

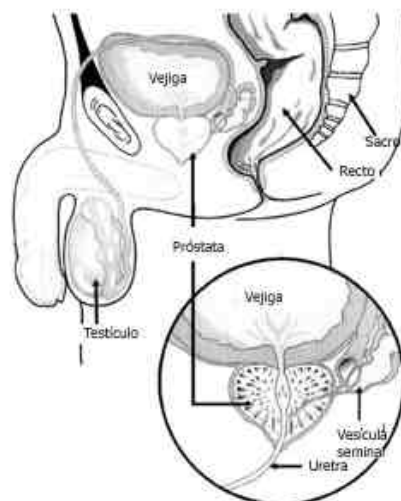
LA BRAQUITERAPIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON SEMILLAS DE YODO-125 O PALADIO-103. UNA ALTERNATIVA A LA CIRUGÍA.

Introducción.

El carcinoma de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre. Según datos de la Asociación Española de Urología (AEU), un millón y medio de españoles, con edades comprendidas entre 50 y 75 años, tienen riesgo de padecer un cáncer de próstata.

Hace 15 años, solo el 20% de los carcinomas de próstata se diagnosticaban cuando el tumor estaba localizado en la glándula (potencialmente curable). El 80% restante tenían invasión regional o metástasis.

Gracias a campañas informativas, que aumentan el número de varones que acuden al especialista para revisiones rutinarias, por estar en edad de riesgo o por tener modificaciones en el ritmo o en el flujo urinario, esas cifras se han invertido. En la actualidad, el 74% de los carcinomas de próstata se diagnostican cuando no tienen metástasis y pueden tratarse con intención curativa, con cirugía, con radioterapia o con la combinación de ambas. La cirugía radical de próstata, en tumores limitados a la glándula, puede curar al 85% de los pacientes, pero, a pesar de las excelentes técnicas quirúrgicas, tiene unas complicaciones que, principalmente, son: incontinencia urinaria y disfunción eréctil. Estas complicaciones cobran más valor, al diagnosticarse y operarse el carcinoma de próstata a pacientes cada vez más jóvenes y con esperanza de vida de 15 o más años, ya que suponen un deterioro importante de su calidad de vida.



Braquiterapia.

La braquiterapia del cáncer de próstata con semillas radiactivas, es una alternativa conservadora para tratar estos tumores cuando están limitados a la glándula. Etimológicamente, braqui significa “cerca de”. Por tanto, se trata de una forma de radioterapia, en la que las fuentes radiactivas se introducen en la próstata y se dejan permanentemente. Su objetivo es doble: por una parte, administrar una dosis irradiación a la próstata de 145 grays (Gy), suficiente para anular el crecimiento tumoral y por otra, que la dosis que reciben la uretra y los órganos periprostáticos sea lo más baja posible, limitando o disminuyendo las complicaciones post-quirúrgicas.

La braquiterapia de próstata tiene una larga historia. Primero fueron Pasteau y Degrais quienes describieron en 1914 una técnica para insertar radium a través de un catéter. Aunque el control local de la enfermedad fuera bueno, el número e intensidad de las complicaciones derivadas de la intervención aconsejó abandonar esta técnica.

Hasta 1972 se publican varias técnicas de braquiterapia que trataban de mejorar sus resultados. En este año, Whitmore y col. describen la implantación de semillas de ^{125}I directamente en la próstata con cirugía abierta. Los resultados seguían siendo poco satisfactorios y con numerosas complicaciones.

Durante los años 80 los avances de la tomografía axial computarizada (TAC) y, sobre todo, de la ecografía transrectal (ETR), hicieron posible que la distribución de las semillas, colocadas no quirúrgicamente, sino por medio de punciones con agujas dirigidas, fuera más uniforme. En 1983, en Dinamarca, Holm y cols. publicaron la primera implantación de semillas por vía transperineal. Haakon Radge llevó esta técnica a Estados Unidos e hizo su primer tratamiento en el Hospital Northwest de Seattle en 1985. Además de este, son muchos los hospitales norteamericanos en los que se practica la braquiterapia para el tratamiento del cáncer de próstata. Entre otros, pueden mencionarse, por su importancia y experiencia:

The Prostate Institute & Swedish Medical. Seattle. Washington
 Mount Sinai Medical Center. New York
 M.D. Anderson Cancer Center. Houston. Texas
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York
 Johns Hopkins Medical Institutions. Baltimore. Maryland
 Thomas Jefferson University Hospital. Philadelphia. Pensilvania
 University of California. Los Angeles. California
 Washington University School of Medicine. St. Louis. Missouri
 University of Arkansas for Medical Sciences. Arkansas
 Moffit Cancer Center. Tampa. Florida
 George Washington University Medical Center. Washington, DC.
 University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA.
 Schiffler Oncology Center, Wheeling Hospital, West Virginia
 Harvard Medical School, Boston

En Europa, después de las primeras experiencias de Holm en Dinamarca, en el Herlev Hospital de Copenhagen, también se utiliza la braquiterapia en muchos hospitales, entre ellos:

Cookridge Hospital. Leeds. Gran Bretaña
 Université de Lovaine, Ecole de Médecine. Bruselas. Bélgica
 Middelheimhospital, Lindendreef. Antwerp. Bélgica
 Centre Paoli-Calmette. Marsella. Francia
 Institute Curie. Paris. Francia
 Hopital Edouard Herriot. Lyon. Francia
 Nederlanskanker Instituut. Amsterdam. Holanda
 Deutsches Krebsforschungszentrum. Heidelberg. Alemania
 Klinik und Poliklinik fur Urologie. Universitat de Bonn. Alemania
 Universitatsklinikum Benjamin Franklin, Freien Universitat. Berlin. Alemania
 Universidad de Innsbruck. Austria
 Sahlgrenska University Hospital. Goteborg University. Goteborg. Suecia
 Department of Oncology, University of Uppsala Hospital. Uppsala. Suecia
 Karolinska Institute and Stockholm University, Suecia

España se incorporó en 1999 con tres centros, en los que se seguía básicamente el protocolo del Northwest Hospital de Seattle. En el Hospital Central de Asturias se hizo la primera implantación en el mes de Mayo, le siguió el Instituto Oncológico de San Sebastián en Junio y en el mes de Diciembre CETIR Grup Mèdic de Barcelona en su Unitat Sagrat Cor, ubicada en el Hospital de este nombre.

En 2004, son 18 los centros u hospitales en los que se realiza la braquiterapia de próstata, lo que indica su aceptación, por parte de profesionales y pacientes, como una de las opciones para el tratamiento del carcinoma de próstata localizado.

Tomando como fuentes de información Biomedical Business International Newsletter, American Cancer Society y Godsey & Associates, en EEUU, en 1995, se trataron con braquiterapia 6.000 pacientes, el 4% de los carcinomas de próstata localizados. Las previsiones para el año 2000, de 40.000 tratamientos, fueron ampliamente sobrepasadas y para el 2005 son de 110.000, que suponen el 36% de los nuevos casos diagnosticados en fase de localización intraprostática y que probablemente sean también superadas.

Esta aceptación tiene dos motivos principales: los buenos resultados obtenidos durante estos casi 20 años y el desarrollo de la ecografía transrectal y de los programas de dosimetría, que mejoran la técnica de implantación de las semillas radiactivas y la distribución de la dosis de irradiación, lo que, sin duda, lleva a mejores resultados con menos complicaciones. A esto se añade, una hospitalización de solo 24 horas, una rápida recuperación del paciente y mínima morbilidad urinaria, inmediata y tardía, secundaria a la intervención.

Fuentes radiactivas.

Se utilizan los isótopos radiactivos Yodo -125 (^{125}I) o Paladio-103 (^{103}Pd) en forma de semillas recubiertas de Titanio, cuyas características principales se resumen en la tabla siguiente:

	T 1/2 Días	Energía KeV	Actividad Semilla mCi	Tamaño Semilla mm	Dosis media Gy
I-125	59.4	27.4	0.3 – 0.6	4.5	145
Pd-103	17	21	1 – 1.4	4.5	120

Se recomienda utilizar ^{125}I en tumores con células bien o moderadamente diferenciadas, de crecimiento lento y el ^{103}Pd en tumores mal diferenciados, de crecimiento más rápido, ya que este radisótopo libera su energía en menos días.

La baja energía del ^{125}I y del ^{103}Pd , hacen innecesarias medidas de radioprotección especiales para el paciente y sus acompañantes habituales y para el personal médico y de enfermería. Las excretas, ropas y utensilios no están contaminados, **no son radiactivos**. Solamente se recomienda que, durante los 2 primeros meses, si se ha de estar junto al paciente 3 o más horas, se haga manteniendo una distancia de 1.5 a 2 metros. Si se hace así no hay límite de tiempo para esa permanencia.

Selección de pacientes.

Ya se ha mencionado que la braquiterapia está indicada en tumores limitados a la próstata. No hay exploraciones clínicas o por imagen que permitan saberlo al 100%. Pero, según Partin, el estadio del tumor, el grado histológico (combinado de Gleason) y la cifra de Antígeno Prostático Específico (PSA), junto con el volumen prostático y la localización del tumor, son los principales factores clínicos pronósticos de extensión extraprostática de la enfermedad. Su combinación permite hacer una clasificación de dicho riesgo, en tres grupos, con probabilidades de certeza del 95% en el primero de ellos:

	Estadio	Gleason	PSA	Volumen
Bajo riesgo	T1–T2a	? 6	< 10	< 60 cc
Riesgo moderado	T2b	7	10 – 15	> 60 cc
Alto riesgo	T3	? 8	>15	

La braquiterapia puede utilizarse como único tratamiento en el grupo de bajo riesgo, quedando excluidos los pacientes con antecedentes de altas dosis de irradiación en pelvis, con obstrucción uretral severa o con resección prostática transuretral previa.

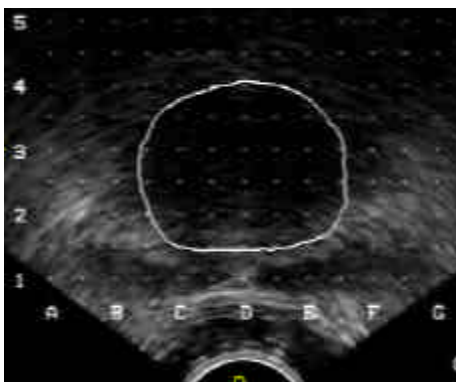
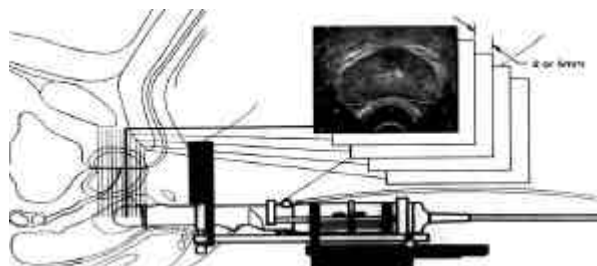
En el grupo de riesgo moderado puede utilizarse la braquiterapia, pero individualizando cada caso, informando, si cabe más, al paciente sobre los riesgos de recidiva, precedida de tratamiento hormonal durante 3 meses si es necesario disminuir el volumen prostático y combinada con radioterapia externa, si bien en este último punto no existe un consenso.

No hay límite por la edad del paciente, pero se recomienda a personas con esperanza de vida de 10 o más años.

Procedimiento y técnica de la braquiterapia.

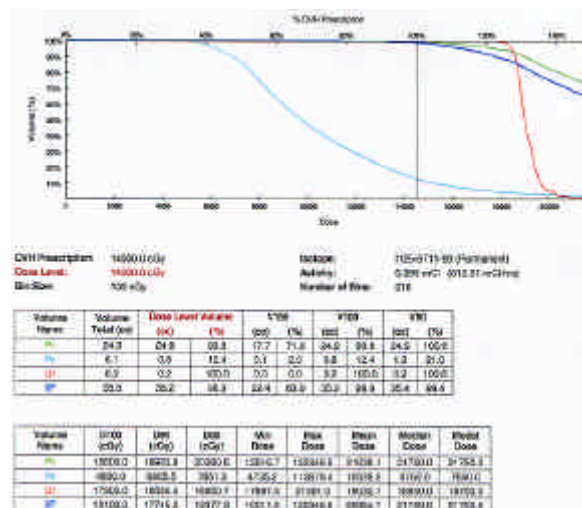
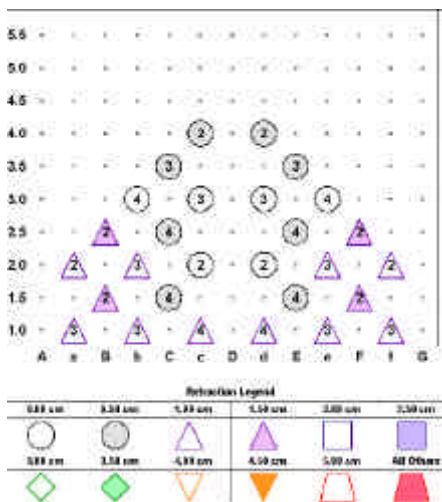
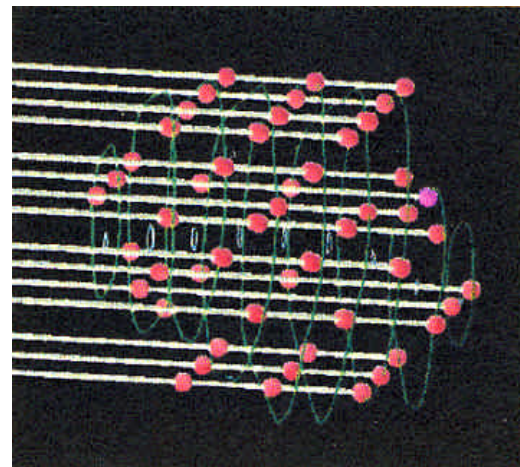
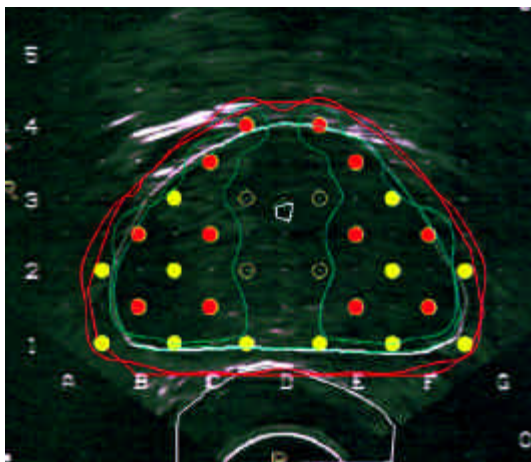
1. Volumetría de la próstata mediante ecografía transrectal.

La sonda ecográfica se coloca sobre un soporte especial calibrado y se introduce por el recto hasta visualizar la base de la próstata. El soporte permite ir retirando a intervalos de 5 mm. En cada uno de ellos se obtiene la imagen de un corte transversal de la próstata y se dibuja su perímetro. El ecógrafo, dotado de un software específico, calcula automáticamente los volúmenes parciales, dando por sumación, el volumen total de la glándula.



2. Dosimetría.

Las imágenes ecográficas de la próstata obtenidas con la volumetría, se trasladan a un programa informático elaborado para cálculos dosimétricos, que nos da el número de semillas necesarias y su actividad y genera un mapa tridimensional de la distribución espacial de las semillas, para irradiar ese volumen prostático con la dosis prevista. Para optimizar la dosis en próstata y minimizar la que recibirán uretra, recto y vejiga, el programa permite modificar la disposición y actividad de las semillas.



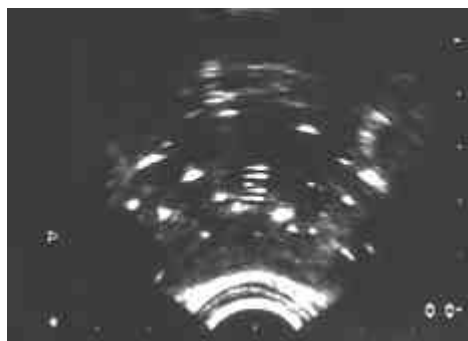
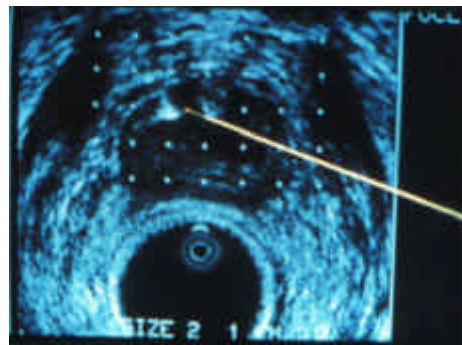
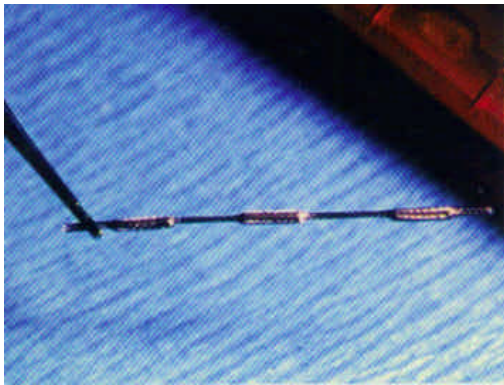
3. Implantación de las semillas radiactivas.

Las semillas se colocan en agujas de 18G. Estas se introducen en la próstata por vía transperineal (el espacio comprendido entre el ano y el escroto) con la guía de una rejilla horadada y dirigidas por ecografía transrectal. Cuando llegan a los lugares indicados en la planificación previa, comprobados por una plantilla que aparece en la pantalla del ecógrafo, se depositan las semillas.

Las semillas pueden implantarse sueltas, con o sin separadores inertes entre ellas, o unidas en un hilo trenzado de vicrilo con una separación de 1 cm. Este último sistema permite irradiar mejor la cápsula prostática y un margen de 5mm alrededor de ella, con menor, prácticamente nulo riesgo de emigración de las semillas. Generalmente, se utilizan entre 60 y 100 en cada tratamiento.

La intervención puede hacerse con control fluoroscópico con contraste radiológico en vejiga para ver la disposición de las semillas y, al finalizar la intervención, una cistoscopia vesical para comprobar que no hay ninguna de ellas en vejiga urinaria.

La intervención puede hacerse con anestesia epidural o general. Se recomienda hospitalización de 24 horas después de la implantación.



4. Cálculo dosimétrico de control.

Se hace entre una y cuatro semanas postimplante, mediante una TAC abdominal, con identificación de cada una de las semillas y nuevo cálculo dosimétrico.



Complicaciones.

1. Agudas (6 meses postratamiento).

- ✂ Disuria: muy frecuente en las primas horas. Disminuye progresivamente y es muy rara después de las 72 h.
- ✂ Hematuria: frecuente en las primeras 24 h. Cede espontáneamente. Es muy raro que necesite sonda.
- ✂ Polaquiuria: alrededor del 75% de los casos durante los primeros días. No necesita tratamiento especial. Disminuye progresivamente.
- ✂ Prostatitis: relativamente frecuente, sobre todo en pacientes que ya tenían síntomas antes de la braquiterapia.
- ✂ Obstrucción urinaria: en el 5 -12% de los pacientes durante las primeras 24 h. El riesgo es mayor cuando aumenta el número de semillas implantadas y si el International Prostate Symptom Score (I-PSS) es >10.
- ✂ Dispermia y hematospermia: relativamente frecuentes en las primeras eyaculaciones.

Otras complicaciones poco frecuentes y menos importantes son: hematoma perineal, orquialgia y proctitis.

2. Tardías (después de los 6 meses).

- ✍ Cistitis: leve, 3-7%. Originada por la irradiación, se suele resolver en 2 o 3 semanas.
- ✍ Incontinencia: con el método de Seattle para la colocación de las semillas, es rara, alrededor del 1%. Si es necesaria una RTU por obstrucción, el riesgo aumenta al 25-42%.
- ✍ Obstrucción: poco frecuente, <3%. Directamente relacionada con el I-PSS previo. Una cifra ≥ 20 , tiene un riesgo del 29%; de 10-19, del 11%; <10, del 2%.
- ✍ Disfunción eréctil parcial o completa: alrededor del 15% de los casos, dependiendo de la edad y de la situación previa a la intervención.

Costes

Es difícil comparar los costes relativos de la cirugía, la radioterapia externa y la braquiterapia, porque depende del sistema de financiación, público o privado, que utilicemos. Los costes directos de la braquiterapia pueden ser más elevados. Pero si se tienen en cuenta también los indirectos, derivados de los cuidados diarios de los pacientes tratados con radioterapia externa y los largos periodos de baja laboral, hasta la recuperación postquirúrgica, junto a la menor morbilidad secundaria de la braquiterapia, los resultados coste/beneficio son favorables a esta última.

Resultados.

Hasta ahora no hay estudios publicados, con distribución aleatoria de los pacientes, que comparen los resultados de la cirugía radical y los de la braquiterapia. Los estudios retrospectivos comparan series de pacientes que estaban en una situación clínica pretratamiento similar. A esto se añade la falta de unanimidad de los parámetros que se utilizan y de sus valores de referencia.

La cifra de PSA y sus modificaciones han demostrado ser los parámetros más fiables y más precoces para detectar persistencia o recurrencia del carcinoma de próstata después de la prostatectomía radical (1,2,3). Con la radioterapia externa, la cifra de PSA también es válida para el seguimiento, pero el valor mínimo que se alcanza (nadir) y el tiempo son diferentes a los de la prostatectomía (4,5,6). Los cambios del PSA después de la braquiterapia con semillas radiactivas, han sido bien estudiados. La mayor parte de los pacientes alcanzan el nadir entre el primero y segundo año, con cifras de 1 ng/ml o menos, teniendo estos datos valor predictivo de cual va a ser la evolución de la enfermedad (7,1).

Tomando el PSA como parámetro comparativo de la cirugía, radioterapia externa y braquiterapia a los 5 años del tratamiento, Storey y Cols., publican los siguientes resultados (8).

Valores de PSA a los 5 años. Tumor inicial limitado a próstata.

		< 0.5 ng/ml	< 1.0 ng/ml	Sin elevación del PSA
		%	%	%
Cirugía	Wash.U	78		
	UCLA	80		
	Hopkins	83		
Braquit.	Seattle		83	91

Pacientes sin elevación del PSA a los 5 años, clasificados según el valor inicial del PSA.

Autor	Nº Pac.	Tratam.	0-4 ng/ml	4-10 ng/ml	10-20 ng/ml	20 ng/ml
			%	%	%	%
Partin	521	Cirugía	92	83	56	45
Kupelian	337	Cirugía	*	71	42	*
Zagars	286	RT ext.	91	69	62	38
Roach	219	RT ext.	90	60	35	**
Blasko	299	I-125	98	90	89	80
Beyer	489	I-125	*	70	39	*
Storey	193	I-125	84	72	51	**

* Resultados sólo publicados para PSA \leq 10 ng/ml y $>$ 10 ng/ml.

** Resultados no cuantificados para PSA $>$ 20 ng/ml.

Haakon Ragde y cols (9) publican los resultados del seguimiento de 152 pacientes durante 10 años. La supervivencia total era del 65%; 64% de los pacientes seguían clínica y analíticamente libres de enfermedad y solamente el 2% habían muerto por el carcinoma de próstata

Comparación de resultados entre pacientes con ca. de próstata clínicamente localizado, tratados con cirugía radical o con braquiterapia, sola o asociada a 45 Gy de RT externa

Referencias Instituciones	Edad media Años	PSA previo (ng/ml.)	Seguimiento medio	Número de casos	Valor de corte del PSA	Libre de Enfermed. 5 años	Libre de enfermed. 10 años
Cirugía							
Catalona. Smith ¹⁰	63.9±7	67%?10	27 meses	925	? 0.6	78 %	
Washington Univ.		33%?10				± 4%	
Ohori et al. ¹¹	63	68%?10	36 meses	500	? 0.4	76 %	73 %
Baylor College	43-79	32%?10				± 5%	± 6%
Partin et al. ¹²	59±6	78%?10	4.1 años	955	? 0.2	83 %	70 %
Jhons Hopkins Paulson ¹³	65	22%?10	13.5 años	613	? 0.5	75 %	
Duke University	Med.						
Traspasso et al. ¹⁴		Med.11.9	34 meses	601	? 0.4	69 %	47 %
Univ. California		0.3-96				± 2%	± 3%
Zincke et al. ¹⁵	65.3±6		5 años	3170	? 0.4	77 %	55 %
Braquiterapia							
Haakon et al. ⁹	70	Med.11.0	10 años	152	? 0.5	74 %	66 %
Grupo 1 y 2	53-92	0.4-138					
Haakon et al. ⁹	70	Med.15.6	10 años	54	? 0.5	80 %	76 %
Grupo 2 solo	53-87	0.4-138					

Grupo 1: 98 pacientes tratados con Braquiterapia con I-125

Grupo 2: 54 pacientes tratados con Braquiterapia con I-125 más 45 Gy de Radioterapia externa

Silvester JE, Blasco JC, Grimm PD y col, publican los resultados de normalidad de las cifras de PSA, después de 10 años de seguimiento a 232 pacientes, clasificados en grupos de riesgo según distintos hospitales (16)

	Seattle Prostate Institute	Mt. Sinai Medical Center	D Amico
Bajo riesgo	85%	84%	86%
Riesgo intermedio	77%	93%	90%
Alto riesgo	47%	57%	48%

Nuestros resultados después de cuatro años son más modestos que los de los hospitales norteamericanos, en cuanto al número de pacientes tratados, pero perfectamente superponibles en lo que se refiere a calidad del procedimiento, efectos secundarios y control de la enfermedad.

Preguntas más frecuentes hechas por los pacientes o sus familiares acerca de la braquiterapia de próstata

Las semillas radiactivas, ¿ son un peligro para mí, para mi familia o para otras personas?.

No. La radiación de las semillas de Yodo-125 o de Paladio-103, tiene un alcance de pocos milímetros fuera de la próstata.

Sus ropas, enseres y excretas (sudor, orina y heces) no son radiactivas.

No tiene que modificar sus hábitos familiares o laborales.

Recomendamos que los niños pequeños no se sienten en su regazo más de 5 –10 minutos por día, durante los tres primeros meses después de la braquiterapia. Igualmente recomendamos que las mujeres embarazadas permanezcan a una distancia entre 1,5 a 2 metros.

Las relaciones sexuales no entrañan ningún peligro para la pareja.

¿ Qué molestias y qué efectos secundarios produce la braquiterapia?.

Durante las 2-3 primeras semanas y que, en ocasiones puede prolongarse 2-3 meses, puede haber: necesidad de orinar durante el día con más frecuencia y con más urgencia; orinar durante la noche 2,3 o más veces; micción dificultosa o dolorosa, especialmente la primera de la mañana. Mucho menos frecuentes y más leves son las deposiciones dolorosas.

Son molestias soportables, que requieren mínimos o ningún tratamiento.

Algunos pacientes no sufren ninguna de ellas.

En cuanto a los efectos secundarios, la incontinencia urinaria sólo ocurre en un 0-2% de los casos y la dificultad para la erección, en un 5-20%, generalmente con una buena respuesta a los tratamientos actuales.

¿ Cuando pueden reanudarse las relaciones sexuales?.

Conviene esperar 2-3 semanas, para evitar molestias, como eyaculaciones dolorosas o con sangre.

¿ Cómo puede saberse que el cáncer ha sido destruido?.

La cifra de PSA en sangre es el mejor control. Suele descender a valores inferiores a 1ng/ml. Pero tarda algo más de un año, a veces dos, en alcanzarse. Durante este tiempo, puede haber pequeñas elevaciones, que no deben interpretarse como fallos del tratamiento.

Los resultados, al cabo de 10 años, son semejantes a los de la cirugía, 75-90% de curaciones.

En caso de que el cáncer se reproduzca, ¿ puede volver a tratarse?.

Si. Pero es una situación diferente a la de la primera vez y ha de valorarse individualmente y utilizar el tratamiento más adecuado. Puede hacerse tratamiento hormonal y en algunas ocasiones cirugía.

¿ Es aceptada la braquiterapia cómo tratamiento?. ¿ Se hacen muchas en el mundo?.

Si, es aceptada, por sus buenos resultados y por la comodidad para el paciente.

En Estados Unidos, está previsto que se hagan en el año 2005 110.000 braquiterapias de próstata. En España, en menos de cuatro años, se ha pasado de tres a dieciocho centros que hacen braquiterapia.

Conclusiones

Por todo lo escrito y hasta donde es posible hacer comparaciones, la braquiterapia del carcinoma de próstata es una opción terapéutica, tan válida como la cirugía radical o la radioterapia externa, cuando el tumor está localizado en la glándula, con algunas ventajas para el paciente que se pueden resumir en:

Ausencia de incontinencia urinaria.

Mejor conservación de la capacidad eréctil.

Realizada en una sola sesión.

Menor tiempo de hospitalización.

Recuperación más rápida.

Mejor relación coste/beneficio.

Bibliografía

1. Iannuzzi CM, Stock RG, Stone NN. PSA kinetics following I-125 radioactive seed implantation in the treatment of T1-T2 prostate cancer. Radiation Oncology Investigations. 1999; 7: 30-35.
2. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy. J Urol 1989; 141: 873-879.
3. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, et al. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. J urol 1990; 144: 922-926.
4. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated with radiation therapy. J Urol 1994; 152: 1786-1791.
5. Zeitman AI, Coen JJ, Shipley WU, et al. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostatic specific antigen value as an predictor treatment outcome. J Urol 1994; 151: 640-645.
6. Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 279-287.
7. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997; 80: 442-450.
8. Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, Stallings JW, et al. Transperineal ¹²⁵iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer; 5-year tumor control and morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 565-570.

9. Ragde H, Elgamal A-A A, Snow PB, Brandt J, 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.
10. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1942.
11. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?. *J Urol* 1994; 152: 1843-1849.
12. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 713-725.
13. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994; 152: 1826-1830.
14. Trapasso JG, de Kernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.
15. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-1857.
16. Silvestro JE, Blasko JC, Grimm PD, et al. Ten-Year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: The Seattle experience. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 57: 944-952.