

Correlación entre morbilidad urinaria y volumen prostático en braquiterapia con Iodo 125 por cáncer de próstata

Correlation between urinary toxicity and prostate volume in brachytherapy with Iodine 125 for prostate cancer

Martínez, Pablo Francisco; Bergero, Miguel Angel; Jurado, Danilo; Capiel, Leandro; Villamil, Wenceslao; Giudice, Carlos; Palacios, Victor; Sardi, Mabel; Damia, Oscar

Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Demostrar la relación que existe entre el volumen prostático y la toxicidad urinaria en pacientes tratados con braquiterapia.

Material y métodos: Es un estudio observacional retrospectivo, donde se analizaron 140 pacientes tratados con braquiterapia, con un seguimiento mínimo de 6 meses. Fueron incluidos pacientes con riesgo bajo e intermedio en la clasificación de D'Amico, y un volumen prostático inferior a 60 cc medido por ecografía transrectal. Se evaluó la presencia de síntomas urinarios antes y después del procedimiento utilizando el International Prostate Symptom Score (IPSS), y se los dividió en dos grupos según el volumen prostático: en menor de 40 cc y mayor o igual a 40 cc. Se realizó el cálculo estadístico con el software Statistix 7.0, utilizando el método Chi-Square.

Resultados: La edad media fue de 66,5 años, el volumen prostático fue de 34,11 cc. El 74,2% presentó volumen menor a 40 cc y el 25,8 %, igual o mayor a 40 cc. Todos los pacientes tenían un IPSS pre-braquiterapia menor a 7. En los pacientes con un volumen prostático menor a 40 cc, 2 incrementaron el IPSS a moderado y sólo 1 presentó RAO. En los pacientes con volumen igual o mayor a 40 cc, 5 incrementaron el score de IPSS a moderado siendo estadísticamente significativo ($p:0,0045$) y 6 presentaron RAO, siendo este riesgo estadísticamente significativo ($p:0,0002$).

Conclusión: Los pacientes con un volumen prostático igual o mayor a 40 cc tienen mayor riesgo de incrementar el IPSS y de presentar RAO.

PALABRAS CLAVE: Morbilidad urinaria, volumen prostático, braquiterapia.

Introduction: To show the relation between prostatic volume and urine toxicity in patients treated with brachytherapy.

Material and Methods: This is an observational retrospective study, where 140 patients treated with brachytherapy were analyzed, with at least a 6 months follow up. Patients with low and medium risk were included in D'Amico classification and a prostatic volume of less than 60 cc measured by transrectal ultrasound were included. We assessed urinary symptoms in these patients before and after the procedure using the International Prostate Symptom Score (IPSS), and they were divided into two groups according to prostatic volume: less than 40 cc and equal or more than 40 cc. We used the software Statistics 7.0, using the Chi-Square method to perform a statistic calculation.

Results: Mean age was 66.5 and prostatic volume was 34.11 cc. 74.2% showed less than 40 cc volume and 25.8% equal or more than 40 cc. Every patient had less than 7 IPSS before brachytherapy. Two patients with prostatic volume less than 40 cc increased IPSS to moderate and only 1 had acute urinary retention. Five patients with prostatic volume equal or more than 40 cc increased IPSS score to moderate being statistically significant ($p:0.0045$) and 6 had acute urinary retention being this also statistically significant ($p:0.0002$).

Conclusion: Patients with a prostatic volume of 40 cc or more have a higher risk of increasing their IPSS or presenting urinary acute retention.

KEY WORDS: Urinary toxicity, prostate volume, brachytherapy.

Aceptado en Marzo de 2010
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on March 2010
Conflicts of interest: none

Correspondencia

Pablo Francisco Martínez
Email: pablo.martinez@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la principal neoplasia maligna y la segunda causa de muerte por cáncer en varones de los Estados Unidos, siendo diagnosticado principalmente en estadios tempranos.¹

El tratamiento va desde la vigilancia hasta la prostatectomía radical, teniendo que adecuar el tratamiento a cada paciente según el estadio tumoral, la edad y los síntomas obstructivos urinarios.^{2,3}

Es bien conocido, que la braquiterapia se asocia a síntomas urinarios bajos y que la retención de orina es una complicación posible en este tratamiento. Se ha relacionado la morbilidad urinaria a ciertas condiciones previas a la braquiterapia, reportándose un mayor riesgo en pacientes que presentan un volumen prostático aumentado.⁴⁻¹¹

En nuestro trabajo, evaluaremos si existe alguna relación entre los síntomas urinarios bajos y retención aguda de orina completa (RAO) con el volumen prostático previo a la braquiterapia.

OBJETIVO

Demostrar la relación que existe entre morbilidad urinaria (síntomas urinarios bajos y retención completa de orina) y volumen prostático pre-braquiterapia en pacientes tratados con este método por cáncer de próstata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en el que fueron analizadas las historias clínicas de 140 pacientes sometidos a braquiterapia (para el tratamiento de su cáncer de próstata) en el Hospital Italiano de Buenos Aires, entre diciembre de 1999 y enero del 2009. Todos los pacientes tuvieron un período de seguimiento mínimo de 6 meses.

Fueron incluidos pacientes con riesgo bajo e intermedio en la clasificación de D'Amico (en la que se evalúa el estadio clínico, el grado Gleason y el PSA pre-braquiterapia).

Se incluyeron pacientes sin antecedentes de obstrucción infravesical ni cirugías prostáticas y con un volumen prostático menor a 60 cc.

A todos los pacientes se les realizó estudio volumétrico prostático con ecografía transrectal (Siemens Sonoline Prima con transductor 360°), utilizando un transductor de 7 MHz y haciendo cortes cada 5 mm. El mismo fue realizado siempre por el mismo operador.

Estos datos fueron almacenados con las grillas de coordenadas, conociendo así el volumen exacto de la próstata y la forma de la misma. Con las imágenes obtenidas se efectuó el cálculo dosimétrico (pre-planificación) sobre la ubicación y número de semillas a colocar para alcanzar una dosis de 16.000 cGy o 14.500 cGy a partir de las recomendaciones del TG43. Se utilizaron semillas de Iodo 125 con una actividad que osciló entre 0,28 a 0,40 mCi, siendo 0,39 mCi la carga habitual.

La noche previa al implante se le aplicó un enema evacuante a todos los pacientes. El procedimiento se realizó con anestesia general, y profilaxis antibiótica con cefalotina. Las semillas se colocaron en una aguja de 18 gauge con espaciadores de catgut de 5 mm.

El implante se llevó a cabo en quirófano utilizando el mismo ecógrafo transrectal con el que se realizó el estudio volumétrico, un arco en C y la grilla alfanumérica que nos permitió guiar las agujas a las coordenadas donde se implantaron las semillas. Se colocó una sonda vesical y se insufló el balón con material de contraste, llenándose la vejiga con 300 ml de solución fisiológica. En estas condiciones, se procedió al implante de semillas según la pre-planificación. Una vez terminado el implante se realizó una radiografía y una uretroscistofibroscopía para verificar la ausencia de semillas en el tracto urinario inferior. Se dejó colocada una sonda vesical Foley de 18 Fr por 4 horas.

Todos los pacientes fueron dados de alta el mismo día del procedimiento con tratamiento alfabloqueante por un lapso mínimo de 3 meses.

A los 30 días se realizó tomografía axial computada de próstata cada 3 mm con grilla milimetrada cada 5 mm para control dosimétrico del implante.

El seguimiento se realizó con PSA al mes, a los 3 meses, a los 6 meses, y luego semestralmente. Tacto rectal anual y centellograma óseo corporal total anual.

En todos los pacientes se evaluó la presencia de síntomas urinarios antes y después del procedimiento utilizando el IPSS (International Prostate Symptom Score).

0-7	Síntomas leves
8-19	Síntomas moderados
20-35	Síntomas severos

Tabla 1. Clasificación sintomática IPSS.

Aquellos pacientes que reunían criterios para braquiterapia, con un volumen prostático superior a 60 cc y menor a 80 cc por ecografía transrectal, se les indicó bloqueo androgénico completo por 3 meses. Por otro lado, los pacientes con un volumen prostático menor a 60 cc fueron tratados con bloqueo androgénico completo para tratar de disminuirlo a menos de 40 cc.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, según el volumen prostático (menores de 40 cc y/o igual o mayores de 40 cc) y se evaluó la incidencia de síntomas urinarios bajos después del tratamiento radiante, así como la posibilidad de retención urinaria.

Antes y después de la braquiterapia, los pacientes fueron evaluados en lo que respecta a los síntomas urinarios bajos utilizando el IPSS.

Se realizó el cálculo estadístico con el software Statistix 7.0, utilizando el método Chi-Square.

RESULTADOS

La edad media fue de 66,5 años (R:52-80), con un promedio de seguimiento de 56 meses (R:6-108). El 17% (N: 24) presentó un estadio T2a y el 83% (N: 116) un estadio T1c; un 92% (N: 129) presentó un Gleason igual o menor 6 y un 8% (N: 11) un Gleason 7 (3+4).

Pacientes	PSA		Gleason		Estadio	
	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	7	6	T1c	T2a
Número	100	40	11	129	116	24
Porcentaje	72%	28%	8%	92%	83%	17%

Tabla 2. Características de los pacientes analizados.

El volumen prostático promedio pre-braquiterapia fue de 34,11 cc (R:19-58). El 45% (N: 63) fue tratado con bloqueo androgénico completo para reducir el tamaño prostático a menos de 60 cc. El 74,2% (N: 104) tenía volumen prostático menor de 40 cc y el 25,8% (N: 36) igual o mayor de 40 cc.

El IPSS previo al procedimiento fue menor a 7 (síntomas urinarios leves) en el 100% de los pacientes.

Pacientes	Vol. prostático	
	< 40 cc	>
Número	104	36
Porcentaje	74%	26%

Tabla 3. Volúmenes prostáticos previos al procedimiento.

Se observó que de los pacientes que tenían un volumen prostático menor de 40 cc (N: 104), 2 empeoraron la sintomatología, incrementando el IPSS a moderado. De los pacientes con volumen prostático igual o mayor de 40 cc (N: 36), 5 incrementaron el IPSS a moderado, siendo la relación estadísticamente significativa (p:0,0045).

Pacientes	Vol. prostático	
	< 40 cc >	
Número	104	36
IPSS Pre-braquiterapia		
Leve	104	36
Moderado	0	0
Severo	0	0
IPSS Post-braquiterapia		
Leve	102	31
Moderado	2	5
Severo	0	0
Porcentaje	1,9%	13,8%
	p:0,0045	

Tabla 4. Relación entre volumen prostático pre-braquiterapia y síntomas urinarios bajos (IPSS).

Cuando se relacionó el volumen prostático y la posibilidad de RAO en la primera semana posterior al tratamiento, se observó un solo caso de RAO en pacientes con volumen prostático menor de 40 cc y seis casos en pacientes con un volumen prostático igual o mayor de 40 cc, siendo la relación estadísticamente significativa (p:0,0002).

Pacientes	Vol. prostático	
	< 40 cc >	
Número	104	36
RAO	1	6
Porcentaje	0,9%	16%
	p:0,0002	

Tabla 5. Relación entre volumen prostático pre-braquiterapia y RAO.

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar junto con el cáncer de colón y recto como causa de muerte por cáncer, representando el 10% de número de muertes esperables por año por cáncer en varones.¹

El diagnóstico de cáncer de próstata ha aumentado debido a la mejoría de los métodos diagnósticos, así como también al mejor entendimiento de la enfermedad. Esto ha permitido un diagnóstico en estadios más tempranos y en pacientes más jóvenes; observándose una disminución continua de las muertes por cáncer de próstata desde 1995.¹

En tumores de próstata órgano confinados, los tratamientos son variados yendo desde la vigilancia hasta la prostatectomía radical.^{2,3} El mejoramiento de la técnica, asociado a una baja morbilidad y buenos resultados, han permitido que el implante permanente de semillas radiactivas sea reconocido como una opción terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de próstata localizado.^{12,13}

En 1911, Pasteau describe el implante de Radio intraprostático vía transuretral mediante un catéter, para el tratamiento del cáncer de próstata;¹⁴ pero debido a los malos resultados y a la alta tasa de complicaciones, esta técnica quedó en desuso.

Otras técnicas fueron descritas sin éxito, hasta que en 1983 Holm y col. describen en Dinamarca el implante cerrado de semillas radioactivas por vía perineal guiado con ecografía transrectal.¹⁵ Esta nueva técnica se fue perfeccionando, siendo Stone y Stock en 1995 quienes describen la técnica a tiempo real y desarrollan los nomogramas para carga periféricas.¹⁶

La European Association of Urology (EAU) describe a la braquiterapia transperineal como una técnica segura y efectiva, para el tratamiento del cáncer de próstata.¹⁷

Es conocido que la braquiterapia se asocia a síntomas urinarios bajos y que la retención de orina es una complicación potencial en este tratamiento. Se ha relacionado la morbilidad urinaria a ciertas condiciones previas a la braquiterapia, reportándose un mayor riesgo en pacientes que presentan un volumen prostático aumentado.⁴⁻¹¹

Jon-Paul Meyer y col.¹¹ reportaron su experiencia en 100 pacientes con cáncer de próstata tratados con

braquiterapia, utilizaron la escala de IPSS para cuantificar los síntomas urinarios antes y después de la braquiterapia y observaron un incremento en los síntomas urinarios bajos, independientemente del volumen prostático. Además, el 11% de los pacientes que fueron sometidos a este procedimiento presentó RAO, todos ellos tenían volúmenes prostáticos mayores a 50 cc.

En nuestra serie, observamos que en los pacientes con volumen prostático igual o mayor de 40 cc, 5 incrementaron el IPSS a moderado contra sólo 2 de los pacientes con un volumen prostático menor a 40 cc, siendo la relación estadísticamente significativa ($p:0,0045$). Observamos episodios de RAO en 7 pacientes (5%). De ellos, 6 tenían un volumen prostático mayor a 40 cc y 1 tenía un volumen prostático menor a 40 cc. Por lo tanto, el volumen prostático previo al tratamiento es un factor predictivo significativo para RAO ($p:0,0002$).

Terk y col.⁷ reportaron su experiencia en 251 pacientes, evidenciando un 5,6% de RAO posterior al procedimiento. Postularon como factores que predisponen a la RAO posterior a la braquiterapia, el volumen prostático y la severidad de los síntomas del IPSS previos al tratamiento. Al igual que en nuestra experiencia, evidenciaron que el volumen prostático pretratamiento es un factor predictivo para la RAO.

Otras series, como la de Daphna y col.¹⁸ así como la de Nancy Lee y col.¹⁹ postulan también como factor predictivo al volumen prostático para presentar RAO posterior al tratamiento. Nancy Lee y col. también postulan el número de agujas implantadas como factor que predispone a presentar RAO. Si bien en nuestra experiencia evaluamos al volumen prostático como factor predictivo a la RAO no fueron evaluadas otras variables como el número de agujas implantadas. En nuestra casuística, las semillas poseían una carga energética similar en todos los pacientes lo cual relaciona el número de éstas directamente al volumen. Por lo tanto, la cantidad de agujas utilizadas para emplazar semillas se relaciona con el volumen prostático.

Algunos centros utilizan hormonobloqueo previo al procedimiento, para disminuir el volumen prostático y los síntomas urinarios. Los resultados han sido desalentadores en algunos centros con poca mejoría en los síntomas urinarios postprocedimiento y en algunos casos con mayor requerimientos de sondaje vesical.^{7,10} En nuestra experiencia, el disminuir el volumen prostático favoreció la evolución respecto de la morbilidad

urinaria, ya que disminuir el volumen por debajo de 40 cc con hormonobloqueo nos mejoró la evolución postoperatoria.

CONCLUSIÓN

Los pacientes que tienen volumen prostático igual o mayor de 40 cc en el estudio volumétrico previo al procedimiento, tienen una mayor probabilidad de incrementar el valor de IPSS y de presentar episodios de RAO en el postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmedin J, Taylor M, Alicia S, Asma G, Ward E and Thun M J. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
2. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T H, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid H P, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer, 2009. European Association of Urology; 9:42-9.
3. Porter A, Blasko J, Grimm P, Reddy S, Radge H. Brachytherapy for prostate cancer. *J Clin.* 1995; 45:165-78.
4. Arterbery VE, Wallner K, Roy J, Fuks Z. Short-term Mobility from CT planned transperineal I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25:661-7.
5. Grier D. Complications of permanent seed implantation. *J Brachytherapy Int.* 2001; 17:205-10.
6. Desai J, Stock RG, Stone NM, Lannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig.* 1998; 6(3):135-41.
7. Terk M, Stock R, Stone NM. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998; 160:1379-1382.
8. Mallick S, Azzouzi R, Cormierl A, Peiffert D, Mangin P. Urinary morbidity after I-125 brachytherapy of the prostate. *BJU* 2003; 92:555-58.
9. Gelbum D, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang X, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45:59-67.
10. Cook J, Mc Lean M, Catton C, Yeung I, Tshlias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute uri-

- nary retention after TRUS guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52:453-60.
11. Jon-Paul M, Richard C, Bell W, Elwell C and Kunkle RB. Brachytherapy for prostate cancer: is the pretreatment prostate volume important? *BJU International* 2008; 102:1585-88.
 12. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monog.* 1988; (7):3-6.
 13. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996; 14(8):2258-65.
 14. Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate par le Radium. *Rev Malad Nutr;* 1911:363-67.
 15. Holm H, Juul N, Pedersen J, Hansen, Stoyer H Y. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 1983; 130:283-86.
 16. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real time three dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol.* 1995; 1 (2):72-80.
 17. EAU. Disponible en: http://www.uroweb.nl/files/uploaded_files/2005ProstateCancer.Pdf, Accessed May 2008.
 18. Lee N, Wu C S, Brody R, Laguna J L, Katz A E, Bagiella E and Ennis R D. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1457-60.

COMENTARIO EDITORIAL

Felicito a los autores por el trabajo presentado. Es un ejemplo de un trabajo científico simple, pequeño pero bien hecho y con conclusiones absolutamente válidas, debido a que seguramente el Servicio de Urología tiene pautas claras de la evaluación preoperatorio y de los controles postoperatorios, lo cual permite recoger los datos y sacar conclusiones.

De manera retrospectiva, los autores correlacionan el Volumen Prostático Total (VPT) previo al implante con la probabilidad de RAO posterior. Evalúan 140 pacientes a los cuales se les realizan Bloqueo Androgénico a aquellos que tienen VPT mayores a 40 g, para llevarlos lo más cerca de ese valor.

Al comparar la evolución de los síntomas, medidos por IPSS, y la posibilidad de RAO, concluyen que próstatas mayores a 40 g tienen una posibilidad mayor de RAO y empeoramiento de los síntomas. En la última frase de la discusión, concluyen también que la "hormonoterapia nos mejoró la evolución postoperatoria". Sin embargo, en los resultados ni en las tablas se puede ver ese efecto. Para poder concluir eso, es necesario comparar cohortes con igual VPT, unos sin y otros con tratamiento hormonal, y eso no es hallable en el texto ni en las tablas.

Al compararlo con la literatura, hay coincidencia en sugerir que el VPT alto es un factor de riesgo de empeoramiento de los síntomas

Personalmente, creo que el análisis corresponde también hacerlo desde el punto de vista de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Creo que el CaP poco tiene que ver en la evolución de los síntomas, sino la repercusión del tratamiento (la Braquiterapia) sobre la HPB como la causante del empeoramiento de la OIV y de los Síntomas.

Varios trabajos han contribuido enormemente al conocimiento de la evolución de la HPB, sobre todo a la historia natural de la enfermedad.

El MTOPS¹ (Finasteride y Doxazosina) fue el primero, seguidos por el ALTESS², ALF-One (Alfuzosina) y últimamente por el COMBAT³ (Dutasteride y Tamsulozina). Todos los estudios, si bien no son exactamente comparables unos con otros, incluían un brazo de placebo, lo cual permitió estudiar mejor la historia natural de la HPB.

De esos estudios hemos aprendido que de las variables estáticas, las que mejor valor pronóstico tenían sobre la progresión de la enfermedad eran, contrariamente a la creencia histórica de los Urólogos, el VPT (mayor a 40 g) y el PSA (mayor a 2,5 ng/ml). Secundariamente, el Residuo Post Miccional elevado, los Síntomas iniciales y la Flujometría.

Los pacientes de riesgo estudiados en este trabajo tenían ambas variables, por lo que es lógico deducir la mayor probabilidad del empeoramiento de los síntomas y la progresión hacia la RAO. Los autores usaron el bloqueo hormonal como solución a este problema, pero sus resultados muestran que este tratamiento es efectivo para reducir el VPT, pero no para desobstruir a los pacientes. Es por este motivo que nuestro grupo (CDU), le realizamos una Resección Endoscópica del

Adenoma (RTU), como medio para disminuir el VPT y desobstruir a los pacientes, y contrariamente a los que se puede encontrar en la literatura, no hemos tenido ningún caso de incontinencia urinaria.

El mecanismo por el cual los pacientes se obstruyen post Braquiteria son varios. El primero a considerar es el edema que produce el traumatismo de las agujas y semillas, pero que se reduciría en pocas semanas. El segundo es la irritación de la radioterapia con la consecuente contracción del músculo del estroma prostático. Esto está demostrado por la gran diferencia de síntomas en aquellos pacientes que por distintos motivos no toman el alfa-bloqueante ("vacaciones" de medicamentos). Este mecanismo desaparecería aproximadamente a los 6 meses, con la merma en la radiación.

Pero creo que hay un tercer mecanismo, que es la fibrosis que se genera alrededor de las semillas, creando una próstata de mayor rigidez. Esto lo hemos visto aquellos que hemos resecado pacientes en el seguimiento a largo plazo, en que la movilidad de la uretra prostática es francamente menor. También explicaría la perpetuación de la obstrucción a través de los años.

Nuevamente felicito a los autores por el trabajo y al Servicio por su organización.

Marcelo Borghi
Centro de Urología (CDU)

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonnell JD, Roherborn CG, y cols.: The long-term effect of doxazocin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003, 349:2387-98.
2. Roherborn CG, for the ALTESS Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2 years placebo-control study. *BJU Int* 2006. 97:734-41.
3. Roherborn CG, Siami P, Barkin J, y cols.: The effect of dutasteride, tamsulosin and a combination therapy on lower urinary symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2 years results from the Combat Study. *J Urol* 2008, 179:616-21.