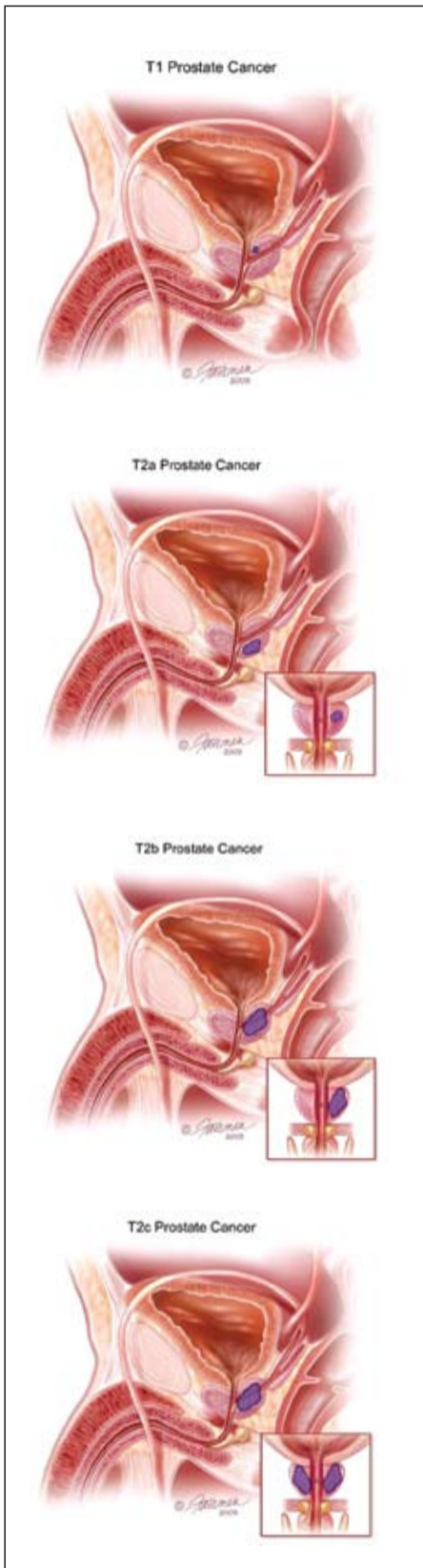


Η βραχυθεραπεία στη θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη

Ι. ΒΑΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Χειρουργός ουρολόγος, F.E.B.U., Λέκτορας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης



Εικόνα 1. Ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνωμα προστάτη είναι υποψήφιοι για ΒΤ.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη (CaP) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας για τις ΗΠΑ και την Ευρώπη, με θνησιμότητα έως και 10 με 15 φορές μεγαλύτερη αυτής των ασιατικών χωρών. Στις ΗΠΑ, ο CaP είναι η δεύτερη αιτία θανάτου των ανδρών από καρκίνο. Τη δεκαετία του 1990 η αξιοποίηση του PSA, του Gleason score και της βιοψίας προστάτη οδήγησαν στην έγκαιρη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου και στο διαχωρισμό των ασθενών σε κατηγορίες με φτωχή, μέση και καλή πρόγνωση.

Το εντοπισμένο καρκίνωμα του προστάτη σταδιοποιείται ως στάδιο T1 και T2 (εικόνα 1). Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή του είναι η ριζική προστατεκτομή, η εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) και οι πιο σύγχρονες εκδοχές της, που είναι η 3DRCT (3-D Conformal EBRT) και η IMRT (Intensity- Modulated Radiation Therapy), και η ενδοϊστική ακτινοβολία με τοποθέτηση ραδιενεργών στοιχείων εντός του προστάτη, που ονομάζεται βραχυθεραπεία¹.

Χειρουργική θεραπεία

Για ασθενείς με εντοπισμένο Ca προστάτη, η ριζική προστατεκτομή (RP), με υπερηβική, περινεϊκή ή λαπαροσκοπική προσπέλαση, είναι μία εξαιρετική θεραπεία. Ιδιαίτερα για ασθενείς σεξουαλικά ενεργούς, η ετερόπλευρη ή η αμφοτερόπλευρη νευροπροστατευτική ριζική προστατεκτομή γίνεται με σκοπό τη διατήρηση της σεξουαλικής λειτουργίας. Σε περίπτωση βιοχημικής υποτροπής, όταν αυτή αποδειχθεί τελικά τοπική υποτροπή, μπορεί να ακολουθήσει EBRT με ή χωρίς ορμονοθεραπεία, ενώ σε περίπτωση συστηματικής υποτροπής ακολουθεί πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός¹.

Εξωτερική ακτινοβολία (EBRT)

Τα τελευταία χρόνια έγιναν δύο σημαντικές ανακαλύψεις στο χώρο της EBRT. Η τεχνολογική εξέλιξη και η εφαρμογή των 3DRCT (3-D Conformal EBRT) και IMRT (Intensity- Modulated Radiation Therapy) από έμπειρο προσωπικό οδηγούν σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα και κυρίως σε μείωση της νοσηρότητας. Η 5ετής ελεύθερη βιοχημικής υποτροπής επιβίωση αγγίζει το 94%, με το IMRT να υπόσχεται περισσότερα. Όσον αφορά στην προσθήκη ορμονοθεραπείας (LHRH ανάλογα, με ή χωρίς αντιανδρογόνα), αυτή ακολουθείται για 1-2 χρόνια μετά την ακτινοβολία, βελτιώνοντας το συνολικό αποτέλεσμα και τη συνολική επιβίωση.

Ομοιότητες υπάρχουν μεταξύ EBRT και βραχυθεραπείας. Και οι δύο χρησιμοποιούν ακτινοβολία και προκαλούν παρόμοιες παρενέργειες. Η βασική τους διαφορά είναι ότι στην πρώτη η ακτινοβολία είναι υψηλής ενέργειας 6-15 MeV και προέρχεται από γραμμικούς επιταχυντές, ενώ στη δεύτερη η ενέργεια της ακτινοβολίας είναι μόλις 21-27 KeV και προέρχεται από ραδιενεργά στοιχεία που εμφυτεύονται στον προστάτη (ισότοπα I^{125} , Pd^{103})^{1,2}.

Ορισμός της βραχυθεραπείας (BT)

Βραχυθεραπεία (brachytherapy ή close therapy) ονομάζεται η τοποθέτηση ραδιενεργών πηγών μέσα ή κοντά σε όγκους για θεραπευτικούς σκοπούς. Η ανακάλυψη των ακτίνων X και η απομόνωση του Ραδίου άνοιξαν το δρόμο για την εξέλιξη αυτής της μορφής θεραπείας. Σήμερα, αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία για τον εντοπισμένο Ca

προστάτη και ανταγωνίζεται τη χειρουργική θεραπεία και τη θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία.

Εξέλιξη

Πρώτος ο Pasteur³ το 1913 αναφέρθηκε στην προσωρινή τοποθέτηση βελόνων με Ράδιο μέσω της ουρήθρας για την αντιμετώπιση του CaP. Από τότε πολλά στάδια παρεμβλήθηκαν μέχρι την πιο σύγχρονη και ολοκληρωμένη εκδοχή της ΒΤ. Η αρχικά απλή διαπερινεϊκή καθοδούμενη με υπερήχους εκδοχή της στα τέλη της δεκαετίας του 70, αντικαταστάθηκε από τη ΒΤ με διπλού πλάτους υπερηχητική κεφαλή και εξελίχθηκε στη μέθοδο εμφύτευσης των ραδιενεργών στοιχείων υπό την καθοδήγηση υπερήχων πραγματικού χρόνου (real-time ultrasound). Εκτός από τις συσκευές απεικόνισης, εξελίχθηκε η βάση του probe που μπορούσε πλέον να προσαρμοστεί στο χειρουργικό τραπέζι ή στο πάτωμα, το στερεοτακτικό σύστημα εισαγωγής των βελόνων (template) και άλλα εξαρτήματα, που έγιναν μιας χρήσης μειώνοντας τον κίνδυνο μόλυνσεων (εικόνα 2).

Τα αρχικά εμφυτεύματα που χρησιμοποίησε η ομάδα του Ragde στο Seattle τοποθετούνταν στον προστάτη σε μια καθορισμένη διάταξη, όπως την είχε περιγράψει ο Quimby⁴, και οδηγούσαν σε υψηλές κεντρικές δόσεις ακτινοβολίας. Οι πρώιμες και απώτερες επιπλοκές ήταν σημαντικές. Το 1990 η ομάδα του Mount Sinai Hospital της Νέας Υόρκης εξέλιξε την τεχνική της εμφύτευσης πραγματικού χρόνου (real-time implantation) για τη χαρτογράφηση της εμφύτευσης. Επιπλέον, για να αξιολογούν την εμφύτευση, χρησιμοποίησαν μετά την επέμβαση ιστογράμματα δόσης - μεγέθους προστάτη με τη χρήση αξονικής τομογραφίας και τρισδιάστατων προγραμμάτων. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αποτέλεσαν σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση της σημασίας της θέσης εμφύτευσης στον αδένα, των ορίων ασφαούς δόσης ακτινοβολίας και του μεγέθους της ακτινοβολίας⁵, αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν πάντα τα αναμενόμενα. Πλέον, συστήματα σχεδιασμού όπως το Variseed 7.0 δίνουν τη δυνατότητα σε ουρολόγους και ακτινοθεραπευτές να προβλέπουν με ακρίβεια τα πεδία ακτινοβολίας που δημιουργούνται με την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και έτσι να καθορίζουν τη θέση για κάθε εμφύτευμα και την ακτινοβολία του.

Ισότοπα

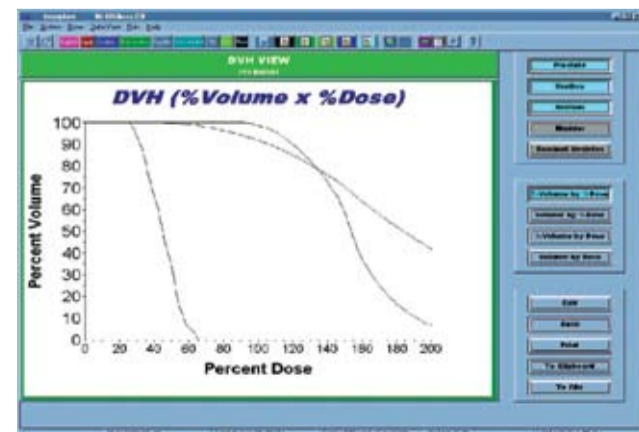
Το Ιώδιο I^{125} είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ισότοπο στη βραχυθεραπεία. Εκπέμπει χαμηλής ενέργειας ακτινοβολία στα 27KeV με χρόνο ημιζωής 59,6 μέρες. Στη θεραπεία εκπέμπει για 9-10 μήνες. Το Παλλάδιο Pd^{103} πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1986. Το ενεργειακό του φάσμα είναι παρόμοιο με αυτό του I^{125} με 21KeV ακτινοβολία και χρόνο ημιζωής 17 μέρες. Γι' αυτό απαιτούνται υψηλότερης δραστηριότητας Pd^{103} εμφυτεύματα για να συναγωνιστούν τα αποτελέσματα του I^{125} . Δίνει δόση ακτινοβολίας για 2-3 μήνες. Έχει επικρατήσει η τακτική σε ασθενείς με Gleason score > 8 να εμφυτεύεται Pd^{103} . Οι Cha και συν.⁵ δεν παρατήρησαν διαφορά στη χρήση Pd^{103} και I^{125} . Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποιες αναφορές για το Pd^{103} , όπου αναφέρονται περισσότερες παρενέργειες στην ούρηση αλλά και μικρότερη μακροπρόθεσμη τοξικότητα⁶. Η 5ετής ελεύθερης νόσου επιβίωση είναι για ασθενείς χαμηλού και μέσου κινδύνου παρόμοια και για τα δύο ισότοπα.



Εικόνα 2. Εξοπλισμός της ΒΤ.



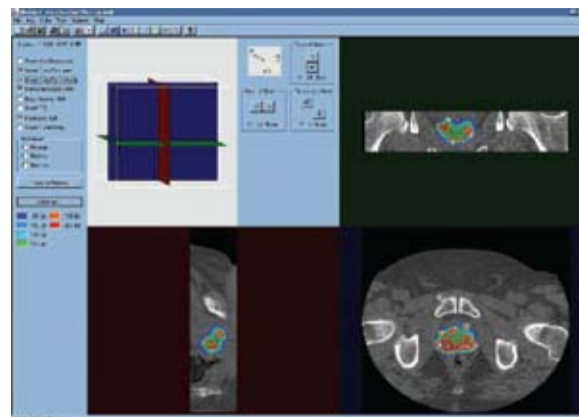
Εικόνα 3. Στερεοτακτικό σύστημα τοποθέτησης βελόνων.



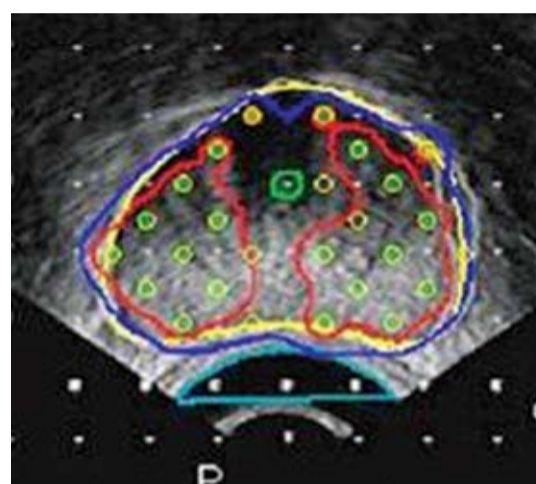
Εικόνα 4. Ιστογράμματα δόσης-όγκου σε πρόγραμμα HY κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Πίνακας 1. Ποσοστά επιβίωσης μετά από βραχυθεραπεία

Ερευνήτες	Θεραπεία	Ποσοστά επιβίωσης (Disease Specific Survival)	Υποτροπή
Eng T. και συν.		5ετή 69% 10ετή 44% 15ετή 24%	
Grimm και συν.	I125	10ετή 87% 46% για PSA>20	
Blasko και συν. Grimm και συν.	Pd103	9ετή 83,5%	3% local 6% distant
Ragde και συν.	I125 ή Pd103 BT+EBRT	12ετή 66% 79%	
Seattle group		10ετή 85%	
Ciezki		90% για χαμηλού κινδύνου 80% για μέσου κινδύνου	
Stock και συν.	BT+HT BT+EBRT	96% 74%	
Hiratsucka και συν.	HDR-BT (Ir192)	2ετή 95,9% 5ετή 92,9%	
Deger και συν.		5ετή επιβίωση 93% DSS 98%	
Stockes και συν.	I125	70%	
Walsch και συν. Hanks και συν. Dziuk και συν.		70%-80% DSS	
Sharkey και συν.	BT RP	88% χαμηλού, 89% μέσου, 88% υψηλού κινδύνου 94% χαμηλού, 58% μέσου, 43% υψηλού κινδύνου	



Εικόνα 5. Ανάλυση των δόσεων ακτινοβολίας και καθοδήγηση της επέμβασης με CT.



Εικόνα 6. Υπολογισμός δόσεων ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Τεχνική εφαρμογή

Οι Holm και συν.⁷ περιέγραψαν την παρακάτω τεχνική εφαρμογή της BT: ο ασθενής τοποθετείται σε υψηλή θέση λιθοτομής και εισάγεται στο ορθό κεφαλή διορθικού υπερήχου. Ένα στερεοστακτικό σύστημα εισαγωγής βελόνων (template) με προκατασκευασμένες παράλληλες τρύπες τοποθετείται στη βάση (εικόνα 3). Αυτό επιτρέπει την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της διαδικασίας εμφύτευσης στον προστάτη. Τα σήματα που δίνει η συσκευή υπερήχων μπορεί να τα επεξεργαστεί ηλεκτρονικός υπολογιστής και να τα ενισχύσει. 17-18 βελόνες εισέρχονται μέσω του template στον προστάτη. Αφού φθάσουν στην προκαθορισμένη θέση, οι βελόνες εξέρχονται από το σώμα, αφήνοντας στον προστάτη τα εμφυτεύματα του ραδιενεργού ισότοπου. Μία άλλη μέθοδος χρησιμοποιεί το δισδιάστατο διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS) για την καθοδήγηση των εμφυτευμάτων. Παρόλα αυτά, ενίοτε μπορεί να συμβεί έκτοπη τοποθέτηση.

Η πιο σύγχρονη μέθοδος περιλαμβάνει την υπό μαγνητικό τομογράφο καθοδηγούμενη τρισδιάστατη πραγματικού χρόνου (real-time, 3-D, MRI guided) εμφύτευση στον προστάτη⁸. Η τεχνική χρησιμοποιεί συγχρόνως μαγνητική τομογραφία πραγματικού χρόνου και ιστογράμματα δόσης – όγκου πραγματικού χρόνου (real-time dose/volume ιστογράμματα) (εικόνα 4). Έτσι, οι βελόνες που περιέχουν τα ραδιενεργά εμφυτεύματα ελέγχονται και καθοδηγούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης σε πραγματικό χρόνο. Η παραπάνω τεχνική επιτρέπει ελαστικότητα στη θέση τοποθέτησης του ασθενούς, επιτυγχάνει εξατομικευμένη εμφύτευση των ισότοπων ανάλογα με τη μορφή και τον όγκο του προστάτη και τελικά παρέχει καλύτερο έλεγχο του CaP και καλύτερη ποιότητα ζωής.

Η επέμβαση γίνεται με γενική ή ραχιαία ή ακόμη και τοπική αναισθησία. Στη γενική αναισθησία χορηγείται φεντανύλη και προποφόλη ή φεντανύλη, προποφόλη και θειοπεντάλη και η διάρκεια της επέμβασης είναι 103±41 και 131±65 λεπτά αντίστοιχα. Στη ραχιαία αναισθησία χορηγείται βουπιβακαΐνη ή βουπιβακαΐνη και φεντανύλη με διάρκεια επέμβασης 169±65 και 126±55 λεπτά αντίστοιχα. Για την τοπική αναισθησία χρησιμοποιείται διάλυμα λιδοκαΐνης 1%. Αρχικά αναισθητοποιείται ο υποδόριος ιστός της πυελικής χώρας και στη συνέχεια οι ιστοί του πυελικού εδάφους και ο προστάτης. Αν ο ασθενής αισθανθεί πόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης, προστίθεται λιδοκαΐνη σε μία ή περισσότερες βελόνες εισαγωγής ισότοπων. Η συνολική ποσότητα της λιδοκαΐνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 500mg.

Η σημασία των δόσεων ακτινοβολίας

Ο σχεδιασμός μιας εμφύτευσης ισότοπων μπορεί να γίνει είτε προεχειρητικά με χρήση διορθικών υπερήχων, είτε κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Οι Stone και συν.⁹ καθόρισαν τον αριθμό των εμφυτευμάτων σε συνάρτηση με το μέγεθος του προστάτη και το νομόγραμμα του Anderson¹⁰. Η εμφύτευση

γίνεται όπως καθορίστηκε από τους Patterson και Parker τη δεκαετία του 1930 εμπειρικά. Πιο σύγχρονες μέθοδοι είναι με χρήση αξονικού τομογράφου¹¹ (εικόνα 5) ή μαγνητικού τομογράφου⁸ κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η ακτινοβολία των εμφυτευμάτων πρέπει να υπολογίζεται ήδη από τον πρώτο μήνα της επέμβασης. Η ανάλυση των δόσεων σε ουρήθρα, προστάτη, ορθό δίνει σημαντικές πληροφορίες για την πορεία της ασθένειας και την ποιότητα ζωής του ασθενούς (εικόνα 6).

Επιλογή ασθενών

Οι ασθενείς στους οποίους διαγιγνώσκεται εντοπισμένος CaP, διαχωρίζονται σε χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου. Κάθε κατηγορία θα πρέπει να υπολογίζεται ως ξεχωριστή κλινική οντότητα και γι' αυτό απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Ασθενείς με PSA<10, Gl<6 και στάδιο <T2b θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και μπορούν να αντιμετωπιστούν με ριζική προστατεκτομή ή βραχυθεραπεία. Για ασθενείς με PSA>10, Gl>6 και στάδιο T2b (μέσου κινδύνου ασθενείς) η επιλογή θεραπείας είναι πιο πολύπλοκη. Παρόλα αυτά και αυτοί και οι υψηλού κινδύνου ασθενείς (CaP T2c-3, PSA>20, Gl>8) μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για βραχυθεραπεία σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία ή EBRT ή και τα δύο. Η ύπαρξη επέκτασης του CaP σε λεμφαδένες (N+) ή σπερματοδόχες κύστες (T3c) αποκλείουν τη BT ως θεραπεία. Η Αμερικανική Εταιρία Βραχυθεραπείας (ABS), που βασίστηκε στη δουλειά κυρίως του Partin και συν.¹², έθεσε τα κριτήρια για εφαρμογή της BT ως μονοθεραπείας. Απευθύνεται σε ασθενείς με: 1) στάδιο T1c-2a, Gl=2-6, PSA≤16, 2) T1c-2a, Gl=7-10, PSA≤4, 3) T2b-2c, Gl=2-6, PSA≤6. Ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο για επέκταση στην άμεση εξωπροστατική περιοχή είναι υποψήφιοι για BT και EBRT ή BT και ανδρογονικό αποκλεισμό. Ασθενείς με μεγάλους ενδοπροστατικούς όγκους θεωρούνται κατάλληλοι για BT και ανδρογονικό αποκλεισμό. Ο Stone¹³ επιπλέον απέδειξε ότι με χρήση της real-time μεθόδου η βραχυθεραπεία μπορεί να έχει άριστα αποτελέσματα και σε προστάτη με μέγεθος >50κ.εκ. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα TURP διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ακράτειας μετά τη θεραπεία, εκτός και αν η κατανομή των εμφυτευμάτων είναι σε απόσταση >5mm από την ουρήθρα.

Ειδικότερα, τα κριτήρια που έχει θέσει η Αμερικανική Εταιρία Βραχυθεραπείας (ABS) και η ACR (American College of Radiation) είναι τα παρακάτω:

Κριτήρια για επιλογή ασθενών:

- προσδόκιμο επιβίωσης >5 χρόνια.
- Ca προστάτη σταδίου T1b-T2c και σε ορισμένες περιπτώσεις T3.
- Gleason score 2-10.
- PSA ≤ 50ng/ml.
- μη διήθηση λεμφαδένων.
- να μην έχει γίνει μετάσταση.

Σχετικά κριτήρια αποκλεισμού από τη μέθοδο:

- σοβαρά συμπτώματα απόφραξης ουροποιητικού.
- προηγηθείσα διουρηθρική προστατεκτομή.
- υποκείμενη υπερηλιαία μέσου λοβού.
- διαστάσεις προστάτη <60mm σε πλάτος και <50mm σε ύψος.
- μεγάλες σπερματοδόχες κύστες.
- μεγάλα ηβικά οστά που να εμποδίζουν την προσπέλαση του προστάτη.
- προηγηθείσα ακτινοθεραπεία της πυελικής περιοχής.
- φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.
- πιθανή διήθηση των λεμφαδένων.

Απόλυτα κριτήρια αποκλεισμού από τη μέθοδο:

- μετάσταση.
- προσδόκιμο επιβίωσης <5 χρόνια.

Βραχυθεραπεία και ορμονοθεραπεία (HT)

Η βραχυθεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με ανδρογονικό αποκλεισμό (AD). Χρησιμοποιούνται LHRH αγωνιστές, μόνιμο ή σε συνδυασμό με αντιανδρογόνα. Κάποιες έρευνες έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα από το συνδυασμό BT και ανδρογονικού αποκλεισμού¹⁴. Αδένες μεγέθους >50κ.εκ αντιμετωπίζονται καλύτερα με AD. Ο Stone¹⁵ έδειξε πλεονεκτήματα της χρήσης AD σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ο Stock¹⁶ και Zietman και συν.¹⁷ υποστηρίζουν ότι η χρήση AD πλεονεκτεί μόνο για ασθενείς υψηλού και όχι για χαμηλού κινδύνου.

Βραχυθεραπεία σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοβολία

Αυτής της μορφής η θεραπεία ακολουθείται σε ασθενείς που η βραχυθεραπεία από μόνη της δεν επαρκεί, όπως προαναφέρθηκε στην επιλογή ασθενών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η δόση ακτινοβολίας της βραχυθεραπείας είναι 60-70% της δόσης, όταν η BT χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Πάντως, οι Potters και συν.¹⁸ και Grado και συν.¹⁹ θεωρούν ότι η παραπάνω μέθοδος του συνδυασμού δεν υπερτερεί στατιστικώς σημαντικά από τη μονοθεραπεία στη συνολική επιβίωση.

Βραχυθεραπεία υψηλής ενέργειας (High dose rate brachytherapy)

Είναι μορφή βραχυθεραπείας που χρησιμοποιεί Ιριδίο 192 (Ir¹⁹²) υψηλής ενέργειας ακτινοβολίας. Το ισότοπο αυτό εκπέμπει ακτινοβολία 400KeV και είναι περισσότερο διατρητικό σε σχέση με τα I¹²⁵ και Pd¹⁰³. Τα εμφυτεύματα του ιριδίου εισάγονται με 16 βελόνες διαπερινεϊκά υπό την καθοδήγηση real-time υπερήχων και η τελική τους θέση καθορίζεται σύμφωνα με δοσιμετρικό πλάνο. Σύμφωνα με Merrick και συν.²⁰ το 92% του προστάτη δέχεται το 100% της προβλεφθείσας δόσης ακτινοβολίας.

Πίνακας 2 Αποτελεσματικότητα ΒΤ με I125 σε άτομα καυκάσιας και αφρικανικής φυλής

PSA	<1	<0,5	<0,2
Africans	83%	75%	50%
Caucasians	89%	81%	59%

Αποτελεσματικότητα της ΒΤ

Σε γενικές γραμμές, για τη ΒΤ μεγάλες τιμές PSA και Gleason score πριν τη θεραπεία σημαίνουν και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης βιοχημικής υποτροπής. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με προ της θεραπείας στοιχεία: PSA<10ng/ml, Gleason<7, όγκο προστάτη<60cc και σταδιοποίηση T1-2a, βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο διήθησης των γύρω ιστών και συνεπώς και υποτροπής. Ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, είναι αυτοί με PSA>10, Gl>7 και μεγάλο όγκο προστάτη. Σε αυτούς συνιστάται η ΒΤ σε συνδυασμό με ΗΤ ή EBRT²¹.

Η ΒΤ με I¹²⁵ πετυχαίνει ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης τοπικής υποτροπής 69%, 44% και 24% σε 5, 10 και 15 χρόνια αντίστοιχα. Έρευνα του Grimm και συν. για θεραπεία με I¹²⁵ έδειξε, με 10ετή παρακολούθηση, ποσοστά ελεύθερης επιβίωσης (DSS) 87% σε ασθενείς με T1-2b CaP, PSA<10, Gl<7 και 46% για PSA>20. Θεραπεία με Pd¹⁰³ σε ασθενείς με T1-2 CaP (40% αυτών με Gl>7 και 24% αυτών με PSA>20) πέτυχε συνολικό ποσοστό βιοχημικού ελέγχου 83,5% με 9ετή παρακολούθηση. Παρατηρήθηκε μόνο 3% και 6% τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή αντίστοιχα. Παράγοντες κινδύνου για υποτροπή αποτελούσαν το PSA>10 και Gl>7²³. Ο Ragde και συν.²⁴ κατέληξαν ότι μετά από θεραπεία με Pd¹⁰³ ή I¹²⁵ σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου η επιβίωση ελεύθερης νόσου σε 12 έτη παρακολούθησης ήταν 66%, ενώ μετά από ΒΤ σε συνδυασμό με EBRT σε ασθενείς υψηλού κινδύνου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 79%. Η ομάδα του Seattle ανέφερε ποσοστό δεκαετούς επιβίωσης ελεύθερης βιοχημικής υποτροπής 85%. Ο Ciezki²⁵ συμπέρανε ότι η αποτελεσματικότητα της ΒΤ αγγίζει το 90% για χαμηλού κινδύνου και το 80% για μέσου κινδύνου ασθενείς.

Ο Stock και συν. στην έρευνα τους έδειξαν ότι ΒΤ και ορμονοθεραπεία έχει ποσοστό επιβίωσης(DSS) 96% και για το συνδυασμό ΒΤ και EBRT η DSS είναι 74%. Το Gleason score επηρεάζει τη DSS και οι 10ετείς επιβιώσεις είναι 98% και 92% για Gl<7 και Gl>8 αντίστοιχα. Για ασθενείς χωρίς αύξηση του PSA, το DSS ήταν 100%, ενώ έπεφε στο 52% στους ασθενείς με αύξηση PSA με χρόνο διπλάσιασμού(DT) <10 μήνες και 92% για βιοχημική υποτροπή με DT>10 μήνες²⁶. Παρόμοια, σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή με DT<6 μήνες, 6<DT<10 μήνες και DT>10 μήνες τα ποσοστά επιβίωσης ήταν 30%, 67% και 98% αντίστοιχα. Επιπλέον ο Stock και συν. θεωρούν ότι στους ασθενείς που πεθαίνουν εντός 10ετών από τη θεραπεία με ΒΤ, ο Ca είναι επιθετικός, το Gleason score μεγάλο και ο DT μικρός (πίνακας 1).

Ο Barret και συν. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της ΒΤ με I¹²⁵ σε άτομα αφρικανικής και καυκάσιας φυλής με αποτελέσματα που φαίνονται στον πίνακα 2.

Βραχυθεραπεία υψηλής ενέργειας (High dose rate brachytherapy-HDR-BT)

Σε ασθενείς με T3 CaP ο Joy και συν.²⁸ μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της ΒΤ υψηλής δόσης με Ir¹⁹². Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής (bDFS) ήταν 95,9% στα 2έτη και 92,9% στα 5έτη. Σε T1c-2b το bDFS (biochemical Disease Specific Survival) ήταν 98,6% στα 2έτη και 95,9% στα 5έτη, σε T3a ήταν 88% και σε T3b ήταν 84% στα 2έτη. Το bDFS ήταν καλύτερο στους ασθενείς με προ της θεραπείας PSA<20 (98,6% στα 2έτη και 97,1% στα 5 έτη), ενώ για PSA>20 ήταν 93,1% και 82,8% στα 2 και 5 έτη αντίστοιχα. Το ποσοστό ελεύθερο εξέλιξης της νόσου ήταν 100% για στάδιο T1, 75% για T2 και 60% για T3 σε 5ετή παρακολούθηση. Η 5ετής συνολική επιβίωση ήταν 93% και η DSS 98%. Η μέση πτώση του PSA ήταν από το 12,8 στο 0,93 εντός 12 μηνών από την επέμβαση. Σε 24 μήνες έπεσε στο 0,47, σε 36 στο 0,30 και σε 60 στο 0,18. 68% των βιοψιών ήταν αρνητικές 24 μήνες μετά τη θεραπεία.

Βραχυθεραπεία σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία (HT)

Ο Zietman και συν.¹⁷ έδειξαν ότι απαιτείται μικρότερη δόση ακτινοβολίας για να εξοντωθούν τα κύτταρα του CaP μετά από θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό. Η μείωση του όγκου του Ca αγγίζει το 25%. Άλλοι ερευνητές παρατήρησαν μείωση του όγκου έως και 37% όταν υπήρχε ΗΤ πριν την ΒΤ. Ο Sharkey και συν.²⁹ ανέφεραν ότι ΗΤ για 3 μήνες προ ΒΤ και για 2 μετά οδήγησε σε ταχύτερη πτώση του PSA, αλλά σε

10ετή παρακολούθηση δεν υπήρχε διαφορά στην απουσία βιοχημικής υποτροπής.

PSA μετά τη θεραπεία

Στους περισσότερους ασθενείς τα επίπεδα του PSA πέφτουν κάτω του 1,0ng/ml, όμως σε ένα 35% αυτών εμφανίζεται προσωρινή άνοδος του PSA τα πρώτα 1-2 έτη (μέσος όρος 18 μήνες) μετά την επέμβαση⁹. Η αύξηση του PSA (PSA spike) είναι <0,2 στα 2/3 των ασθενών, ενώ στο 1/3 αυτών είναι >0,2. Η κλινική σημασία αυτής της μικρής αύξησης του PSA είναι άγνωστη, καθώς στους περισσότερους ασθενείς το PSA επιστρέφει και πάλι σε φυσιολογικά επίπεδα. Πιθανόν να οφείλεται σε απελευθέρωση του προστατικού αντιγόνου από τα νεκρά καρκινικά κύτταρα. Η παραπάνω άνοδος αντιστοιχεί και σε καθυστερημένη συμπτωματολογία από το ουροποιητικό, αλλά χωρίς προγνωστική σημασία για τη θεραπεία. Προγνωστικός παράγοντας για τη βιοχημική υποτροπή είναι οι τιμές του PSA 3 και 6 μήνες μετά την επέμβαση και η ελάχιστη τιμή του PSA. Μικρές αυξήσεις PSA κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων μετά την επέμβαση δεν αποτελούν σημάδια κακής πρόγνωσης. Η πορεία του PSA θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 2,5 χρόνια, πριν σκεφτεί κανείς για θεραπεία σωτηρίας (salvage therapy)³⁰. Αύξηση του PSA μπορεί να προκληθεί επίσης από λοίμωξη (προστατίτιδα), τοπική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, αναγέννηση φυσιολογικού προστάτη και πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αυτή την αγνώστου αιτιολογίας υφέσιμη άνοδο του PSA.

Συγκρίνοντας ΒΤ με EBRT και προστατεκτομή

Συγκρίνοντας τη ΒΤ (Pd¹⁰³) με τη ριζική προστατεκτομή και την EBRT, ο D'Amico και συν.³¹ κατέληξαν ότι τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς βιοχημική υποτροπή δε διέφεραν στατιστικά για ασθενείς χαμηλού κινδύνου (T1c-2a, PSA<10, Gleason<7). Ο Stockes³² ανέφερε ότι η bDSF για ασθενείς χαμηλού ή μέσου κινδύνου ήταν 70%, χωρίς σημαντική διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα της ΒΤ (I¹²⁵), EBRT και ριζικής προστατεκτομής. Στο ίδιο κατέληξαν και οι Peschel και συν.. Σε παρακολούθηση >10 έτη τα ποσοστά θεραπείας από τη νόσο κυμαίνονται στο 70%-80%^{8,15} και για τις τρεις θεραπευτικές επιλογές σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Επιπλέον, η βιοχημική υποτροπή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι παρόμοια και στις τρεις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ο Sharkey και συν.²⁹ καταλήγουν ότι η ΒΤ εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη ριζική προστατεκτομή σε ασθενείς μέσου και υψηλού κινδύνου. Παρόλα αυτά και οι δυο θεραπείες είναι κατάλληλες για άνδρες με CaP T1 ή T2. Η ΒΤ και EBRT έδειξε να προσφέρει παρόμοιο έλεγχο σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς.

Τα ποσοστά ελεύθερα υποτροπής είναι 88% για τη ΒΤ και 94% για την RP, σε μέσου κινδύνου 89% για τη ΒΤ και 58% για την RP και σε υψηλού κινδύνου 88% για τη ΒΤ και 43% για την RP. Η πρόσθεση στη θεραπεία EBRT ή ΗΤ βελτιώνει τα ποσοστά βιοχημικού ελέγχου της νόσου σε ασθενείς μέσου και υψηλού κινδύνου. Η ΒΤ πετυχαίνει 99% απαλληλαγή από αύξηση του PSA ενώ η RP 97%. Ωστόσο, οι Bradley και Bice θεωρούν τη ΒΤ ακατάλληλη ως μονοθεραπεία σε μέσου και υψηλού κινδύνου ασθενείς. Ο Sharkey και συν.²⁹ καταλήγουν συμπερασματικά για τη βραχυθεραπεία στο ότι είναι μία εναλλακτική θεραπεία για CaP αντί της EBRT και της RP, τα αποτελέσματα της θα συνεχίσουν να βελτιώνονται και να γίνονται όλο και πιο αξιόλογα, ενώ είναι πολύ καλή επιλογή και για ασθενείς >75 ετών (σχεδιαγράμματα 1, 2, 3, 4 – καμπύλες Kaplan-Meyer).

Νοσηρότητα και επιπλοκές

Οι πρώιμες επιπλοκές της ΒΤ³³ είναι η νυκτουρία, η δυσουρία και η καθυστερημένη έναρξη της ούρησης, που διαρκούν 12-24 εβδομάδες. Ο Kaye και συν.³⁴ ανέφεραν ενοχλητικά αποφρακτικά συμπτώματα, όπως κατακράτηση ούρων 4%, ακράτεια ούρων 13%, στένωμα ουρήθρας 3% και περινεϊκό πόνο 18%. Προστατίτιδα και ουρολοιμώξεις/ουρηθρίτιδες, που περιλαμβάνουν συχνουρία, νυκτουρία και καύσο συμβαίνουν συχνά και για αρκετές ημέρες ή περισσότερο και κορυφώνονται 3-6 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Κάποιες φορές, αιματοουρία και αιμοσπερμία λόγω τραύματος κατά την τοποθέτηση των βελόνων ή λόγω παρατεταμένης χρήσης καθετήρα μπορεί να εμφανισθούν και να διαρκούν για αρκετές ημέρες.

Η πιο συχνά εμφανιζόμενη παρενέργεια της διαπερινεϊκής βραχυθεραπείας είναι η κατακράτηση ούρων. Κυμαίνεται από 1,5%-34%^{35,36,37}. Η στένωση της ουρήθρας ως επιπλοκή φτάνει στο 10% προκαλώντας δευτερογενή κατακράτηση ούρων. Η συχνότητα της εμφάνισής καθώς και η βαρύτητά της εξαρτάται και μειώνεται ανάλογα με τον αριθμό των εμφυτευμάτων, τα AUA scores (<10), τον όγκο προστάτη (<34,3 κ.εκ.), το PSA (<6,35) και το ισότοπο που χρησιμοποιείται (I¹²⁵ μειώνει τη συχνότητα), ενώ η πρόσθεση EBRT την αυξάνει³⁸.

Οι διαλείοντες αυτοκαθετηριασμοί (SIC, self intermittent catheterization) χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της κατακράτησης ούρων.

Δυσουρία εμφανίζεται σε ποσοστό 85% ένα μήνα μετά την επέμβαση, με συνεχή βελτίωση όσο περνάει ο χρόνος³⁹. Η δυσουρία που εμφανίζεται μετά τη βραχυθεραπεία είναι συνήθως ήπιας μορφής. Η χρήση προφυλακτικά tamsulosin και γενικά α-blockers βοηθά στη μείωση της δυσουρίας τον πρώτο μήνα, χωρίς όμως στατιστικές σημαντικές διαφορές σε 3, 6, 12, 18 μήνες. Σε εμφύτευση Pd¹⁰³ η δυσουρία ξεπεράστηκε γρηγορότερα και δε φαίνεται να επηρεάζεται από πρόσθεση EBRT ή ορμονοθεραπείας (ΗΤ).

Η βραχυθεραπεία μπορεί να αποτελέσει αιτία ακράτειας ούρων. Συγκεκριμένα, σε εμφύτευση I¹²⁵, ακράτεια ανέφερε το 31% των ασθενών⁴⁰. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ ακράτειας, όγκου προστάτη και αριθμού εμφυτευμάτων. Η δόση ακτινοβολίας της ουρήθρας D(10) και το προ της θεραπείας I-PSS (International Prostate Symptom Score) φαίνεται ότι μπορούν να προσδιορίσουν ποιοι ασθενείς είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Με τη ΒΤ πραγματικού χρόνου αποφεύγεται η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων κοντά στην ουρήθρα μειώνοντας αρκετά τον κίνδυνο ακράτειας. Επιπλέον, 18% των ασθενών που υπέστησαν διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) εμφάνισαν ακράτεια ούρων. Σε θεραπεία με ΒΤ και EBRT, 25% είχαν ακράτεια μετά TURP, ενώ σε θεραπεία με ΒΤ το ποσοστό ήταν 15%. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ ακράτειας και όγκου προστάτη πριν την επέμβαση ή την προσθήκη ΗΤ⁴¹. Ακράτεια εμφανίστηκε στο 8% όσων υποβλήθηκαν σε TURP εντός 2 ετών από την επέμβαση και στο 36% από όσους υποβλήθηκαν σε TURP μετά από 2 χρόνια⁴². Ακόμη, ο Ragde και συν. πρόσεξαν σε TURP ανάπτυξη ουρηθρικής νέκρωσης και ακράτειας σε 12% των ασθενών. Η TURP έγινε σε 2,2%⁴¹, 3,1%⁴² των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΒΤ κατά μέσο όρο 7 μήνες μετά την επέμβαση και με μέσο PSA 0,38ng/ml. Ο καθετήρας απομακρύνθηκε την ίδια ημέρα μετά την επέμβαση στο 91,2% των ασθενών, ενώ στο 2,1% παρέμεινε πέραν των 4 ημερών. Η ΗΤ δεν επηρεάζει τη βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη ανάγκη για καθετηριασμό ή το I-PSS 18 μηνών, αλλά επηρεάζει το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή του σε φυσιολογικά επίπεδα⁴³.

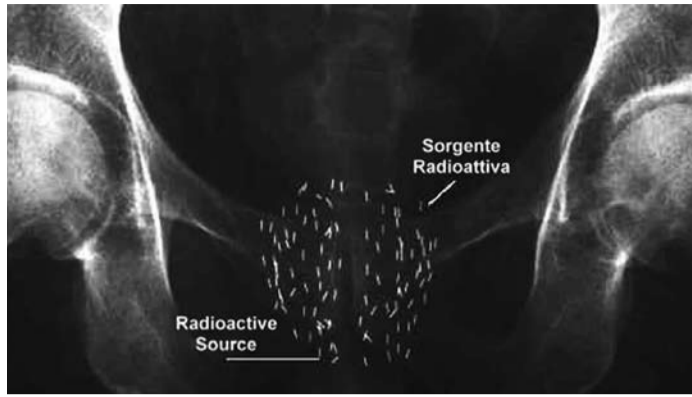
Επιπλοκές εμφανίζονται και στο γαστρεντερικό σύστημα και συνήθως εκδηλώνονται στο ορθό. Εμμένουσα αιμορραγία από το ορθό εμφανίστηκε στο 8,8% των ασθενών⁴⁴. Συρίγγιο εμφανίστηκε στο 0,01%⁴⁴-0,4%⁴⁵-1%⁴⁶ ανάλογα με τη μελέτη. Οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας πρέπει εξ' αρχής να αποφεύγονται για να μειωθεί η πιθανότητα για αιμορραγία από το ορθό. Τα συμπτώματα από το συρίγγιο εμφανίζονται 27,3 μήνες κατά μέσο όρο μετά τη ΒΤ και είναι: πόνος στο ορθό 57%, βλενώδεις εκκρίσεις 57%, διάρροια 43% και εξέλιξη ορθού 43%. Ουρηθροορθικό συρίγγιο⁴⁷ εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών που έλαβαν EBRT, 30% ΒΤ και 40% συνδυασμό EBRT και ΒΤ. 80% των συριγγίων ήταν από το ορθό στην ουροποιητική οδό με μέση διάμετρο 3,2cm. Η χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει ανακούφιση και καλή ποιότητα ζωής. Το 81% αυτών των ασθενών, που εμφάνισαν συρίγγια είχαν ιστορικό στένωσης ορθού, στενώματος ουρήθρας, διορθικής βιοψίας ή TURP. Σε αυτό συμφώνει ο Gelbaum και συν.⁴⁸, ενώ διαφωνεί ο Shah και συν.⁴⁹. Άλλη επιπλοκή από το ορθό περιλαμβάνει μια ήπια μορφή πρωκτίτιδας, που εξαρτάται από το μέγεθος της δόσης της ακτινοβολίας⁵⁰. Σημαντική δυσλειτουργία του εντέρου είναι πολύ σπάνια.

Τα συμπτώματα από το ουροποιητικό και το ορθό σταδιακά ξεπερνιούνται και αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον φαρμακευτικά. Παρατεταμένα συμπτώματα και μεγάλη αιμορραγία είναι σπάνια. Οι περισσότεροι ασθενείς επιστρέφουν στη φυσιολογική τους ζωή και δουλειά εντός λίγων ημερών. 3 χρόνια μετά την επέμβαση δεν παρατηρούνται διαφορές στην ποιότητα ζωής προ- και μετά επέμβαση⁵¹.

Πολύ σημαντικές για τους ασθενείς είναι οι επιπλοκές στη σεξουαλική λειτουργία. Τα ποσοστά ομαλής σεξουαλικής λειτουργίας (EF) διατηρούνται στο 34-86%^{52,53}. Στυτική δυσλειτουργία (ED/ΣΔ) εμφάνισαν 49,5% των ασθενών 3 έτη μετά την επέμβαση. Ασθενείς, που πριν την επέμβαση σημείωναν μεγάλο IIEF-5 σκορ (International Index of Erectile Function) είχαν μικρότερο κίνδυνο για στυτική δυσλειτουργία μετά την επέμβαση. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της στυτικής δυσλειτουργίας λόγω ΒΤ είναι η ακτινοβολία στα εγγύς τμήματα των σπραγγών. Η μείωση της δόσης ακτινοβολίας στο εγγύς τμήμα του πέους μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά ικανοποιητικής στύσης (EF). Η έρευνα του Panholzer και συν.⁵⁴ εξέτασε την επίδραση της ΒΤ με Pd¹⁰³ στη στυτική λειτουργία. 35% παρέμειναν ικανοί, 31% εμφάνισαν ήπια/μέση δυσλειτουργία και 35% πλήρη ανικανότητα. Μετά από 30 μήνες τα ποσοστά ήταν 37%, 19% και 44% αντίστοιχα. Ο Mabweesh και συν.⁵⁵ εξέτασαν την EF μετά ΒΤ με I¹²⁵. Υποστηρίζουν ότι μέσα σε ένα χρόνο οι ασθενείς που είχαν πρόσβαση σε sildenafil citrate



Εικόνα 7. Ραδιενεργά στοιχεία.



Εικόνα 8. Πυελική ακτινογραφία όπου διακρίνονται τα ραδιενεργά στοιχεία.

ανάληψη και παρέμειναν έτσι για τουλάχιστον 2 χρόνια ανεξάρτητα από την προσθήκη ορμονοθεραπείας (HT). Ο Stone και συν. συμφωνούν και θεωρούν ότι η ηλικία δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα. Ο Merrick και συν.⁵⁶, σε 6ετή παρακολούθηση, βρήκαν ότι 39% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε BT παρέμειναν σεξουαλικά ικανοί. Η ομαλή σεξουαλική λειτουργία δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το κλινικό στάδιο του CaP, τη δόση ακτινοβολίας στον προστάτικο αδέν, την HT, το ισότοπο, το ιστορικό υπέρτασης και το κάπνισμα. Συσχέτιση υπάρχει μόνο με το προ της επέμβασης IIEF-5 σκορ, το αν η BT συνδυάζεται με EBRT και το ιστορικό διαβήτη. Επιπλέον, το 85% των ασθενών που χρησιμοποίησαν sildenafil citrate ανέφεραν βελτίωση. Συνοδικά με τους ασθενείς αυτούς το ποσοστό EF ήταν 92%. Από τους ασθενείς με ομαλή σεξουαλική λειτουργία, αυτοί με φαρμακευτική υποστήριξη διατήρησαν την ικανότητά τους σε ποσοστό 54%, σε αντίθεση με το 39% χωρίς υποστήριξη. Οι Raina και συν.⁵⁷ ανέφεραν ότι σε θεραπεία με sildenafil citrate για ασθενείς με ED, 74% απέκτησαν στύσεις ικανές για κολπική διείσδυση και IIEF σκορ μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα ασθενών χωρίς θεραπεία με sildenafil citrate (63,8%). 12 μήνες μετά τη θεραπεία με sildenafil citrate 80% είχαν στύσεις³². Οι Fujioka και συν.⁵⁸ όπως και Merrick και συν.³ υποστηρίζουν ότι η πρόσθεση EBRT στη θεραπεία μειώνει το ποσοστό αυτών που συνεχίζουν να έχουν ομαλή σεξουαλική λειτουργία καθώς και τα IIEF σκορ. Ομαλή σεξουαλική λειτουργία μετά BT ως μονοθεραπεία είχε το 76% ενώ με πρόσθεση EBRT το ποσοστό ήταν 54%. Επιτυχία της sildenafil citrate ανέφεραν και οι Shemton και συν.⁵⁹, μεγαλύτερη σε ασθενείς με BT από ότι σε ασθενείς με EBRT. Ο Finney και συν.⁶⁰ βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε BT και τη στυτική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, σε άτομα ηλικίας <60 ετών η ικανότητα στύσης διατηρήθηκε σε ποσοστό 66,3%±7%, ενώ σε άτομα >60 ετών στο 47,7%±7,2. Παρόμοια ευρήματα παρουσίασε ο Merrick και συν.. Πόνος στον οργανισμό ανέφερε το 40% των ατόμων με ομαλή σεξουαλική λειτουργία και αιμοσπερμία το 17%. Καμία συσχέτιση δε βρέθηκε μεταξύ αυτών και του χρόνου εμφάνισής τους μετά την επέμβαση.

Όσον αφορά στην ποιότητα ζωής (HRQOL) δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών θεραπευτικών προσεγγίσεων BT, EBRT και RP. Η HRQOL σχετίζεται με τις επιπλοκές από το ουροποιητικό, το γαστρεντερικό και κυρίως με τη στυτική δυσλειτουργία. Η RP συνδέεται συνήθως με συμπτώματα ουρολογικών παρενεργειών, η EBRT με γαστρεντερικά προβλήματα και η BT με συμπτώματα από το ουροποιητικό και το γαστρεντερικό. Ένα χρόνο μετά την επέμβαση οι διαφορές στη HRQOL είναι μικρές. Ο Davis⁶¹ καταλήγει σε χαμηλότερη QOL για EBRT, και περισσότερα σεξουαλικά και από το ουροποιητικό προβλήματα για την RP. Οι Bacon και συν.⁶² θεωρούν ότι χαμηλότερη HRQOL προσφέρει η EBRT, ενώ η BT και RP είναι παρόμοιες, γιατί αν και η BT προκαλεί λιγότερα συμπτώματα από το ουροποιητικό, προκαλεί πιο έντονο αίσθημα δυσφορίας από ουροποιητικό και γαστρεντερικό. Οι Wei και συν. πιστεύουν ότι, παρά τις μικρές διαφορές, η BT προσφέρει τη φτωχότερη HRQOL. Ο Freigenberg και συν.⁶³ στην έρευνά τους διαπίστωσαν για το διάστημα 1 έτους μετά την επέμβαση τα εξής: το ποσοστό των ανδρών που ανέφερε στύση μειώθηκε από 73% σε 38%, ακράτεια ανέφεραν αρχικά 14% των ασθενών ενώ στο τέλος του έτους μόλις 1%, συνολικά 80% είχαν μειωμένη σεξουαλική δραστηριότητα και 60% προβλήματα με την ούρηση, ενώ σε γενικές γραμμές η BT προσφέρει ικανοποιητική HRQOL. Συγκρίνοντας τη BT με τη RP ο Reis και συν.⁶⁴ αναφέρουν ότι ED εμφάνισαν το 23,07% και το 84,8% αντίστοιχα και ακράτεια το 9,5% και το 17,6% των ασθενών αντίστοιχα. Ικανοποιημένοι δηλώνουν το 88,2% και το 95,5% από τη RP και τη BT αντίστοιχα. Σε παρόμοια έρευνα οι Borchers και συν. αναφέρουν ακράτεια ούρων στο 15% των ασθενών της RP (5% με πάνες ακράτειας) και στο 13% των

ασθενών της BT (4% με πάνες ακράτειας). Ελάχιστες διαφορές εμφανίζονται σε σχέση με τη στυτική δυσλειτουργία μετά ένα χρόνο. Μικρές διαφορές στην HRQOL που προσφέρουν οι BT, EBRT και RP παρατηρούν και οι Bradley και συν.⁶⁵. Αρκετές έρευνες έδειξαν ότι η RP υστερεί σε σχέση με την BT στην ομαλή σεξουαλική λειτουργία το πρώτο διάστημα μετά την επέμβαση, αλλά μακροπρόθεσμα οι διαφορές είναι μικρές. Η προσθήκη ορμονοθεραπείας μειώνει τα ποσοστά ικανοποιητικής στύσης μετά τη θεραπεία με BT από 76% σε 52% και μετά από RP από 56% σε 29%. Ο Litwin και συν.⁶⁶ παρατήρησαν ότι τον πρώτο χρόνο βελτιώθηκε η σεξουαλική δραστηριότητα μετά από BT και EBRT, αλλά στην τελευταία μειώθηκε το δεύτερο χρόνο. Συγκρίνοντας την υψηλής δόσης βραχυθεραπεία (HDR-BT) με την RP, ο Joy και συν.⁶⁷ δεν παρατήρησαν διαφορά στην HRQOL, αν και η ενόχληση από τα συμπτώματα του ουροποιητικού και της στυτικής δυσλειτουργίας ήταν πιο ήπια στην HDR-BT. Καμία διαφορά στη HRQOL δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με παχυσαρκία βαθμού I, II⁶⁸ (πίνακας 3).

Οι Yorgozu και συν.⁶⁹ αναφέρουν ότι απώλεια των εμφυτευμάτων παρατηρήθηκε σε 6% των ασθενών και αφορούσε στο 0,13% των εμφυτευμάτων. Η απώλεια παρατηρήθηκε στην αρχική φάση της θεραπείας και τα εμφυτεύματα ακολούθησαν την οδό της σύρσης ή της εκσπερμάτισης. Ένα 0,013% των εμφυτευμάτων I¹²⁵, μετανάστευσαν στο θώρακα και πιθανολογείται ότι προκάλεσαν θυρεοειδική βλάβη⁷⁰ (πίνακας 3).

Θεραπεία μετά από αποτυχία της βραχυθεραπείας (salvage therapy)

Η ριζική προστατεκτομή μετά από αποτυχία της BT προσφέρει 5ετή ποσοστά επιβίωσης χωρίς βιοχημική υποτροπή 55%-69%. Επιπλοκές που εμφανίζονται μετεγχειρητικά περιλαμβάνουν τραυματισμό του ορθού, σύσπαση και στένωση του κυστικού αυχένα και ακράτεια ούρων. Ασθενείς που επιβιώνουν είναι κυρίως άτομα με προσδοκώμενο ζωής τουλάχιστον 10 χρόνια, προεγχειρητικό PSA<10, ενώ και οι επιπλοκές αυξάνονται, όσο μεγαλύτερο είναι το στάδιο της νόσου. Η κρυστοχειρουργική αντιμετώπιση είναι μια εναλλακτική λύση, που προσφέρει βιοχημικούς δείκτες καλύτερους από τους αντίστοιχους της salvage RP. Επιπλοκές που αναφέρονται είναι η ακράτεια ούρων, η σεξουαλική δυσλειτουργία, ο πυελικός πόνος και η κατακράτηση ούρων. Θεωρείται κατάλληλη για ασθενείς με προεγχειρητικό PSA<10, GI<7, στάδιο <T3. Χρησιμοποιείται και σε ηλικιωμένους που είναι επικίνδυνο να τους χορηγηθεί αναισθησία. Η salvage βραχυθεραπεία τέλος έχει περιορισμένη επιτυχία, αν κριθεί από τους βιοχημικούς δείκτες και η αποτελεσματικότητά της είναι υπό διερεύνηση.

Κόστος

Παλιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι το κόστος της βραχυθεραπείας είναι ίσο, μικρότερο, ή μεγαλύτερο από το κόστος της ριζικής προστατεκτομής. Το 39% του κόστους οφείλεται στα εμφυτεύματα⁷¹. Η χρήση I¹²⁵ μειώνει αυτό το κόστος έως 15-20% σε σχέση με το Pd¹⁰³, αν και στο συνολικό κόστος η μείωση είναι περίπου 5%. Η χαρτογράφηση της θέσης των εμφυτευμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας αυξάνει το κόστος κατά 20%, λόγω της κατανόησης περισσότερων εμφυτευμάτων. Η κατευθυνόμενη από αξονικό τομογράφο και η κατευθυνόμενη από μαγνητικό τομογράφο BT αυξάνει το κόστος. Επιπλέον οι τιμές στα διάφορα ιδιωτικά ινστιτούτα καθορίζονται από την πληρωμή των χειρουργών, τη χρέωση των χειρουργείων, ακόμα και τον ανταγωνισμό μεταξύ τους κ.α. Ένα παράδειγμα φαίνεται στον πίνακα 4.

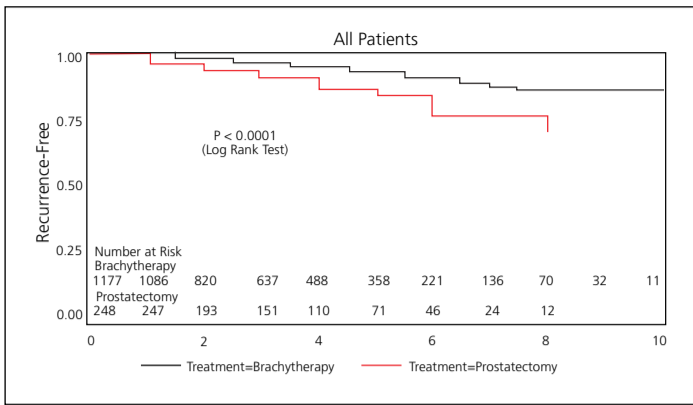
Ιατρικά σφάλματα στην επέμβαση βραχυθεραπείας (medical malpractice)

Αν η καθορισμένη θεραπεία με βραχυθεραπεία δε γίνει σύμφωνα με τα κριτήρια που έθεσαν οι ABS (American Brachytherapy

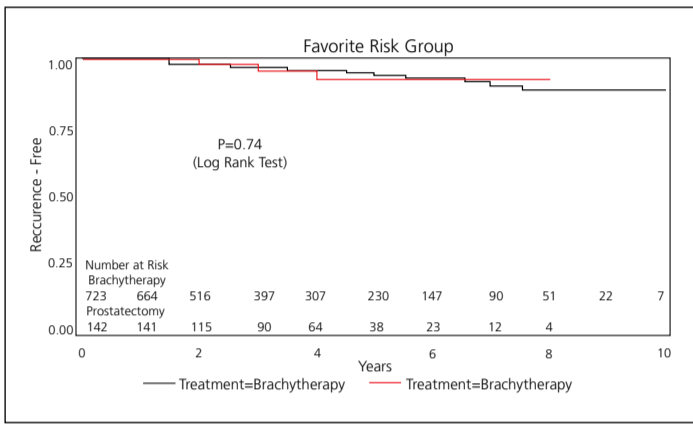
Society) και ACR (American College of Radiation) τότε μπορούν να αναζητηθούν ευθύνες για ιατρικό σφάλμα (medical malpractice). Στην έρευνά τους οι Elliot και συν.⁷² ανέφεραν 11 περιπτώσεις που αφορούσαν σε ορθοπροστατικό συρίγγιο, μία που αφορούσε σε χρόνιο αίσθημα καύσου του ουροποιητικού και μία καταγγελία ενός ασθενή στον οποίο εμφυτεύθηκαν εμφυτεύματα που προορίζονταν για άλλη. Σε όλες τις περιπτώσεις οι καταγγελίες δεν αφορούσαν μόνο στον ουρολόγο, αλλά και στον ακτινοθεραπευτή.

Βιβλιογραφία

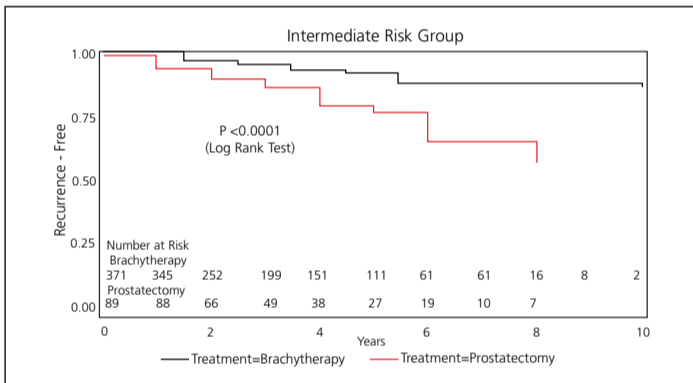
- Peschel R, Colberg J. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:233-241.
- Eng TY, Luh JY, Thomas CR Jr. The efficacy of conventional external beam, three-dimensional conformal, intensity-modulated, particle beam radiation, and brachytherapy for localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2005;6(3):194-209.
- Pasteau O, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *Journal d'Urologie (Paris)* 1913;4:341-366.
- Quimby EH. The grouping of radium tubes in packs and plaques to produce the desired distribution of radiation. *AJR Am J Roentgenol* 1932;27:18-36.
- Cha C, Potters L, Ashley R, et al. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:391-395.
- Peschel R, Chen Z, Roberts K, Nath R. Long-term complications with prostate implants: Iodine-125 vs Palladium-103. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:278-288.
- Holm H, Jaal N, Pedersen J, et al. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-286.
- D'Amico A, Cormack R, Tempany C, et al. Real time Magnetic resonance image guided interstitial brachytherapy in the treatment of selected patients with clinically localized prostate cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1998a;42:507-516.
- Stone NN, Stock RG, DeWyngaert JK, et al. Prostate brachytherapy: improvements in prostate volume measurements and dose distribution using interactive ultrasound guided implantation and three-dimensional dosimetry. *Radiat Oncol Investig* 1995;3:185-195.
- Anderson L. Spacing nomographs for interstitial implants of I125 seeds. *Med Phys* 1976;3:48-51.
- Koutrouvelis P. Three-dimensional stereotactic posterior ischioanal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: A preliminary report. *J Urol* 1998;159:142-145.
- Partin AW, Kattan Mw, Subong En, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
- Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes >50: dosimetric analysis of implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1199-1204.
- Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial radiotherapy. *J Urol* 2002;167(6):2443-2447.
- Stone NN, Stock RG, Unger P, et al. Biopsy results following real-time ultrasound-guided transperineal implants for T1-T2 prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:379-384.
- Stock RG, Stone NN, Kao J, et al. The effect of disease and treatment related factors on biopsy results following prostate brachytherapy: implications for treatment optimization *Cancer* 2000;89:1829-1834.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1067-1070.
- Potters L, Cha C, Oshinsk G, et al. Risk profiles to predict PSA relapse-free survival for patients undergoing permanent prostate brachytherapy. *Cancer J Sci Am* 1999;5:301-305.
- Grado G, Larson T, Balch C, 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.
- Merrick G, Butler W, Dorsey A, Lief J. Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:717-724.
- Dattoli M, Wallner K, Sorace R. Pd103 brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high risk prostate carcinoma. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:875-879.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10year biochemical (prostate-specific antigen) control of brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.
- Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:839-850.
- Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachytherapy: Results in 219 patients with up to twelve years of observed follow up. *Cancer* 2000;89:135-141.
- Ciezki JP. Prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(5):389-393.
- Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Nov 22; [Epub ahead of print].
- Barrett WL, Kassing WM, Shirazi M. Efficacy of brachytherapy for prostate cancer in African Americans compared with Caucasians. *Brachytherapy* 2004;3(1):30-33.
- Jo Y, Hiratsuka J, Fujii T, Takenaka A, Fujisawa M. High-dose-rate iridium-192 afterloading therapy combined with external beam radiotherapy for T1c-T3bN0M0 prostate cancer. *Urology* 2004 Sep;64(3):555-560.
- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4:34-44.
- Critz FA, Williams WH, Benton JB, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1085-1089.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, 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.
- Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival carcinoma of the prostate, undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:129-136.
- Artebery VE, Wallner K, Roy J, Fuks Z. Short-term morbidity from CT-planned transperineal I125 prostate implants. *Int J Oncol Biol Phys* 1993;25:661-667.
- Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of I125 implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 1995;153:1020-1025.
- Bucci J, Morris WJ, Keyes M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):91-98.
- Crook J, Mclean M, Catton C, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):453-460.
- Locke J, Ellis W, Wallner K, et al. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective



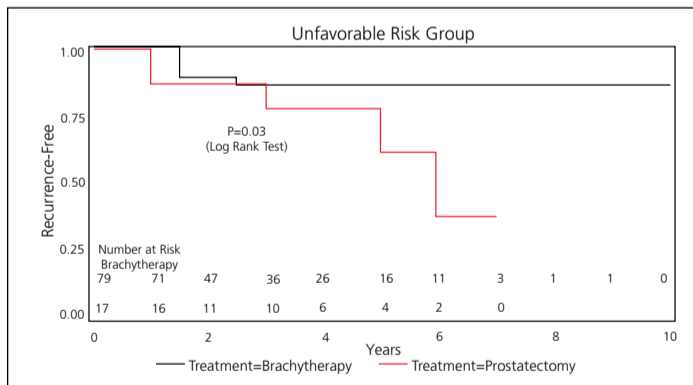
Σχεδιάγραμμα 1. ΒΤ σε σύγκριση με ΡΡ.



Σχεδιάγραμμα 2. ΒΤ σε σύγκριση με ΡΡ σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς.



Σχεδιάγραμμα 3. ΒΤ σε σύγκριση με ΡΡ σε μέσου κινδύνου ασθενείς.



Σχεδιάγραμμα 4. ΒΤ σε σύγκριση με ΡΡ σε υψηλού κινδύνου ασθενείς.

study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(3):712-719.

38. 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.
39. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. BJU Int 2005 Mar;95(4):597-602.
40. McEveen TL, Waterman FM, Kim H, Dicker AP. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Aug 1;59(5):1395-1404.
41. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. J Urol 2005 Mar;173(3):808-812.
42. Flam TA, Peyromaure M, Chauveinc L, Thiounn N, Firmin F, Cosset JM, Bernard D. Post-brachytherapy transurethral resection of the prostate in patients with localized prostate cancer. J Urol 2004 Jul;172(1):108-111.
43. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Murray B, Allen Z, Lief JH, Galbreath RW. The effect of hormonal manipulation on urinary function following permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2004;3(1):22-29.
44. Tran A, Wallner K, Merrick G, Seeberger J, Mueller A, Cavanagh W, Lin D, Butler W. Rectal fistula after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Sep;63(1):150-154.
45. Theodorescu D, Gillenwater JY, Schneider BF, et al. Prostatourethral-rectal fis-

Πίνακας 3. ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΤ

Artebery και συν.	ΒΤ	Νυκτουρία, δυσουρία
Kaye και συν.	ΒΤ	Στένωση ουρήθρας, κατακράτηση ούρων 4%, ακράτεια 13%, περινεϊκός πόνος 18%
Stone NN και συν. Stock RG και συν.	ΒΤ	Προστατίτιδα, ουρολοιμώξεις, συχνοουρία, νυκτουρία, ενοχλήσεις/κάψιμο κατά την ούρηση, αιματοουρία/ αιματοσπερμία
Merrick GS και συν.	ΒΤ	Δυσουρία
McEveen και συν.	ΒΤ (1125)	Ακράτεια
Hellawell GO και συν.	TURP μετά από ΒΤ+EBPT	25% ακράτεια
McEveen και συν.	ΒΤ	15,5% ακράτεια
Ragde και συν.	TURP	12% ακράτεια και ουρηθρική νέκρωση
Borchers και συν.	ΒΤ ΡΡ	Ακράτεια 13% Ακράτεια 15%
Schwartz DJ και συν. Kaye και συν. Wallner και συν.	ΒΤ	Κατακράτηση 1,5%-34%, στένωση ουρήθρας 10%
Tran και συν.	ΒΤ	Εμμένουσα αιμορραγία από το ορθό 8,8%, συρίγγιο 0,4%, ήπια μορφή πρωκτίτιδας
Theodorescu D και συν.	ΒΤ	Συρίγγιο 0,01%
Prestidge και συν.	ΒΤ	Συρίγγιο 1%
Chrouser και συν.	30% EBRT 30% ΒΤ 40% EBPT+ΒΤ	Συρίγγιο
Kang SK και συν.	ΒΤ	Ήπια μορφή πρωκτίτιδας
Ragde και συν. Blasko και συν.	ΒΤ	34%-86% ΣΔ
Merrick και συν.	ΒΤ	49,5% ΣΔ μετά 3χρόνια
Panholzer και συν.	ΒΤ (Pd103)	31% ήπια/μέση ΣΔ, 35% πλήρης ΣΔ. Μετά 30 μήνες 19%, 44% αντίστοιχα
Merrick και συν.	ΒΤ +sildenafil citrate	61% ΣΔ σε διάρκεια 6ετών 11% ΣΔ σε 6 έτη
Raina και συν.	ΒΤ+sildenafil citrate	26% ΣΔ
Fujioka και συν.	ΒΤ+sildenafil citrate	20% ΣΔ σε 20 μήνες
Potters και συν.	ΒΤ ΒΤ+EBRT	26% ΣΔ 46% ΣΔ
Finney και συν.	ΒΤ	<60ετών 66,3%+/-7% ΣΔ >60ετών 47,7%+/-7,2% ΣΔ
Fulmer και συν. Litwin και συν.	ΒΤ+ HT T ΡΡ+ H	48% ΣΔ 71% ΣΔ

Πίνακας 4. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΒΤ ΚΑΙ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ

Κόστος \$	Χρέωση χειρουργείου	Τεχνικό κόστος (seeds)	Αμοιβή γιατρού	Συνολικό
Ριζική Προστατεκτομή	2093\$	7746\$	9531\$	22660\$
Βραχυθεραπεία	628\$	12209\$	7575\$	26320\$

tula following prostate brachytherapy: incidence and risk factors. J Urol 2000;163:1294a.

46. Prestidge BR, Bice WS. Urinary and rectal complications of contemporary permanent transperineal brachytherapy for prostate carcinoma with or without external beam radiation therapy. Cancer 2005 Jul 15;101(4):754-760.
47. Chrouser KL, Leibovich BC, Sweat SD, Larson DW, Tran NV, Zincke H, Blute ML. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. J Urol 2005 Jun;173(6):1953-1957.
48. Gelbum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:119-124.
49. Shah SA, Cima RR, Benoit E, Breen EL, Bleday R. Rectal complications after prostate brachytherapy. Dis Colon Rectum 2004 Sep;47(9):1487-1492.
50. Kang SK, Chou RH, Dodge RK. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(1):99-103.
51. Stone NN, Stock RG. Prospective long-term analysis of urinary symptoms and quality of life in men with large or small prostates treated with prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(suppl):1006.
52. Potters L, Torre T, Fearn PA, et al. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(5):1235-1242.
53. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erection function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. J Urol 2001;165:436-439.
54. Panholzer A, Olschlager R, Somay B, Buchler F, Maier U, Hawliczek M, Madersbacher S. The effect on erectile function of 103 palladium implantation for localized prostate cancer. BJU Int 2005 Apr;95(6):847-850.
55. Mabeesh N, Chen J, Beri A, Stenger A, Matzkin H. Sexual function after permanent I125 brachytherapy for prostate cancer. Int J Impot Res 2005 Jan-Feb;17(1):96-101.
56. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(4):893-902.
57. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Jackson C, Ulchaker J, Klein E, Clezki J, Zippe CD. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer. Urology 2003 Dec;62(6):1103-1108.
58. Fujioka H, Ishimura T, Sakai Y, Fujii T, Takenaka A, Fujisawa M. Erectile function after brachytherapy with external beam radiation for prostate cancer. Arch Androl 2004 Jul-Aug;50(4):295-301.
59. Shemtov OM, Radomski SR, Crook J. Success of sildenafil for erectile dysfunction in men treated with brachytherapy or external beam radiation for prostate cancer. Can

J Urol 200a Dec;11(6):2450-2455.

60. Finney J, Haynes AM, Cross P, Brenner P, Boyn A, Stricker P. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. Urology 2005 Aug;66(2):377-381.
61. Davis JW, Dunn RL, Lynch DF, et al. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. J Urol 2001;166:947-952.
62. Bacon CB, Giovanucci E, Testa M, Kawachi I. The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. J Urol 2001;166:1804.
63. Feigenberg SJ, Lee WR, Desilvio ML, Winter K, Plinsky TM, Bruner DW, Lawton C, Morton G, Balkadi M, Sandler H. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jul 15;62(4):956-964.
64. Reis F, Netto NR Jr, Reinato JA, Thiel M, Zani E. The impact of prostatectomy and brachytherapy in patients with localized prostate cancer. Int Urol Nephrol 2004;36(2):187-190.
65. Bradley M, Bissonette E, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding functions of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. BJU Int 2004;94:1003-1009.
66. Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ, Stoddard ML, Lubeck DP, Henning JM. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. Cancer Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology 1999;54:503-508.
67. Jo Y, Ynichi H, Tomohiro F, Yoshinari I, Masaro F. Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life. BJU Int Jul 2005;96(1):43-47.
68. Merrick GS, Butler Wm, Wallner K, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, Lief JH. Permanent prostate brachytherapy-induced morbidity in patients with grade II and III obesity. Urology 2002 Jul;60(1):104-108.
69. Yoroza A, Taya K, Ohasi T, Monma T, Saito S. Seed loss through the urinary tract and retrieval after prostate seed implant. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 2005 Jul;65(3):263-265.
70. Chen QS, Blair HF. Thyroid uptake of 125iodine after prostate permanent brachytherapy. J Urol. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1827-9.
71. Penson DF, Schonfeld WH, Flanders SC, et al. Relationship of first-year costs of treating localized prostate cancer to initial choice of therapy and stage at diagnosis: results from the CaPSURE database. Urology 2001;57:499-503.
72. Elliot K, Wallner K, Merrick G, Herstein P. Medical malpractice of prostate brachytherapy. Brachytherapy 2004;3(4):237-239. Young H. Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. Surg Gynecol Obstet 1922;34:93-98.