



Progression of Prostate Cancer after Brachytherapy, Categorized by Risk groups.

Yossak Sakulchaiyakorn, M.D.

Abstract

Objective: To study the progression of prostate cancer after Brachytherapy in Phramongkutklao Hospital by using PSA as a surrogate of outcome. Using PSA to calculate for BRFS (Biochemical Relapse free Survival) and % free from PSA failure. This study also studied the side effects, complication and Quality of life after Brachytherapy.

Group and Methods: Localized prostate cancer patient in Phramongkutklao hospital for 78 patients, since December 2000 until October 2008 were categorized by D'Amico (1998) risk group to 3 groups. In low and Intermediate risk patients were treated mostly with Brachytherapy alone. In high risk group patients usually were treated by combination therapy which are external beam radiation and androgen deprivation therapy for a period of time.

Outcome: Longest follow up of the patient was almost 8 years and the average follow up time was 4.2 years. The results were satisfactory. BRFS by risk group: low, intermediate and high risk were 100%, 96% and 93.3% respectively. %Free from PSA failure by initial PSA: <10, 10-20, >20 were 93.8%, 92.3%, 84.8% respectively. The study showed that risk group affects the outcome significantly (P value=0.001)

Most side effects were lower urinary tract symptoms which are controlled by medication but some (14% of severe LUTS patients) were needed to TUR-P.

Serious complication, such as prostaticorectal fistula was not seen.

Conclusion: Brachytherapy is the suitable choice of treatment in localized prostate cancer with satisfactory outcome and low side effects and complications.

However this study is quite small and short term study when compared to the 15 years follow up study in US. But it is Perhaps the beginning of study in the outcome of Brachytherapy in Thailand. The Author hopes that there will be larger and more accurate study in Thailand.

โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในเพศชายและเป็นสาเหตุการตายอันดับสองรองจากมะเร็งปอด[1] โดยการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากนั้นมีหลายวิธีการรักษาในปัจจุบันที่ยอมรับว่าเป็น gold standard สำหรับ localized prostate cancer คือ radical prostatectomy[2,3] ไม่ว่าจะเปิดหรือ Laparoscopic ถึงแม้ว่าเทคโนโลยีและความเข้าใจใน anatomy ของคัลลยแพทย์ในปัจจุบันจะดีขึ้นมาก ก็ยังมีการเกิด complication ทั้ง minor และ serious complication ได้[4] เช่น intraoperative bleeding ซึ่งในบางรายงานมี intraoperative bleeding ถึงประมาณ 1,550 ml ใน open technique และ ประมาณ 400-800 ml ใน Laparoscopic technique[5,6] เพิ่ม risk ของ perioperative myocardial infarction, thromboemboli และ rectal injury[7], มีความจำเป็นสำหรับ blood transfusion, prolong admission time[8], sexual dysfunction[4]

Brachytherapy เป็นทางเลือกหนึ่ง สำหรับ localized prostate cancer เป็นที่แน่นอนว่า ในเรื่อง perioperative conditions ของ Brachytherapy จะดีกว่า radical prostatectomy เช่น intraoperative time, blood loss, post operative pain, length of hospital stay และสามารถหลีกเลี่ยง urinary morbidity เกิดจาก radical prostatectomy เช่น anastomosis leakage or stricture หรือ urinary incontinence

อีกประการหนึ่ง การใช้ clinical staging assessment โดยอาศัย imaging ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น transrectal ultrasonic study, CT scan, MRI, cystoscopy ก็ไม่ได้มีความแม่นยำ 100% มักจะมีความผิดพลาดในเรื่อง understaging อยู่เสมอๆ[27] ดังนั้นเราจะพบว่าหลังทำ standard radical prostatectomy มักจะมีปัญหา local recurrence อยู่เสมอๆ หรือมี systemic recurrent จาก understaging ในผู้ป่วยดังกล่าวมาแล้ว เกิดเป็น salvage prostatectomy ซึ่งเพิ่มความยุ่งยากซับซ้อนในการให้ management ต่อไปอีก

ยิ่งใน high risk localized prostate cancer จะมีโอกาสที่จะเกิด treatment failure ได้มากน้อย ตาม risk factors ที่มีในผู้ป่วยนั้นๆ การให้ neoadjuvant treatment เป็น external beam radiation therapy (EBRT) หรือ androgen deprivation therapy (ADT) จึงมีบทบาทสำคัญในการลดอัตราการล้มเหลวในการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว[4,17]

สิ่งที่ยังไม่ทราบแน่ชัดของ Brachytherapy คือเรื่อง outcomes ต่างๆ อันได้แก่ biochemical relapse free survival, time to PSA failure, overall survival, และ long-term complication เช่น sexual potency, voiding symptoms, overall quality of life

จนถึงปัจจุบันเริ่มมีรายงานในต่างประเทศมากขึ้นเรื่อยๆ เกี่ยวกับ outcomes ของการรักษาด้วยวิธี Brachytherapy ซึ่งมีผลลัพธ์ที่ดี มีรายงาน Brachytherapy in high risk disease (D'Amico criteria) Biochemical relapse free survival โดยใช้ ASTRO criteria ใน high risk group ที่ 13 ปี อยู่ที่ 80% โดยเป็นการรักษาเพียง brachytherapy อย่างเดียว ไม่ได้ใช้ combination กับ EBRT หรือ ADT[9], มีรายงาน 15-year biochemical relapse free survival โดย risk group low intermediate and high คือ 86%, 72% และ 47% ตามลำดับ[13], มีรายงาน 10-year biochemical relapse-free survival low intermediate และ high risk group ได้ 84%, 93% และ 57% ตามลำดับ[14]

สำหรับเรื่อง complication ต่างๆ ของ brachytherapy เช่น voiding function[10] และ sexual function นั้นพบได้น้อย[11] และ long-term serious complication ของ Brachytherapy คือ rectal complication ก็ยังพบได้น้อยลงมากในปัจจุบัน[12] ในผู้ป่วยที่ได้รับ brachytherapy ในปัจจุบันมีเทคโนโลยีการฝังเมล็ดรังสีเข้าไปใน prostate gland ผ่านทาง transperineum ที่ดีขึ้นมาก มีการใช้คอมพิวเตอร์คำนวณการกระจายตัวของเมล็ดรังสีในต่อมลูกหมากเป็น 3 มิติ มี dosimetry ที่แม่นยำ[12] ดังนั้น incidence ของ complication นี้ น่าจะลดลงไปอีก การรายงาน outcomes ของ Brachytherapy ในประเทศไทยยังมีอยู่น้อย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาหนึ่งในจุดเริ่มต้นของการรายงาน outcome ในประเทศไทย

โดยรวมแล้ว Brachytherapy เป็นทางเลือกที่ดีมากอย่างหนึ่งในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก clinically localized disease โดยได้ outcome ไม่ต่างกับ radical prostatectomy[15] ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการรักษาที่เป็น invasive surgery ที่มี risk ของ serious complication และ brachytherapy ได้ผลที่ดีกว่าการให้รักษาโดย castration หรือ androgen deprivation therapy หรือ External beam radiation เพียงอย่างเดียว[15]

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่า

เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก และได้รับการรักษาด้วยวิธี Brachytherapy โดย นพ. บัณฑิต กาญจนพยัคฆ์ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ ธ.ค. 2543 ถึง ธ.ค. 2551 จำนวน 75 ราย อายุตั้งแต่ 49 ปี ถึง 86 ปี อายุเฉลี่ยที่ 68.9 ปี การศึกษาได้แบ่งเก็บค่าทางสถิติของผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตาม risk group (risk stratification)

โดยใช้ D'Amico criteria 2004[18,19] คือ

low risk group : stage below T2b

: PSA<10

: Gleason score<7

intermediate group : stage T2b

: PSA 10-20

: Gleason score =7

high risk group : stage > T2b

: PSA>10

: Gleason score>7

Brachytherapy treatment course

Combination therapy with external beam radiation (EBRT)

In high risk group มีโอกาสที่จะเกิด extracapsular extension, seminal vesicle invasion ตลอดจน lymph node metastasis ได้ ถึงแม้ว่าจากผลพยาธิวิทยา ในผู้ป่วย high risk ที่ได้รับการผ่าตัด radical prostatectomy จะมี extracapsular extension ประมาณ 5 mm และพลังงานจากเมล็ดรังสีสามารถครอบคลุมถึงนอก capsule ได้ 6 mm และนอกจากนี้ยังมีโอกาสของ lymph node micrometastasis ที่ understaging จากภาพรังสี ซึ่ง EBRT สามารถช่วยทำลายได้ มีรายงาน 10-year biochemical relapse free survival ที่ดีกว่า ในรายงานที่ได้รับ combination therapy with external beam radiation[14] โดยให้เป็น neoadjuvant EBRT 40-50 Gy[20] ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่ได้รับ EBRT ร่วมด้วย 8 ราย

Combination with androgen deprivation

ใช้ maximum androgen blockade (MAB) with GnRH agonist และ antiandrogen ก่อน Brachytherapy เพื่อลดขนาดของ prostate volume ทำให้ surgical technique ในการทำ seed implantation ให้มีการกระจายตัวของเมล็ดรังสีได้ดีขึ้น โดยในรายที่ prostate volume มากกว่า 60 gram จะให้ MAB 2 เดือนก่อน brachytherapy

Intermediate group มีรายงานว่า เป็นกลุ่มที่มีประโยชน์สูงสุด ในการให้ MAB ให้ 6 เดือน โดยแบ่งเป็นให้ 2 เดือนก่อน Brachytherapy

high risk จะให้ MAB ต่อหลังจาก brachytherapy ประมาณ 2 ปี

Trimodality คือ androgen suppression, brachytherapy และ EBRT สำหรับ high risk prostate cancer ให้ผลลัพธ์ที่ดีมากใน high risk group มี local control ที่ดี ทั้งจาก biochemical และ post treatment prostate biopsy[21]

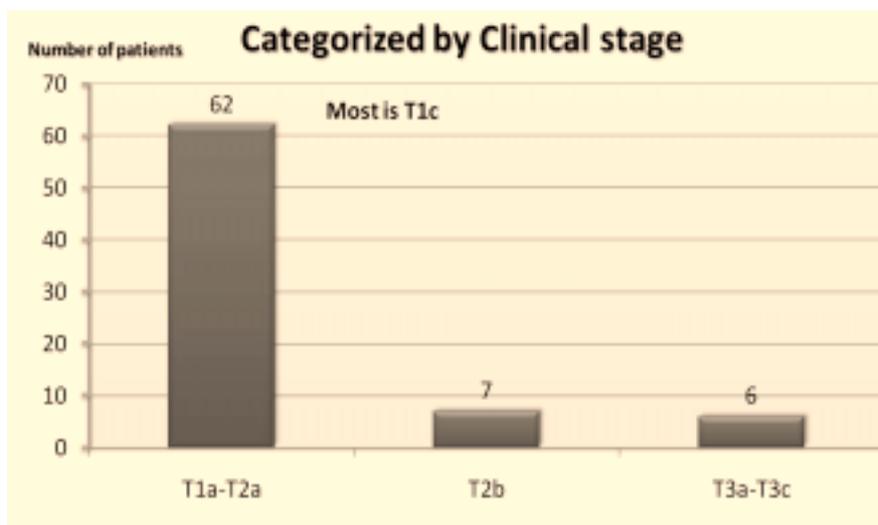
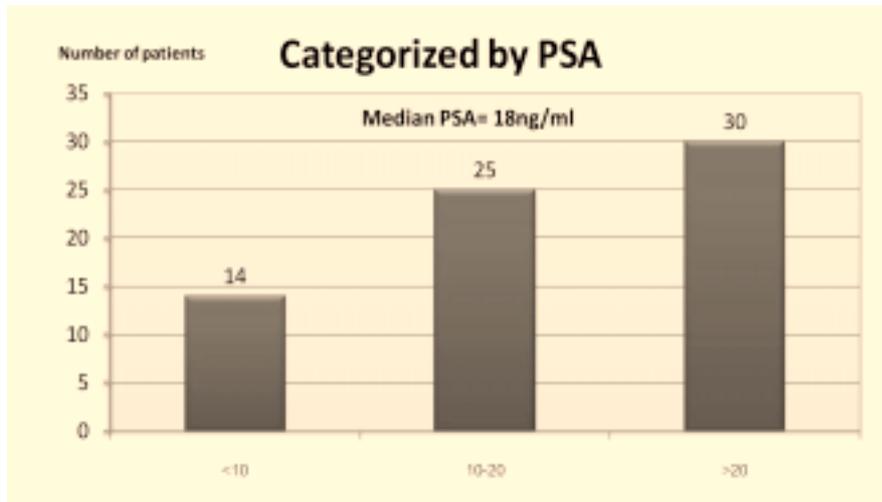
Isotope implantation

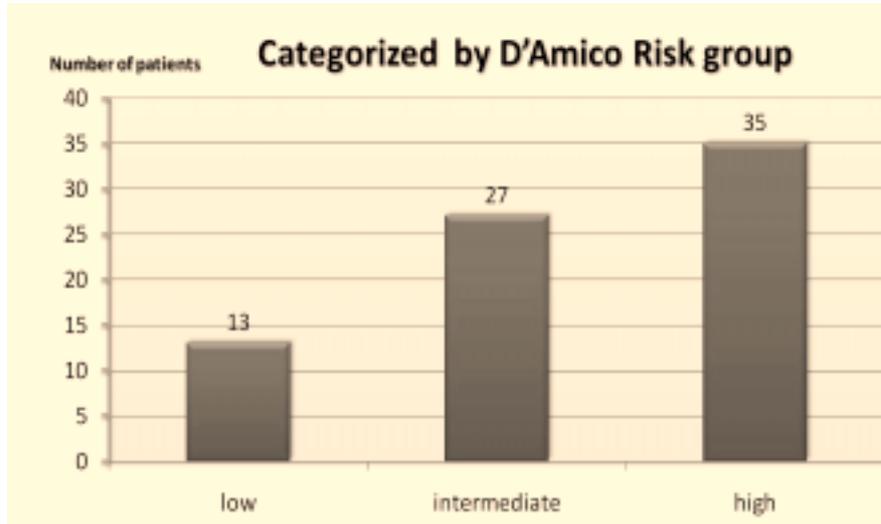
I-125 ใช้ 70 ราย

Pd-103 5 ราย

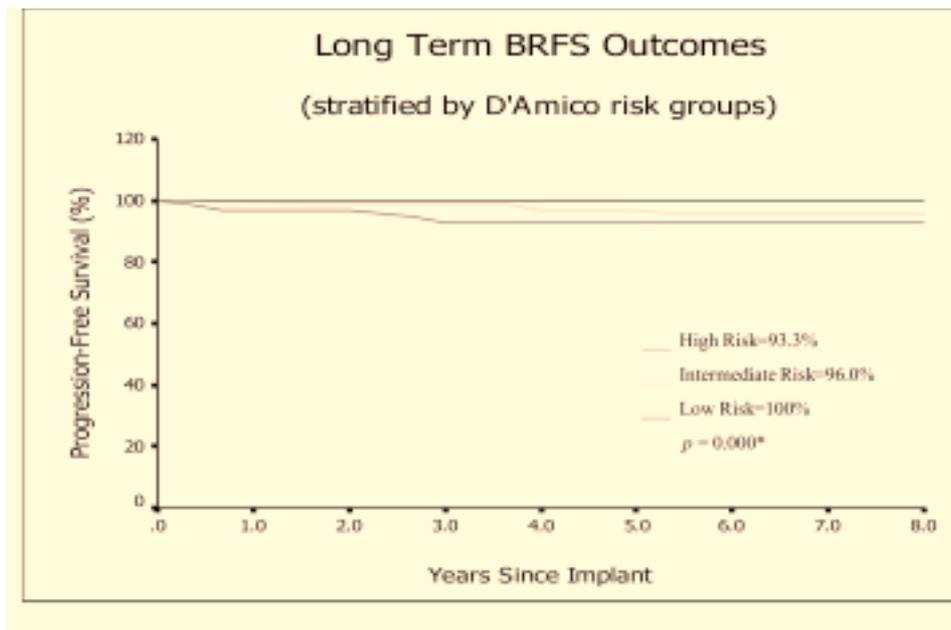
เลือกใช้ในรายที่ Gleason score ≥ 8 , PSA >15, clinical classification T2b-T3[22] ให้ biochemical และ clinical control ที่ดีใน clinically organ confined disease cell, Pd-103 ได้ผลดีใน cell ที่มีการแบ่งตัวเร็ว หรือ life cycle สั้น ตามหลัก radiobiology recommended dose อยู่ที่ 145 Gy สำหรับ I-125 และ 115-120 Gy สำหรับ Pd-103[20]

แผนภูมิแสดงการกระจายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษานี้

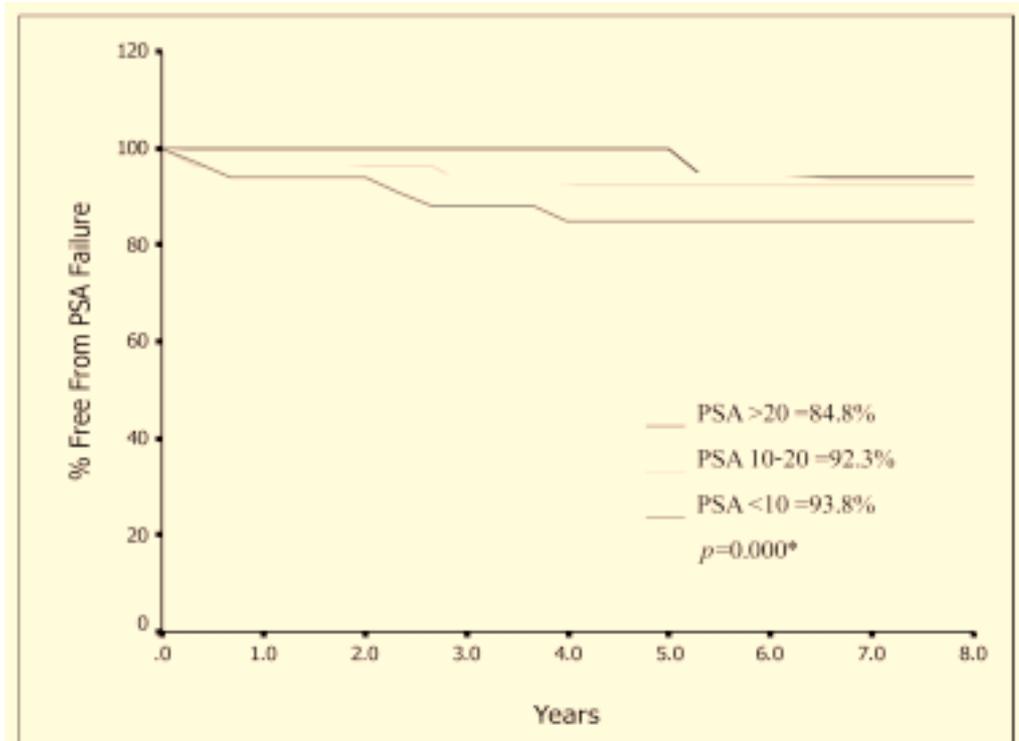




แผนภูมิแสดง biochemical relapse free survival ดูจำนวนของผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตรอด และไม่มี PSA failure (เกณฑ์ตามASTRO ดังจะกล่าวต่อไป) ตามระยะเวลาหลังจากได้รับการรักษา Brachytherapy โดยแบ่งตาม risk group ของ D'Amico



แผนภูมิแสดง %free from PSA failure โดยใช้เกณฑ์ PSA failure (เกณฑ์ตาม ASTRO ดังจะกล่าวต่อไป) ตามระยะเวลาหลังจากได้รับการรักษาโดย Brachytherapy โดยแบ่งเป็นตาม PSA risk group



PSA failure criteria ในการศึกษาใช้ 2 criteria ร่วมกัน ถ้าอันใดอันหนึ่ง failure ก็จัดว่าเป็น PSA failure, 2 criteria คือ

1. **ASTRO criteria**(American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) definition 1997[24,25] คือ three consecutive PSA increases measured 6 months apart and back-dates the time of cancer progression to halfway between the PSA nadir and the first rising PSA level

มีรายงานถึง post-treatment PSA nadir < 0.5 ng/ml เป็น predictor ที่สำคัญในการบอกถึง disease free survival[11]

ดังนั้นแล้วเราจึงดัดแปลงเพิ่มเติม definition ของ ASTRO อีกเล็กน้อย คือ การเพิ่มขึ้นครั้งที่ 3 ของ PSA ต้องเกิน 0.5 ng/ml จึงจะถือว่าเป็น failure[9]

2. **Local failure** เมื่อ PSA nadir >1.0-2.0 และ PSA doubling time 11-13 months

Distant failure เมื่อ PSA nadir >2.0 และ PSA doubling time 3-6 months

ดังนั้น ถ้ามี PSA สูงเกิน 1.0 ng/ml เพียงแค่ครั้งเดียวเราก็จัดว่าเป็น PSA failure (แต่ถ้าหากอยู่ในช่วง 18 เดือนแรก หลัง brachytherapy เราจะพิจารณาติดตามผล PSA อีกครั้งที่ 3 เดือนว่าลดลงหรือไม่ เพราะค่า PSA ที่สูงอาจเป็นแค่การอักเสบของ prostate gland จาก radiation ได้ ทำให้ค่า PSA แกว่งขึ้นลงได้ หรือ PSA bounce)

PSA failure cases 7 cases

จัดอยู่ใน high risk group 5 ราย

intermediate group 2 ราย

Cause of deaths

จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต 10 ราย

Cancer specific death

2 ราย สาเหตุจาก

1. PSA failure และมี Bone metastasis, initial PSA 32 ng/ml, Gleason score 3+3, มี PSA failure ที่ 2

ปี หลัง brachytherapy และเสียชีวิตที่ 3 ปีหลัง brachytherapy เมื่ออายุ 72 ปี

2. Bone metastasis, ผู้ป่วยได้รับการรักษา C-spine spondylosis อยู่เดิม และ PSA เริ่มต้น ไม่สูงมาก 13 ng/ml (แต่ Gleason score 4+3) ประกอบกับผล bone scan ไม่ชัดเจน ทำให้ missed diagnosis of C-spine metastasis ที่มีตั้งแต่ก่อนเริ่ม Brachytherapy ว่าเป็น spondylosis เดิมของผู้ป่วย, ผู้ป่วยเสียชีวิตจาก cervical cord compression

ดังนั้น ผู้ป่วยที่มี PSA failure และเสียชีวิตจาก failure of treatment มีเพียง 1 คน

Non-cancer specific death

8 ราย สาเหตุจาก cirrhosis and hepatoma 2 ราย, Acute Myocardial infarction 2 ราย, severe Alzheimer (unknown cause) 1 ราย, cancer of pancreas 1 ราย, cancer of nasopharynx 1 ราย, Cancer of stomach 1 ราย

Side effects and complication

Complication ที่พบได้ มี urinary incontinence, Bladder outlet obstruction, erectile dysfunction ซึ่งพบได้บ้าง[17] ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจากผู้ป่วยในการศึกษานี้ก็สามารถรักษาได้ด้วย medical therapy, rectal complication นั้นพบได้น้อย[12] ซึ่งในการศึกษานี้ยังไม่พบ

แผนภูมิแสดง voiding symptoms

ซึ่งแยกเป็น 3 กลุ่ม

Irritative symptoms อันได้แก่ frequency, urgency, nocturia และ dysuria

Obstructive symptoms อันได้แก่ weak stream, straining, intermittent, incomplete emptying

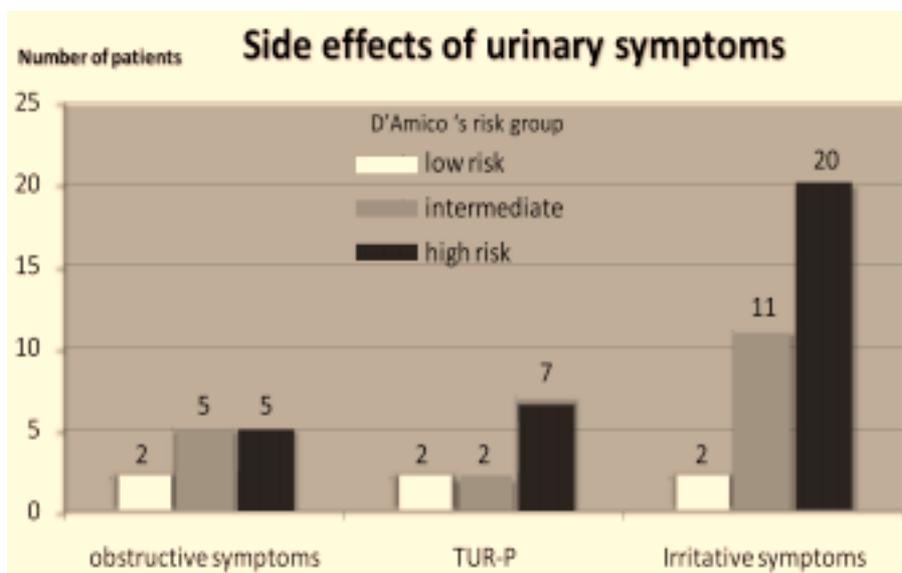
TUR-P (Transurethral resection of prostate)

คือผู้ป่วยที่มี obstructive symptoms มาก ไม่ดีขึ้นเมื่อให้ยา หรือในรายที่มี refractory AUR และอาการอื่นๆ อันได้แก่ hematuria (2 ราย), perineal pain (1 ราย), constipation(4), musculoskeletal pain (2 ราย), Gynecomastia (3 ราย)

สำหรับ serious complication ของ brachytherapy คือ prostatourethral-rectal fistula นั้นพบได้น้อย คือ 0.2% ใน brachy monotherapy โดยผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด fistula เกิดหลังจากการ biopsy anterior rectal wall lesion ดังนั้น การ biopsy rectal wall เป็นสิ่งที่ไม่ควรทำในผู้ป่วย Brachytherapy[26] ซึ่งในการศึกษานี้ยังไม่พบ

Conclusion

การศึกษานี้ ได้แสดงให้เห็นถึง ผลการรักษาผู้ป่วย localized cancer of prostate โดยวิธี Brachytherapy โดยตัวแสดงให้เห็นถึงผลการรักษาเป็น Biochemical re-



lapse free survival (BRFS) และ %free of PSA failure โดยมีการติดตามผู้ป่วยนานที่สุด 8.1 ปี หลังการรักษา Brachytherapy ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ยที่ 3.3 ปี ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ BRFS ตาม D'Amico risk group คือ low intermediate และ high risk ได้ 100%, 96% และ 93.3% ตามลำดับและ %free from PSA failure ตามกลุ่ม PSA ที่ <10, 10-20, >20 ได้ 93.8%, 92.3% และ 84.8% ตามลำดับ และการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า risk group classification มีผลต่อ outcome ของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (p value=0.000) สำหรับ complication ส่วนมากเป็น minor

complications เกี่ยวกับ voiding symptoms ที่สามารถรักษาได้ด้วยยา แต่ก็มีส่วนหนึ่ง (14%) ที่ได้รับการรักษาด้วย TUR-P (63.6% ของผู้ป่วยที่ทำ TUR-P เป็นกลุ่ม high risk)

การศึกษานี้เป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษา outcome ของ Brachytherapy ในประเทศไทย ซึ่ง sample size และระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย ยังน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่มีการรักษาด้วย Brachytherapy มาเป็นระยะเวลามากกว่า 15 ปี ผู้แต่งหวังว่าในอนาคต จะมีการศึกษาที่ขนาดใหญ่และชัดเจนยิ่งขึ้นในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Ahmedin Jemal., 2004. Ahmedin J, Ram C. Tiwari, et al: Cancer Statistics, 2004. **CA Cancer J Clin** 2004; 54:8
2. Quaranta et al., 2004. Quaranta BP, Marks LA, Anscher MS: Comparing radical prostatectomy and Brachytherapy for localized prostate cancer. **Oncology** 2004; 18: 1289-302.
3. Moul JW., 2002. Moul JW, Wu H, et al : Epidemiology of radical prostatectomy for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen: an overview of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research national database. **Surgery**, 2002 Aug; 132(2): 213-9.
4. Penner Schraudenbach., 2007. Penner S, Carlos E. Bermejo, et al: Management of the complications of radical prostatectomy. **Current prostate reports** 2007 Nov; 5(4): 153-8.
5. J. Rassweiler.,2002. Rassweiler, O. Seeman, et al: Laparoscopic Versus Open Radical Prostatectomy: A Comparative Study at a Single Institution. **J Urol** 2002; 169: 1689-1693.
6. B. Guillonneau.,2001.B. Guillonneau, F. Rozet, et al. Perioperative complications of laparoscopic Radical Prostatectomy: The Montsouris 3-year experience: **J Urol** 2001; 167(1):51-6.
7. H. Lepor.,2000. H. Lepor, A. Neider, et al. Intraoperative and Postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. **J Urol** 2000; 166(5): 1729-33.
8. Hedican and Walsh, 1994. Hedican SP, Walsh PC: Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. **J Urol** 1994; 152: 1181-3.
9. Ragde et al., 2001. 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: 739-47.
10. N. Stone.,2003. N. Stone,R. Stock, et al : Prospective assessment of patient-reported long-term urinary morbidity and associated quality of life changes after 125I prostate brachytherapy. **Brachytherapy** 2003; 2(1): 32-9.
11. Grado et al., 1998. Grado GL, Larson TR, 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: 289-98.
12. Blasko et al., 2002. Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, et al: Brachytherapy for carcinoma of the prostate: Techniques, patient selection, and clinical outcomes. **Semin Radiat Oncol** 2002; 12: 81-94.
13. Sylvester et al., 2004. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, et al: Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer treated with Brachytherapy. **ASCO Abstract** 2004; 4567.

14. Sylvester et al., 2003. Sylvester 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 Radiat Oncol Biol Phys** 2003; 57: 944-52.
15. Quaranta et al., 2004. Quaranta BP, Marks LA, Anscher MS: Comparing radical prostatectomy and Brachytherapy for localized prostate cancer. **Oncology** 2004; 18: 1289-302.
16. D'Amico et al., 2003. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al: Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. **J Natl Cancer Inst** 2003; 95:1376-83.
17. Benoit et al., 2000b. Benoit R, Naslund MJ, Cohen J: Complications after prostate Brachytherapy in the Medicare population. **Urology** 2000; 55: 91-6.
18. D'Amico et al., 1998b. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz S, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **JAMA** 1998; 280: 969-74.
19. D'Amico et al., 2004b. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al: Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer-specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. **J Urol** 2004; 172(pt 2): S42-S46: discussion S46-S47.
20. Nag et al., 1999. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent Brachytherapy of prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1999; 44: 789-99.
21. Stock et al., 2004. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA, et al: Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 59:1352-9.
22. Stock and Stone, 2002. Stock RG, Stone NN: Preliminary toxicity and prostate-specific antigen response of a phase I/II trial of neoadjuvant hormonal therapy, 103Pd Brachytherapy, and three-dimensional conformal external beam irradiation in the treatment of locally advanced prostate cancer. **Brachytherapy** 2002; 1: 2-10.
23. Grimm et al., 2000. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al: Palladium-103 Brachytherapy for prostate carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46: 839-50.
24. Sandler et al., 2003. Sandler HM, Pajak TF, Hanks GE, et al: Can biochemical failure (ASTRO definition) be used as a surrogate endpoint for prostate cancer survival in phase III localized prostate cancer clinical trials? [abstract 1529]. **Proc ASCO** 2003; 22: 381.
25. Consensus statement, 1997. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37: 1035-41.
26. Theodorescu et al., 2000. Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG: Prostatourethral-rectal fistula after prostate Brachytherapy. **Cancer** 2000; 89: 2085-91.
27. Wolf et al., 1995. Wolf Jr JS, Cher M, Dall'era M, et al: The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. **J Urol** 1995; 153: 993.