

Brachyterapi som behandling ved lokaliseret prostatakræft

Af overlæge Nis Nørgaard,
Urologisk afdeling, Herlev Hospital.

Brachyterapi kaldes også for indre strålebehandling og tilbydes kun til patienter, hvor kræften er lokaliseret til selve prostata og altså ikke vokset gennem kapslen eller spredt længere uden for prostata. Selvom dette er opfyldt, er der andre forhold, der kan diskvalificere patienter fra behandlingen. Disse forhold omtales senere i artiklen.

Denne artikel vil beskrive teknikken og rapportere de hidtidige erfaringer fra Herlev Sygehus. Brachyterapi (græsk *brachys* kort + *therapia* behandling) er en strålebehandling. *Brachy* refererer til, at strålingen kun har kort indtrængning i vævet, og derfor er lettere at kontrollere end strålebehandling med længere indtrængning. Ved brachyterapi placeres strålekilderne i det organ, der skal behandles. Dette er i modsætning til strålebehandling udefra (ekstern strålebehandling), hvor strålingen skal passere sundt væv, før den når det syge organ.

Brachyterapi ved prostatakræft er ikke en ny behandling. I 1970'erne behandlede professor Whitmore ved Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i USA patienter ved at implantere korn med radioaktivt Jod-125 i prostata [1-3]. Teknikken var meget anderledes end den, der anvendes i dag. Implantationen blev udført under en operation, hvor patientens abdomen blev åbnet som ved en radikal prostatektomi for at få adgang til prostata. Når prostata var blotlagt, blev stråledosis beregnet ud fra, hvor stor kirurgen *mente*, prostata var. Herefter førte han med *fri hånd* nåle med det radioaktive jod ind i prostata. Hvor dybt de skulle ind, blev bedømt af en assistent, der følte på patientens prostata gennem endetarmen. Der kan ikke være tvivl om, at denne teknik havde mangler. For det første var dosisplanlægningen baseret på et usikkert mål af prostatas størrelse. For det andet var indføringen af de radioaktive korn en frihåndsteknik, hvor den parallelle placering af nålene med kornene, som var forudsætningen for dosisplanen, upræcis. Dette førte til en uhomogen fordeling af strålingen, hvor områder af prostata blev underbehandlet, så kræftcellerne i disse "kolde" områder ikke blev slået ihjel, mens andre områder fik for høj stråling, hvilket øgede risikoen for bivirkninger.

Hvis brachyterapi skulle have en fremtid, måtte dosisplanlægningen og indføringen af de radioaktive korn gøres mere præcis. I 1981 beskrev professor Hans Henrik Holm fra Ultralydafdelingen på Københavns

Amts Sygehus i Herlev for første gang, hvordan man kunne tage en præcis biopsi fra prostata under vejledning af ultralydskanning gennem patientens endetarm (TRUS) [4]. Han kombinerede denne teknik med erfaringer fra tidligere brachyterapi-behandlinger af tumorer i bugspytkirtlen, og beskrev i 1983 for første gang grundlaget for den form for brachyterapi, man kender i dag [5,6].

Dosisplanlægningen blev foretaget på baggrund af TRUS, hvor man for hver 5mm fremstillede et tværbillede af prostata. Dette gav et meget præcist volumen af prostata, som stråle-onkologerne kunne bruge til beregning af, hvor kornene skulle placeres. Under selve implantationen sikrede man ved hjælp af TRUS, at kornene blev placeret som planlagt. Man anvendte et specielt nålestyringssystem, så man kunne følge nålene, og dermed de radioaktive korn, på ultralydskærmen. Alle TRUS på daværende tidspunkt resulterede dog kun i tværbilleder af prostata. Efter brachyterapien fik patienterne også ekstern strålebehandling. Der blev givet 160 Gray (Gy) med korn og 45 Gy som ekstern stråling. Den samlede stråledosis til prostata og omgivende væv blev derfor væsentligt større end den, der anvendes i dag. I stedet for radioaktivt guld anvendte man på Herlev radioaktivt jod-125.

Der blev behandlet 32 patienter frem til 1987. På grund af den høje stråledosis, specielt til de nærliggende organer endetarm og urinblære, fik fem patienter så alvorlige bivirkninger, at behandlingen blev stoppet i 1987. Senere blev resultaterne gjort op. Efter en median opfølgningstid på 65 måneder (35 – 98) var 11 uden tegn på spredning. Af disse 11 var syv stadig i live, mens fire var døde af andre årsager. En patient var i live, men havde udviklet metastaser. 18 var døde af deres prostatakræft. En patient var død af ukendt årsag, og en var det ikke muligt at lave follow-up på [7]. Behandlingen var tiltænkt patienter med lokaliseret prostatakræft, men hvis man ser patienterne nærmere an, må man mistænke, at flere allerede havde fremskreden sygdom på behandlingstidspunktet [7].

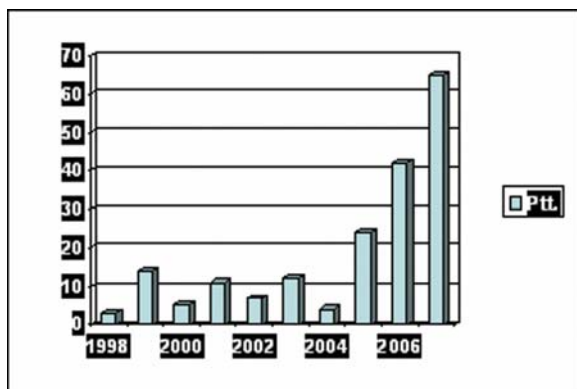
På den baggrund var resultaterne måske ikke så dårlige, men bivirkningerne var som beskrevet for alvorlige til, at man ville fortsætte. Inden behandlingen blev stoppet, var der imidlertid en urolog, Haakon Ragde fra Seattle, på besøg på Herlev for at lære teknikken. Han diskuterede stråledosis med onkologer i USA, og de fandt, at den samlede dosis var for høj ved den danske model. De opstillede to behandlingsretninger. En hvor patienterne kun fik implanteret jod-125, 160 Gy, og en

anden hvor patienterne *først* fik ekstern stråling, 45 Gy og herefter implanteret jod-125 i reduceret dosis, 120 Gy. I den første gruppe tilstræbte Ragde og medarbejdere kun at behandle patienter med lokaliseret prostatakræft (T1 og T2), mens de i den anden gruppe også behandlede nogle med lokal avanceret sygdom, altså hvor kræften var brudt gennem prostatas kapsel (T3). De har løbende publiceret deres resultater [8,9].

De offentliggjorde i 2001 13 års follow-up på de første 619 patienter, der kun havde fået brachyterapi. Jod-125 til lokaliseret sygdom og Palladium-103 til lokalt avanceret sygdom. Disse resultater så lovende ud. Samlet set var 77 % uden tegn på sygdom 13 år efter behandlingen. I den gruppe, der havde fået Jod-125, var 76 % uden tegn på sygdom, mens det var 80 % hos dem, der havde fået Palladium-103 [10]. Ragde og medarbejdere begyndte også tidligt at afholde kurser, hvor de har oplært andre til at udføre brachyterapi.

Brachyterapi er således nu et tilbud på mere end 1.000 centre i USA og mange steder i Europa. I USA har antallet af brachyterapi-behandlinger været stigende, mens antallet af radikale prostatektomier har været faldende (Figur 4).

På den baggrund begyndte man i efteråret 1998 igen at udføre brachyterapi på Herlev Hospital. Udviklingen i patientantallet kan ses i nedenstående tabel.

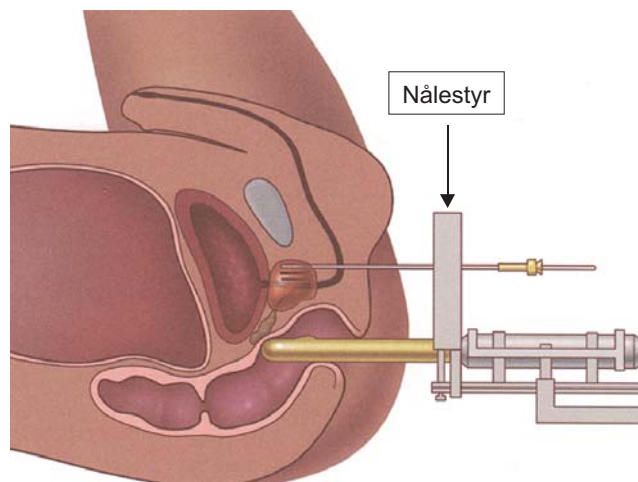


Teknikken er, i takt med udviklingen af det apparatur der anvendes, blevet modificeret, og der anvendes lidt forskellige opsætninger rundt om i verden. Generelt består brachyterapi af 2 dele. Først skal der foretages en præcis volumenberegning af prostata ved hjælp af TRUS. Ved volumenberegningen fremstilles en række tværbilleder af prostata fra den ene ende til den anden. På disse billeder er der med et koordinatsystem vist, hvor nålene med korn vil blive ført ind i prostata. Disse billeder danner grundlaget for dosisplanlægningen, og planen for i hvilke koordinater der skal placeres korn og hvor mange (Figur 1).



Figur 1

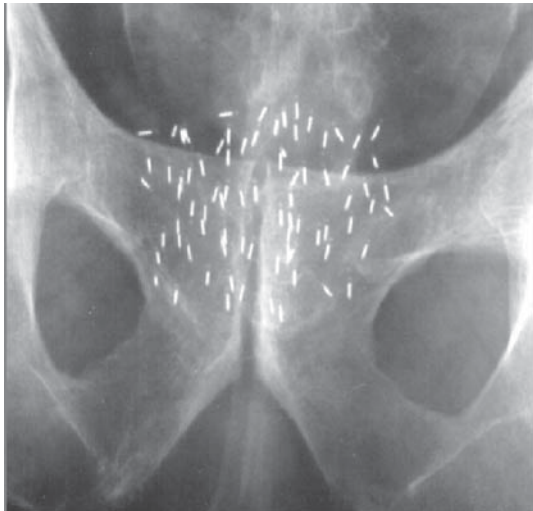
Selve implantationen foregår ved, at nåle med kornene føres gennem området mellem pungen og endetarmen præcist ind i prostata. Indføringen sker under ultralydvejledning og dermed under synets vejledning. Der anvendes et nålestyringssystem svarende til koordinatsystemet fra volumenberegningen, hvorved kornene placeres svarende til planen. Nålene anvendes kun til selve indføringen, hvorefter de kasseres (Figur 2). Hvert eneste korn placeres med ultralydvejledning, og placeringen markeres på en computer, der løbende kontrollerer, at hele prostata får den beregnede stråledosis. Under proceduren anlægges et kateter gennem urinrøret. Det fjernes igen efter 24 timer. Disse to dele af proceduren udføres på de fleste centre i forlængelse af hinanden i samme bedøvelse.



Figur 2

Der anvendes typisk 15 – 25 nåle og 40 – 80 radioaktive korn for at sikre, at hele prostata bliver bestrålet. Det præcise antal afhænger af prostatas størrelse og aktiviteten af de enkelte korn. Hvert korn er 5mm langt og lige under 1mm i diameter.

De implanterede korn forbliver permanent i prostata. Jod-125 har en halveringstid på 60 dage. Efter et år er der således kun 1,5 % af den oprindelige stråling tilbage (Figur 3).



Figur 3.
Røntgenbillede, der viser kornenes placering.
Prostata kan ikke ses.

I Danmark udføres behandlingen kun på Herlev Hospital. Forud for behandlingen er det nødvendigt, at patienten ses af brachy-teamets læger i ambulatoriet på Herlev. Her foretages journaloptagelse, information om virkninger og bivirkninger, udfyldelse af spørgeskemaer om vandladning og potens, hvis dette ikke er sket forud, ultralydsskanning med vurdering af bækkenknoglernes betydning og eventuelle ekstra biopsier fra prostata og dennes nærmeste omgivelser. Hvis bækkenknoglerne dækker for prostata, så nålene og dermed de radioaktive korn ikke kan føres ind, kan man i visse tilfælde tilbyde tre måneders antihormonel behandling med henblik på at reducere prostatas størrelse, så der bliver plads.

Hvis patienten har mange vandladningsgener, tilbydes behandlingen ikke, da behandlingen umiddelbart vil give forværring af disse i en sådan grad, at risikoen for totalt stop for vandladningen er for stor. Hos patienter med få eller ingen vandladningsgener, er denne risiko minimal. Hvis patienten herefter findes egnet til behandlingen, aftales tid på operationsgangen 2 – 4 uger senere, og de radioaktive korn bestilles i USA. Når behandlingsdatoen nærmer sig, indlægges patienten en onsdag på sengeafdelingen til ny kort journaloptagelse

og samtale med narkoselæge. Behandlingen foregår torsdag og som regel i fuld bedøvelse. Behandlingen varer omtrent to timer, hvorefter patienten kortvarigt køres på opvågningsafsnittet, til han er klar til at komme på sengeafdelingen igen. Om fredagen fjernes kateteret i urinrøret, og der tages røntgenbilleder af prostata. Når patienten herefter har ladet vandet, kan han udskrives til ambulans kontrol.

Den ambulante efterkontrol ligger tæt i starten, således fem gange det første år, og herefter en gang om året. De årlige kontroller kan foregå på et lokalsygehus. Kontrollerne består i klinisk kontrol, samtale, udfyldelse af spørgeskemaer om vandladningsgener og potens og blodprøver. Blodprøverne (PSA) bestemmer behandlingens effektivitet. Det er i den forbindelse vigtigt at vide, at man hos op til 40 % af patienterne ser en lille stigning i PSA efter et initialt fald. Denne stigning er midlertidig, og PSA falder igen. Fra amerikansk side har man givet det navnet "PSA-bounce". Man kender ikke årsagen, men ser det som nævnt hos næsten halvdelen af patienterne, typisk 12 – 36 måneder efter behandlingen. Tidligere definerede man derfor først behandlingen som mislykket, hvis man målte tre på hinanden følgende PSA-stigninger efter behandlingen. Efter de nye Phoenix-kriterier definerer man nu behandlingen som mislykket, hvis PSA stiger 2,0 nanogram/milliliter over den lavest målte værdi efter behandlingen.

Samtidig med publiceringen af resultater af behandlingen har der været rapporter om bivirkninger efter brachyterapi. Generelt kan man sige, at der er 2 typer bivirkninger; akutte og kroniske. De akutte bivirkninger skyldes primært hævelse af prostata. Denne hævelse forårsages først af den manipulering, der sker med prostata under selve implantationen, og derefter af den akutte strålingspåvirkning. De akutte bivirkninger kan være ømhed og en stikkende fornemmelse i prostata-regionen, der oftest forsvinder hurtigt. Den hyppigste bivirkning er vandladningsproblemer som ved forstørret prostata. Graden af disse er afhængig af, hvor udbredte de er inden implantationen. Det er typisk værst cirka 1 måned efter implantationen, hvorefter de aftager [11,12]. Totalt stop i vandladningen ses hos cirka 6 %, hvoraf halvdelen senere vil have behov for en skrælning af prostata (TURP) [11,13,14].

De kroniske bivirkninger er manglende evne til at kunne holde på vandet (inkontinens) og impotens. Inkontinens ses ikke, hvis der ikke foretages operative indgreb på prostata, eller hvis det gøres inden implantationen [15]. Hvis der derimod foretages TURP efter implantationen, angives inkontinens meget forskelligt, fra 0% til 48% [14,16].

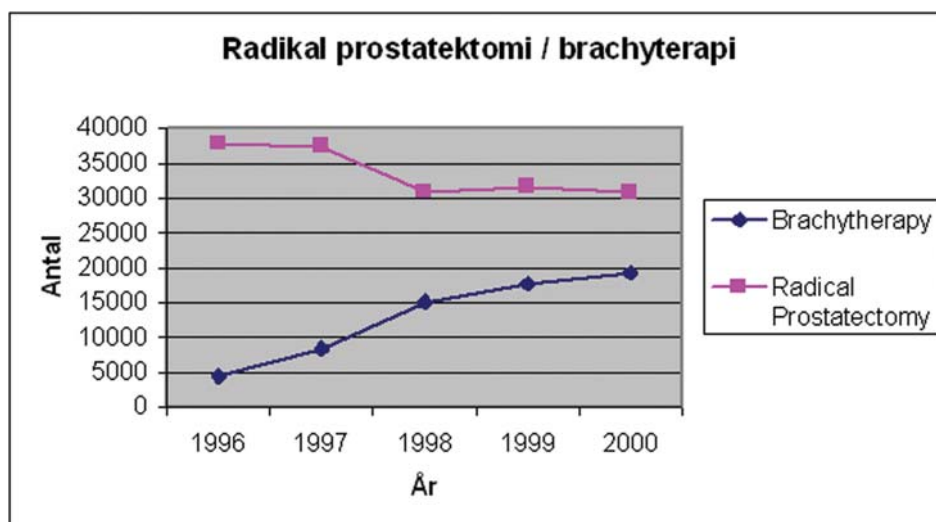
Impotens angives også lidt forskelligt fra 21% efter 3 år til 41% efter 6 år. Andre angiver 16% og sammenligner det med 62% efter radikal prostatektomi. For brachyterapi gælder, at det afhænger af alder og potens kvalitet på behandlingstidspunktet [17,18].

Der er nu behandlet 182 patienter på Herlev Hospital. Der er mere end 1 års follow-up på 120 patienter. Der er 7 patienter, hvor behandlingen med sikkerhed ikke har virket. Hos 5 af dem er tilbagefaldet kommet inden for de første 2 år, som tegn på at de formentlig har haft udiagnosticeret udbredt sygdom allerede på behandlingstidspunktet. Yderligere 7 patienter er steget i PSA tre gange eller mere, men endnu ikke 2,0 over lavest målte værdi. Hvis de ender med tilbagefald, er det vigtigt at vide, at hvis PSAs fordoblingstid er mere end 10 måneder, klarer disse patienter sig lige så godt som dem, der ikke har tilbagefald. 16 patienter har "PSA-bounce", og det er for tidligt at konkludere noget for deres vedkommende.

Hvad angår bivirkninger, observerede vi i begyndelsen lidt kraftigere bivirkninger end rapporteret fra udlandet. Den hyppigste bivirkning er stadig vandladningsproblemer, der hos otte patienter har været vedvarende og resulteret i TURP. Tre af disse patienter er siden blevet inkontinente. TURP'erne er koncentreret på

de første patienter - således er syv af de otte foretaget blandt de første 12 patienter. Dette kan skyldes, at der har været en learning curve, men også at vi nu bruger de nye internationale udvælgelseskriterier, hvor man ikke anbefaler brachyterapi til patienter med mange vandladningsgener [19]. Vi ser nu forbigående vandladningsgener, der hos flertallet er tilbage ved udgangspunktet før behandlingen i løbet af 2-3 måneder. Sværhedsgraden afhænger som nævnt af tilstanden inden brachyterapi. Et fåtal af patienterne oplever også midlertidige gener fra endetarmen i form af hyppig afføringstrang.

Der er desværre aldrig foretaget videnskabelige undersøgelser mellem effekten af brachyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi, hvorfor man ikke med sikkerhed kan sige, hvilken behandling, der er mest effektiv overfor lokaliseret prostatakræft. Det er desværre også spørgsmålet, om en sådan undersøgelse nogensinde vil blive foretaget, da det vil kræve en patientgruppe, der kan tilbydes alle de nævnte behandlinger, hvorefter der skal foretages lodtrækning. Endvidere vil det være mindst 10 år, før man kan sige noget sikkert om resultatet. Et nyligt arbejde konkluderer dog, at både radikal prostatektomi og brachyterapi giver bedre overlevelse end ingen behandling [20].



Figur 4: Udviklingen i antallet af brachyterapi-behandlinger og radikale prostatektomier i USA. Kilde: Medicare.

	1996	1997	1998	1999	2000
Brachytherapy	4.336	8.346	15.022	17.645	19.202
Radical Prostatectomy	37.830	37.388	30.832	31.608	30.783
Total	42.166	45.734	45.854	49.253	49.985

Referencer

- 1 Grossman HB, Batata M, Hilaris B, Whitmore WJ. 125I implantation for carcinoma of prostate. Further follow-up of first 100 cases. *Urology* 1982; 20(6):591-598.
- 2 Whitmore WJ, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1972; 64(55):57.
- 3 Whitmore WJ. Retropubic implantation of I125 in the treatment of prostatic cancer. *Prog Clin Biol Res* 1976; 6:223-233.
- 4 Holm H, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol* 1981; 125(3):385-387.
- 5 Holm H, Stroyer I, Hansen H, Stadil F. Ultrasonically guided percutaneous interstitial implantation of iodine 125 seeds in cancer therapy. *Br J Radiol* 1981; 54(644):665-670.
- 6 Holm H, Juul N, Pedersen J, Hansen H, Stroyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130(2):283-286.
- 7 Iversen P, Rasmussen F, Holm HH. Long-term results of ultrasonically guided implantation of 125-I seeds combined with external irradiation in localized prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 138:109-115.
- 8 Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC et al. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(6):438-443.
- 9 Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83(5):989-1001.
- 10 Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 2001; 54(7):739-747.
- 11 Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig* 1998; 6(3):135-141.
- 12 Beyer DC, Priestley JB, Jr. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(3):559-563.
- 13 Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 137:113-118.
- 14 Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate [see comments]. *J Urol* 1998; 160(4):1379-1382.
- 15 Stone NN, Ratnow ER, Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Tech Urol* 2000; 6(2):123-127.
- 16 Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC et al. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(6):438-443.
- 17 Robinson JW, Moritz S, Fung TS. Erectile function of men following brachytherapy compared with other treatments for localized prostate carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 48[3], 156-156. 2000. Ref Type: Abstract
- 18 Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(2):436-439.
- 19 Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol* 2000; 18(2):133-136.
- 20 Tward JD et al. Survival of Men With Clinically Localized Prostate Cancer Treated With Prostatectomy, Brachytherapy or No Definitive Treatment. *Cancer* 2006; 107:2392-2400.