J.J.; BOON, T.A.; MOERLAND, M.A.: "Results of permanent prostate brachytherapy 13 years of experience at a single institution". *Radiotherapy and Oncology*, 71: 23, 2003.
  39. BATTERMANN, J.J.: "125I implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience". *Radiotherapy and Oncology*, 57: 269, 2000.
  40. ASH, D.V.: "Management of localized carcinoma of the prostate: brachytherapy revisited". *Clinical Oncology*, 9: 219, 1997.
  41. FREEDLAND, S.J.; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I. y cols.: "Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: pT2a versus pT2b". *Cancer*, 15, 100: 1646, 2004.
  42. KHAN, M.A.; HAN, M.; PARTIN, A.W. y cols.: "Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age". *Urology*, 62: 86, 2003.

43. HAN, M.; PARTIN, A.W.; ZAHURAK, M. y cols.: "Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer". *J. Urol.*, 169: 517, 2003.
44. HAN, M.; PARTIN, A.W.; POUND, C.R. y cols.: "Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience 806". *Urol. Clin. North Am.*, 28: 555, 2001.
45. HULL, G.W.; RABBANI, F.; ABBAS, F. y cols.: "Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients". *J. Urol.*, 167: 528, 2002.
46. ROEHL, K.A.; HAN, M.; RAMOS, C.G. y cols.: "Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results 50". *J. Urol.*, 172: 910, 2004.
47. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.: "5-Year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer". *Journal of Urology*, 152: 1837, 1994.
48. ZUDAIRE, J.J. ; MARTIN-MARQUINA, A. ; SANCHEZ, D. y cols.: « Prostatectomía radical en adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado. Factores influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica". *Actas Urol. Esp.*, 23: 333, 1999.
49. RIOJA SANZ, L.A.; LIEDANA, J.M.; RONCALES, A. y cols.: "Análisis de una serie de prostatectomías radicales". *Actas Urol. Esp.*, 21: 809, 1997.
50. TRUAN, D.; CARRETERO, P.; ALCOVER, J.: "Prostatectomía radical". Hospital Clinic Barcelona. Datos no publicados. 2004.
51. ALEXIANU, M.; WEISS, G.H.: "Radical prostatectomy versus brachytherapy for early-stage prostate cancer". *Journal Endourology*, 14: 325, 2000.
52. RAMOS, C.G.; CARVALHAL, G.F.; SMIH, D.S. y cols.: "Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and <sup>125</sup>Iodine brachytherapy for localized prostate cancer". *Journal of Urology*, 161: 1212, 1999.
53. POLASCIK, T.J.; POUND, C.R.; DEWEESE, T.L. y cols.: "Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis". *Urology*, 51: 884, 1998.
54. D'AMICO, A.; WHITTINGTON, R.; MALKOWICZ, B. y cols.: "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer". *JAMA*, 280: 969, 1998.
- \*\*55. KUPELIAN, P.A.; POTTERS, L.; KHUNTIA, D. y cols.: "Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72Gy, external beam radiotherapy 72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 58: 25, 2004.
56. POTTERS, L.; KLEIN, E.A.; KATTAN, M.W. y cols.: "Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation". *Radiother. Oncol.*, 71: 29, 2004.
57. STONE, N.N.: "Brachytherapy or radical prostatectomy: is there a preferred method for treating localized prostate cancer?". *BJU Int.*, 93: 5, 2004.
- \*58. BLASKO, J.C.; RADGE, H.; GRIMM, P.D.: "Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: Morbidity and complications". *Scand J. Urol. Nephrol. Suppl.*, 137: 113, 1991.
- \*\*59. WALSH, P.C.; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I.: "Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years". *Journal of Urology*, 152: 1831, 1994.
- \*\*60. CATALONA, W.J.: "Surgical management of prostate cancer. Contemporary results with anatomic radical prostatectomy". *Cancer*, 75: 1903, 1995.
61. CATALONA, W.J.; CARVALHAL, G.F.; MAGER, D.E. y cols.: "Potency, continence and complication rates in 1.870 consecutive radical retropubic prostatectomies". *Journal of Urology*, 162: 433, 1999.
62. VALDIVIA, P.; GONZALVO, A.; BLAS MARIN, M. y cols.: "Calidad de vida tras prostatectomía radical". *Actas Urol. Esp.*, 21: 903, 1997.
63. MARTIN-MARQUINA, A.; ZUDAIRE, J.J. ; SANCHEZ, D. y cols. : "Prostatectomía radical complicaciones quirúrgicas". *Actas Urol. Esp.*, 23: 5, 1999.
- \*64. ALCOCER, J.: "Papel de la cirugía y de la radioterapia en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de próstata no metastático. Efectos secundarios de la cirugía radical". Encuentros médicos. Barcelona. 1999.
65. BLASCO, J.C.; RADGE, H.; LUSE, R.W. y cols.: "Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer?". *Urol. Clin. North Am.*, 23: 633, 1996.
- \*66. STOCK, R.G.; STONE, M.N.; IANUZZIC.: "Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35: 267, 1996.
67. STONE, M.N.; RATNOW, E.R.; STOCK, R.G.: "Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation". *Techniques in Urology*, 6:123, 2000.
68. BATTERMANN, J.J.; VAN ES CA.: "The learning curve in prostate seed implantation". *Cancer/radiother.*, 4: 119, 2000.
69. AL-BOOZ, H.; ASH, D.V.; BOTTOMLEY, D.M. y cols.: *B.J.U. international*, 83: 53, 1999.
70. GELBLUM, D.Y.; POTTERS, L.; ASHLEY, R. y cols.: "Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 45: 59, 1999.
71. GELBLUM, D.Y.; POTTERS, L.: "Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 48: 119, 2000.
72. PRADA, P.J.: "Efectos agudos y crónicos de la braquiterapia. Curso Internacional sobre diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Manejo de la enfermedad órgano confinada, supervivencia y morbilidad". Comunicación personal. Madrid, Noviembre, 2004.
73. PRADA, P.J.; JUAN, G.; HEVIA, M. y cols.: "Técnica de planificación intraoperatoria en braquiterapia prostática con implantes permanentes de <sup>125</sup>I ó <sup>103</sup>Pd". *Arch. Esp. Urol.*, 55: 1217, 2002.
74. PRADA, P.J.: "Braquiterapia como tratamiento curativo en el cáncer de próstata". Encuentros Médicos. Madrid; 2004.
75. HUDSON, R.: "Brachytherapy treatments increasing among Medicare population." *Health Policy Brief of the American Urological Association, inc.*, 9:1, 1999.
76. LANGLEY, S.E.M.; LAING, R.: "Prostate brachytherapy has come of age: a review of technique and results". *B.J.U. international*, 89: 241, 2001.