

BRAQUITERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LA EVIDENCIA A DÍA DE HOY

Pedro J. Prada

Servicio de Oncología Radioterápica,
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Dirección:

Dr. Pedro.J. Prada

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Julian Claveria s/n Oviedo 33006 (Asturias)

Tlf.: 637533377

Fax: 985271539

e-mail: pprada@telecable.es

INTRODUCCIÓN

La evidencia publicada procedente tanto de estudios mono institucionales como de grupos cooperativos, ha confirmado que un aumento de la dosis de irradiación a nivel del tumor primario prostático se traduce en un aumento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia, en un beneficio en la supervivencia causa específica.

Este efecto "dosis respuesta" ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado evidente en los pacientes considerados de riesgo intermedio y alto (1,2,3,4,5,6,7,8), especialmente en los primeros, si bien es cierto que datos procedentes de diversos estudios (9,10) parecen confirmar también una mejora de la respuesta con el aumento de dosis en los tumores de bajo riesgo.

El hecho de que el adenocarcinoma de próstata se comporte como un tumor dosis dependiente, es decir, que a mayor dosis de irradiación administrada a la próstata, mayor control tumoral, ha marcado el desarrollo del tratamiento radiológico en este tipo de patología.

Por lo tanto la finalidad de los tratamientos con radioterapia, debe ser, conseguir dar altas dosis de irradiación de la forma más selectiva posible. La mejora de los resultados en los pacientes con cáncer de próstata localizado se consigue, aumentando la dosis de irradiación a nivel local, lo cual es posible gracias al avance tecnológico (11). La braquiterapia es la opción terapéutica que mejor puede conseguir dicho fin.

Los primeros intentos de tratamientos braquiterápicos a nivel prostático, consistieron en la introducción intrauretral del material radiactivo (Radium). El tratamiento era incómodo pero se comunicaron éxitos terapéuticos.

Un avance significativo se produjo en 1970 cuando especialistas de Nueva York implantaron semillas de I-125 dentro de la próstata a través de cirugía abierta abdominal. El problema que presentaba dicha técnica era la distribución inhomogénea de las semillas dentro de la próstata, lo cual se traducía en una irradiación no uniforme y por lo tanto en resultados mediocres.

Fue en 1980 cuando el Hans Holm de la Universidad de Copenhague utilizó la vía tras perineal eco dirigida por vía transrectal para la colocación de las semillas en el interior de la próstata.

El primer centro que incorporó la ecografía transrectal como vía de colocación de la semillas haciendo uso de de la rejilla-guía tras perineal fue Seattle en 1985 (John Blasco y Haakon Ragde).

La evolución y mejora de la braquiterapia lo largo de los últimos años ha conseguido una mejor distribución de la semillas intraprostáticas, lo cual permite administrar dosis muy altas y uniformes de irradiación a nivel tumoral, consiguiendo unos excelentes resultados terapéuticos.

La braquiterapia, ha ido ganando popularidad en nuestro País rápidamente a lo largo de los últimos años, ya sea como tratamiento único o asociado a irradiación externa. En la actualidad dichas tratamientos son aceptados como eficaces y seguros en el cáncer de próstata localizado (16, 17, 18, 19).

BRAQUITERAPIA CONCEPTOS BÁSICOS

¿Que es la Braquiterapia?

La braquiterapia es una forma inteligente de curar tumores con irradiación, al permitir la colocación del material radiactivo en el interior del órgano afecto del proceso tumoral y conseguir dos hechos fundamentales.

- *La administración de altas dosis de irradiación al proceso neoplásico.* Los tumores son dosis dependientes, es decir, cuanto mayor dosis de irradiación proporcionemos al tumor, mayores índices de curaciones obtendremos (3, 5, 11). La braquiterapia es el tratamiento radiológico que es capaz de proporcionar las mayores dosis posibles de irradiación a nivel tumoral de los disponibles en la actualidad.
- *Escasa o nula irradiación a los tejidos sanos de alrededor.* La braquiterapia es el tratamiento más selectivo (conformado) de los disponibles actualmente, lo cual significa que nos permite tratar adecuadamente el tumor prostático con altas dosis y no irradiar los tejidos sanos de alrededor (vejiga, recto, intestino).

Etimológicamente la palabra braquiterapia significa irradiación a corta distancia, ya que el prefijo Griego *braqui* significa "corto".

Ventajas del tratamiento de braquiterapia en el cáncer de próstata

La ventaja más importante, sin lugar a dudas, es el excelente índice de curaciones que proporciona. Debemos destacar también.

- Tratarse de un tratamiento ambulatorio, mínimamente invasivo que se lleva a cabo con raquianestesia.
- Alta a las 6-8 horas después de efectuado el tratamiento sin sonda urinaria.
- El paciente se incorpora a su vida habitual de forma inmediata.

¿Es eficaz el tratamiento de braquiterapia?

La braquiterapia moderna consigue excelentes resultados de control tumoral a largo plazo (15 años) como ponen de manifiesto los últimos estudios publicados (20-39) tanto por grupos Americanos como Europeos.

De hecho los pacientes catalogados de bajo riesgo (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason $<$ 7 y Estadio $<$ T2c) presentan un control bioquímico de 94%, siendo para los pacientes de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml o Gleason = 7 o Estadio T2c) del 88%. También revela los estudios a largo plazo en los pacientes que tienen un seguimiento mínimo de 7-8 años que el PSA termina situándose en cifras \leq 0,2 ng/ml.

Nuestros propios resultados analizados han puesto de manifiesto un control bioquímico de la enfermedad del 91 % (38).

También existen trabajos recientes que comparan los resultados de cirugía, irradiación externa y braquiterapia. Para el mismo estadio clínico el índice de control bioquímico de la enfermedad es el mismo (40-47).

¿Quién es el candidato ideal para braquiterapia?

El candidato idóneo para braquiterapia es el mismo que para cirugía. Es decir, aquel que presente un PSA \leq 10 ng/ml, Gleason $<$ 7 y Estadio $<$ T2c y no tiene clínica urinaria severa (pacientes con un score \leq 19 de la AUA Symptom Store Sheet y una flujometría \geq 15 de Qmax.). Los pacientes con otras características en cuanto a clínica urinaria se refieren, deberían evaluarse individualmente con pruebas adicionales (estudios urodinámicos, cistoscopia, reevaluación tras instauración de tratamiento médico alfabloqueante y/o tratamiento hormonal) antes de hacer la indicación definitiva de tratamiento braquiterápico. Los casos con sintomatología predominantemente obstructiva que precisen de RTU es preferible realizarla antes del tratamiento braquiterápico y no después del mismo.

Debemos hacer aquí mención también a los pacientes con otras situaciones diferentes, como son los casos que se mencionan a continuación (48,49).

- *Pacientes con Gleason score $>$ 6 ó PSA $>$ 10 ng/ml.* los pacientes considerados de intermedio y alto riesgo también puede ser candidatos a un implante único de braquiterapia como tratamiento monoterápico, siempre y cuando

- valorando otras circunstancias (exploración clínica normal, ecografía transrectal sin evidencia de enfermedad fuera de la próstata, escaso porcentaje y número de cilindros positivos en la biopsia) concluyamos que la enfermedad esta confinada al interior prostático ya que en esos casos el implante es igualmente válido y efectivo.
- *Pacientes con enfermedad afectando a cápsula y/o tejido graso periprostático.* La enfermedad extraprostática focal o mínima puede ser abarcada perfectamente con braquiterapia, realizando un implante de semillas periférico, ya que con ese sistema se consigue tratar la próstata más un margen periprostático de aproximadamente cinco milímetros o bien utilizando mayor número de semillas incluso colocadas extra prostáticamente en la zona de sospecha de la afectación tumoral extra capsular. El problema que siguen planteando estos enfermos es la inseguridad de que no tengan enfermedades en el momento del diagnóstico a otro nivel, ya sea ganglionar u óseo, ya que si eso fuera así no tendría sentido realizar braquiterapia a nivel local.
- *Pacientes con afectación de vesículas seminales.* Si la invasión tumoral se limita a una pequeña zona central cercana a la base prostática, cabría la posibilidad de cubrir dicha zona con braquiterapia, si la afectación es mayor, deberían asociarse irradiación externa.
- *Pacientes con enfermedad inflamatoria crónica.* La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas intestinales que presentan una contraindicación relativa para realizar tratamientos con irradiación externa, sin embargo hay autores que han señalado la ausencia de mayor morbilidad si estos pacientes se someten a braquiterapia. Creemos que eso es posible con técnicas de implante en tiempo real (cálculo dinámico de dosis) que permitan controlar con precisión las dosis a administrar a las estructuras no tumorales además de utilizar técnicas de protección rectal (12-14).
- *Obesidad.* Así como ciertos grados de obesidad pueden presentar problemas tanto para la práctica de próstatectomía radical como para la irradiación externa, estos pacientes no presentan una problemática mayor que los pacientes no obesos para la realización de braquiterapia (15).
- *Pacientes de riesgo intermedio (PSA=10.1-20 ó Gleason=7 ó Estadio= T2b-c) y alto (PSA> 20 ó Gleason>7 ó Estadio > T2c ó dos criterios de riesgo intermedio).*

Recibirán tratamiento con una combinación de irradiación externa asociada a braquiterapia.

¿Es la edad un factor de selección de pacientes?

Con respecto a los pacientes añosos, podemos afirmar que todos los enfermos con una expectativa de vida mayor a 5 años, tienen indicación de tratamiento braquiterápico como tratamiento curativo del cáncer próstata.

Con respecto a los pacientes jóvenes con una expectativa de vida mayor a 20 años no debemos dudar en sentar la indicación de tratamiento braquiterápico. En la actualidad disponemos de información de pacientes tratados con un seguimiento de más de 20 años (50,51).

¿Hay indicación de braquiterapia en pacientes con antecedentes de RTU previa?

Aunque en el pasado hay referencias bibliográficas de porcentajes no despreciable de incontinencias tras el implante en pacientes con RTU previas, estas parecen estar relacionadas con altas dosis de irradiación a nivel del defecto quirúrgico (52,53).

En la actualidad los pacientes con RTU previas puede ser implantados sin mayores complicaciones que pacientes sin cirugías previas, siempre y cuando se respeten una serie de normas.

- Realizar un implante periférico para disminuir las dosis de irradiación a nivel uretral.
- Evitar que la zona del defecto quirúrgico reciba dosis superiores en un 20% a las dosis de referencia prescritas.
- Debe de existir tejido suficiente para realizar un implante correcto (1cm en la zona de menor espesor de tejido prostático).
- Que trascurra un tiempo mínimo entre la realización de la RTU y la braquiterapia (mínimo de 12 semanas).

¿Que posibilidades de braquiterapia existe en volúmenes prostáticos grandes?

Próstatas de gran volumen son igualmente implantables si el aumento del volumen prostático no esta asociado a un síndrome obstructivo que comprometa la diuresis. Pero es necesario saber que para realizar un implante de braquiterapia en próstatas de volúmenes considerables (>60 cc) es obligatorio seguir una técnica de implante intraoperatorio que nos permita colocar al paciente en una posición de litotomía forzada para evitar el arco óseo púbico (54,55). Otra opción válida sería instaurar tratamiento hormonal (análogo de la LH-RH más antiandrógeno periférico) para disminuir el volumen y hacerlo accesible al implante.

BRAQUITERAPIA. SISTEMÁTICA DE IMPLANTE

¿Existen diferentes formas de realizar un implante de braquiterapia?

Todo parece indicar y nuestra propia experiencia nos inclina a pensar, que la técnica de braquiterapia por cálculo dinámico de dosis en tiempo real puede mejorar la cobertura prostática por las isodosis ideales. Además esta técnica permite realizar todo el proceso (incluida la postplanificación intraoperatoria) en el mismo acto quirúrgico, lo cual permite realizar correcciones intraoperatorias de zonas sobre o infradosificadas (55,56).

Evolución inmediata tras el implante

La escasa agresividad de la intervención permite que todos los pacientes sean dados de alta a las 6-8 horas tras el implante, incorporándose a su vida habitual. En nuestra serie que supera los 2000 implantes realizados, no habido complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio inmediato.

Hay que recordar que debido a las escasas dosis de irradiación que genera el implante a nivel de la superficie del cuerpo, es posible permitir a los pacientes tener una relación social normal (38, 57).

EFFECTOS TRAS EL IMPLANTE

Los pacientes tras la realización de un implante prostático pueden presentar alteraciones a nivel urinario, rectal o de la función sexual que describiremos a continuación. También haremos mención a la evolución que sigue el PSA a lo largo de los años tras el tratamiento braquiterápico.

Alteraciones urinarias

Un tercio de los pacientes no va a presentar clínica tras el tratamiento o esta va a ser mínima. Los otros dos tercios presentarán clínica caracterizada fundamentalmente por urgencia urinaria, aumento de la frecuencia y disminución del calibre miccional, el pico de dicha clínica sucederá entre la segunda y sexta semana después de la intervención. Sólo un tercio de los pacientes que presentan clínica precisarán medicación de forma pautada. La sintomatología mencionada se autolimita en el tiempo. Es recomendable durante la fase aguda evitar las comidas y bebidas irritantes para la vejiga, evitar la constipación, recomendar las duchas de agua caliente antes de irse a dormir momento en el que la sintomatología urinaria se suele intensificar así como utilizar medicación alfabloqueante y antiinflamatoria (38,58-61).

La retención urinaria después de tratamiento en nuestra casuística se presentó en el 2% de los casos y fundamentalmente ocurrió en pacientes con síndrome obstructivo previo o pacientes con volúmenes prostáticos > 60 cc (38). El problema se solucionó con la colocación de una sonda urinaria durante unas semanas, estando en la actualidad todos los pacientes libres de sonda y orinando con normalidad. En las series publicadas el índice de retenciones oscila entre 2-15% (26, 34).

La incontinencia tras el implante es extraordinariamente rara en paciente previamente continentes. Todo paciente sometido a braquiterapia que precise de resección transuretral tras el implante esta debería resecar el menor tejido posible y sería preferible realizando una cervicoprostatectomía, si con ella se consigue solucionar el problema (26,34, 38). Es conveniente consultar previamente a todo acto quirúrgico que se lleve a cabo a nivel pélvico en pacientes con antecedentes de braquiterapia con el especialista que la efectuó, de cara a evitar problemas posteriores.

La hipertrofia prostática benigna tras el implante se suele reducir con el paso del tiempo y no se han detectado crecimiento prostático posterior aunque no siempre la clínica derivada del proceso mencionado desaparece.

Un pequeño grupo de pacientes pueden presentar escozor y aumento de la frecuencia urinaria entre uno y tres años después de realizada la braquiterapia, probablemente en relación con una leve estenosis secundaria a cicatrización a nivel uretral que se solucionan con la realización de una cistoscopia o con el paso de una sonda urinaria de un calibre apropiado.

Alteraciones digestivas

Aunque la zona del recto que recibe irradiación es muy pequeña (2-3 cm), algunos pacientes presentan alteraciones del hábito intestinal tras el implante caracterizadas por aumento del número de deposiciones que desaparecen en poco tiempo.

Hasta un 15% de los pacientes tratados pueden presentar pequeñas rectorragias sin traducción clínica que suelen responder a tratamientos locales (26, 34, 38, 62-66).

Lo realmente importante en estos pacientes que presentan clínica local rectal radica en la obligación de insistir que se eviten maniobras agresivas a nivel del recto (cauterizaciones, biopsias) ya que dichas maniobras tienen grandes riesgos de inducir úlceras rectales y fístulas de muy difícil resolución.

Hemos desarrollado una técnica de protección rectal transperineal, con excelentes resultados que podría llevar a cero el porcentaje de complicaciones rectales.

Alteraciones de la función sexual

Después de un tratamiento de braquiterapia, la mayoría de los pacientes observan una disminución del volumen de eyaculación, en un porcentaje pequeño de pacientes no existe disminución de dicho volumen y sólo un 5% pueden presentar orgasmo sin eyaculación. Algunos pacientes durante un tiempo pueden referir disconfort durante la eyaculación, dicha alteración desaparece en todos los casos con la pérdida de actividad del implante.

La braquiterapia prostática de baja tasa, es el tratamiento curativo del cáncer de próstata que en mayor porcentaje de pacientes preserva la función eréctil. El 90% de los pacientes conservan dicha función al año de efectuado el tratamiento (34, 38, 46, 66).

Evolución del PSA tras braquiterapia

Es cierto que el seguimiento bioquímico de los pacientes a los que se les ha realizado braquiterapia es más complejo que el de los pacientes sometidos a cirugía, pero también es cierto que en la actualidad debido al largo seguimiento que presentan las series de pacientes tratados con implante intersticial, existen una serie de criterios asentados que nos ayudan en el seguimiento de estos pacientes y que mencionaremos a continuación.

- El primer PSA debe realizarse a los 3-4 meses tras la braquiterapia, no tiene sentido realizarlo antes, ya que la irritación prostática causada por el actuar quirúrgico puede producir un aumento transitorio del marcador que no tiene ninguna significación. Los controles posteriores se deben realizar también cada 3-4 meses durante el primer año, cada 6 meses a partir del segundo año y uno al año a partir del quinto año.
- El nadir (valor más bajo alcanzado de PSA) puede tardar en alcanzarse dos años.
- El factor más importante para cada paciente individualmente es que el PSA haya alcanzado su valor menor (nadir), que es diferente para cada individuo, y que dicho valor no experimente aumentos posteriores.
- Los estudios a largo plazo han demostrado que cuando el nadir de PSA se sitúa por debajo de 1 ng/ml, el paciente tiene más del 90% de posibilidades de estar libre de su tumor a los diez años después del implante.
- El resultado del PSA puede variar en función de laboratorio que lo realiza.
- Las relaciones sexuales previas a una extracción de PSA pueden dar cifras más elevadas que las reales, por ese motivo en muchos casos se aconseja no tener relaciones dos días antes de realizar la extracción de sangre.
- No hay una cifra absoluta de PSA que marque la frontera entre la curación y no curación. El valor de PSA que indica que el paciente está libre de tumor puede ser diferente para cada persona y como comentamos anteriormente lo más importante es que una vez alcanzado la cifra más baja a la que denominamos nadir no se produzcan aumentos consecutivos del mismo.
- Hay que tener en cuenta también que entre un 24-40% de los pacientes a los que se les realiza una braquiterapia, experimentan un pico de PSA (bounce) entre el año y los cinco años tras el tratamiento, estos picos además pueden repetirse a los pocos meses o incluso varios años.

- después de haber aparecido el primer pico. Este fenómeno se ve más frecuentemente en gente joven y también son mayores (pueden superar los 10 ng/ml) y se relacionan con células que mueren tardíamente y liberan su PSA, con fenómenos inflamatorios o con infecciones larvadas. Dicho fenómeno no tiene ninguna significación ni trascendencia y la única actitud que hay que tomar es la de repetir el PSA en tres meses, excepto en el caso que se sospechen fenómenos inflamatorios o infecciosos, que debería instaurarse la medicación oportuna.

En la actualidad existen unos criterios claros de sospecha de recidiva local marcados por PHOENIX (55cita). Hemos de tener en cuenta que la sospecha de recidiva local por fallo bioquímico, no se tienen la fuerza suficiente como para plantear un tratamiento de rescate local, sin previa confirmación histológica de recaída tumoral.

- Las determinaciones deberían realizarse en el mismo laboratorio y el paciente debería evitar relaciones sexuales dos días antes del realizar la determinación del marcador.

QUE HACER ANTE UNA RECAIDA LOCAL A BRAQUITERAPIA

El rescate a una recaída local histológicamente constatada de un tratamiento de braquiterapia previó con intención curativa, es posible a través de varias modalidades terapéuticas, si bien es cierto que todos los posibles tratamientos pueden presentar un importante índice de complicaciones, por lo tanto deben llevarse a cabo por especialistas con una amplia experiencia. Ante una circunstancia de esta índole es especialmente importante evaluar individualmente el caso, de cara a hacer la indicación de tratamiento en el paciente que realmente se vaya a beneficiar del tratamiento. Las posibilidades de rescate son las que a continuación se enumeran (58-71).

- Braquiterapia de alta tasa de dosis
- Reimplante de baja tasa de dosis
- Prostatectomía radical
- Radioterapia externa conformada IMRT
- Crioterapia
- Tratamiento hormonal

QUE SE DEBE EXIGIR AL ESPECIALISTA QUE PRACTICA BRAQUITERAPIA

La braquiterapia es una técnica meticulosa que debe cumplir con un importante número de requisitos para obtener los resultados adecuado, bajo ese punto de vista, al especialista que la realiza se le debe de pedir, para asegurar el éxito de la misma (72, 73).

- Que sea una intervención habitual de su práctica diaria
- Que se realice un mínimo de intervenciones mensuales
- Que tenga recogidos los resultados de control de la enfermedad y complicaciones y que a su vez sean semejantes a las publicadas en la literatura
- Que participe en estudios multicéntricos
- Que domine al ser posible todas las diferentes maneras de realizar un implante (diferentes técnicas)

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez CA, Pilepich MV, Zaunuska F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12:523-531.
2. Hanks GE, Martz JH, Diamond IJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988;15:1299-1305.
3. Pollack A, Zagars G, Smith LG, et al. Preliminary Results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer: *J Clin Oncol* 2000;23:3904-3911.
4. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment five years outcomes, treatment optimization. and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 501-510.
5. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, et al. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832.
6. P.J. Prada, A. Alonso, Canteli M y cols. Resultados del tratamiento con radioterapia externa en el cáncer de próstata. *Arch. Esp. de Urol.* 51, 9: 890-896, 1998.
7. Zelefsky MJ, Funs Z, Hunt M, Lee HJ, Lombarda D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(3):876-81.
8. Zelefsky MJ, Leibel S, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
9. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30(5):596-615.
10. Kupelian PA, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski T, Pisansky T, Sandler H, Shipley W. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57 (2 Suppl):S271-S272.
11. P.J. Prada, Canteli M, Alonso R y cols. Resultados de la braquiterapia en el Cáncer de próstata. *Arch. Esp. de Urol.* 52, 1: 32-39, 1999.
12. Prada PJ, Fernandez J et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. *Int J Oncol Biol Phys* 2007, 69 (1):95-102.

13. Prada PJ, Juan G, Fernandez J et al. Conformal prostate brachytherapy guided by real-time dynamic dose calculation in permanent I-125 implants: Technical description and preliminary experience. *Sección Internacional Arch. Esp. Urol.* 59 (9): 933-940, 2006.
14. Grann, A. and Wallner, K: Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:135.
15. Merrick, G. S., Butler, W. M., Wallner, K E., Galbreath, R. W., Anderson, R. L. et al: Permanent prostate brachytherapy- induced morbidity in patients with grade II and III obesity. *Urology* 2002; 60:104.
16. Mettlin CJ, Murphy GP, McDonald CJ, Menck HR. The Nacional cancer data base report on increase use of brachytherapy for the treatment of patients with prostate carcinoma in USA. *Cancer* 1999; 86:1877-1882.
17. Lee RW, Moughan J, Owen J, Zelefski MJ. The 1999 Patterns of care Study of radiotherapy in localized prostatic carcinoma. A comprehensive survey of prostate brachytherapy in United States. *Cancer* 2003; 98 (9):1987-1994.
18. Ash D, Flynn A, Battermann J, Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recomendations on permanent seed implantation for localizad prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2000, 57:315-321.
19. Hudson, R.: "Brachytherapy treatments increasing among Medicare population." Health Policy Brief of the American Urological Association, inc., 9:1, 1999.
20. Battermann JJ, Boon TA, Moerland A. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71:23-28.
21. R Merrick, G. S., Butler, W. M., Lief, J. H. and Galbreath, R. W.: Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men < or = 62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1253.
22. Stone NS, Stock RG. 10-Year biochemical and local control following real-time I-125 prostate brachytherapy. *Journal of Urology.* 2003; 169, No. 4, supplement.
23. Stock RG, Stove MN, Deklyngoert JK, et al. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2386-2392.
24. Stock RG, Stone MN, Dewyngoert JR. 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, 1995,*p58.
25. Beyer DC. Impact of PSA failure on overall and cancer specific survival following permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003; 2 (1):46-47.
26. Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following ¹²⁵I prostate implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37:559-563.

27. Beyer DC. Permanent prostate brachytherapy the Arizona experience. *Radiotherapy and Oncology*. 2000; 55(1):13-14.
28. Blasko JC, Grimm JE, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2000; 57:273-278.
29. Ragde H, Grado GL, Nadir BS. 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* 2001; 54, 7 (739-747).
30. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD et al. Brachytherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Results at 7 and 8 Year Follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997; 13:438-443.
31. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83:989-1001.
32. Ragde H, Korb L. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2000; 18:45-51.
33. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997; 37:1035-1041.
34. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 14:449-453.
35. Grado GL, Larson TR, Balch CS, et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:289-298.
36. Zelefsky, M. J., Hollister, T., Raben, A., Matthews, S. and Wallner, K. E.: 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* 2000; 47: 1261.
37. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Long-term Multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with permanent brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 33.
38. Prada PJ, Hevia M, Juan G, y cols. Braquiterapia de baja tasa (I-125) en el cáncer de próstata localizado. Resultados preliminares a 5 años. *Arch. Esp. Urol.* 58 (3): 213-226, 2005.
39. Ash DV. Management of localized carcinoma of the prostate: brachytherapy revisited. *Clinical Oncology* 1997; 9:219-221.
40. Ramos CG, Carvalhal GF, Smih DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and ¹²⁵Iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *Journal of Urology* 1999; 161:1212-1215.

41. Polascik TJ, Pound CR, Deweese TL, Walsh PC. 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* 1998; 51:884-890.
42. D'amico A, Whittington R, Malkowicz B, et al.. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
43. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72Gy, external beam radiotherapy >or = 72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(1):25-33.
44. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004; 71(1):29-33.
45. Stone NN. Brachytherapy or radical prostatectomy: is there a preferred method for treating localized prostate cancer?. *BJU Int.* 2004; 93 (1): 5.
46. Blasko J C, Radge H, Luse RW, Sylvester JE. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer?. *Urol Clin North Am* 1996; 23:633-649.
47. Merrick G S, Wallner K E, Butler W M. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *Journal of Urology.* 2003, Vol. 169, 1643-1652.
48. Davis, B. J., Pisansky, T. M., Wilson, T. M., Rothenberg, H. J., Pacelli, A., Hillman, D. W. et al. The radial distance of extra- prostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 1999; 85: 2630.
49. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grima P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999, Vol. 44, No 4, pp.789-799.
50. Carter, H. B., Epstein, J. I. and Partin, A. W.: Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999; 53: 126.
51. Herold, D. M., Hanlon, A. L., MovsaB, B. and Hanks, G. E.: Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998; 51: 985.
52. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral resection of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:565-569.
53. Stone NN, Ratnow ER, Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Techniques in Urology* . 2000; 6 (2):123-127.

54. Stone MN, Stock RG. Prostate Brachytherapy in patients with prostate volumen ≥ 50 cm³. Dosimetric analysis of implant quality. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 46:1199-1204.
55. Prada PJ, Juan G, Hevia M, Abascal JM, Abascal R. Tecnica de planificacion intraoperatoria en braquiterapia prostatica con implantes permanentes de ¹²⁵I o ¹⁰³Pd. *Arch. Esp. Urol.* 2002; 55:1217-1224.
56. Subir N, Lay P, Ciezki, Robert Cormack, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanente prostate brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society. *Int. J. Radiation Oncol y Biol. Phys* 2001;51:1422-1430.
57. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal ¹²⁵I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 28:985-990.
58. Blasko J C, Radge H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: Morbidity and complications. *Scand J Urol Mephrol suppl* 1991;137: 113.
59. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17:517-522.
60. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et als. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45 (1):59-67.
61. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998;160:1379-1382.
62. Daphna Y, Gelblum, Louis Potters. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48 (1):119-124.
63. Merrick GS, Butler WM, Dorsey MS, et al. Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43 (5):1021-1027.
64. Kenneth Hu, Kent Wallner. Clinical course of rectal bleening following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41 (2):263-265.
65. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2000; 48 (1): 119-124.
66. Stock RG, Stone MN, Ianuzzic. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35:267-272.
67. Deborah A. Kuban, Larry B. Levy, Louis Potters, David C. Beyer, John C. Blasko, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 65:1487-1493.
68. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.
69. Grado GL. Benefits of brachytherapy as salvage treatment for radiorecurrent localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54:204-207.

70. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999;54:880-883.
71. D'Amico AV. Analysis of the clinical utility of the use of salvage brachytherapy in patients who have a rising PSA after definitive external beam radiation therapy. *Urology* 1999; 54:201-203.
72. Battermann JJ, Van Es CA. The learning curve in prostate seed implantation. *Cancer/radiother* 2000; 4 (1):119-122.
73. Langley SEM, Laing R. Prostate brachytherapy has come of age: a review of technique and results. *B.J.U. international*. 2001, 89:241-24.