

# Strålebehandling med prostata stent

Af Cheffysiker Jesper Carl, Aalborg Sygehus og Overlæge Mats Holmberg, onkologisk afdeling, Aalborg Sygehus



Jesper Carl, Chef-fysiker, Afdelingen for medicinsk fysik, onkologisk afdeling, Aalborg Sygehus



Mats Holmberg, Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Sygehus

## Baggrund

Kræft i prostata kan helbredes med operation eller strålebehandling. Strålebehandling kan enten gives ved at bruge radioaktive kilder, der lægges op i prostata og stråler indefra (brachyterapi) eller med strålebehandling, der gives udefra med et stråleapparat (ekstern strålebehandling).

En af udfordringerne ved ekstern strålebehandling af prostata er den store bevægelighed af prostata inde i bækkenet. Prostatas position er afhængig af blandt andet af fyldning af endetarmen. Ekstern strålebehandling gives

sædvanligvis over mange behandlingsdage, typisk 39, og prostata kan flytte sig op helt op til 2 cm fra dag til dag. For at kompensere for usikkerheden af placeringen af prostata inde i kroppen, er der traditionelt anvendt relativt store strålefelter, som sikrer, at prostata bliver ramt hver dag under strålebehandlingen uanset positionen.

Konsekvensen af store strålefelter er, at det bestrålede volumen i bækkenet bliver 6-8 gange større end volumen af selve prostataen. Organer som blære og endetarm ligger i umiddelbar nærhed af prostata, henholdsvis ovenover og bagved. Derfor vil et stort bestrålet volumen i bækkenet øge risikoen for, at store dele af henholdsvis blære og endetarm ligger i det bestrålede område. Herved forøges risiko for alvorlige permanente bivirkninger (senbivirkninger) i disse organer. Permanente bivirkninger efter strålebehandling kan være blødninger, kroniske betændelsestilstande (inflammation), nedsat bevægelighed i blære eller endetarm (fibrose) eller vævsdød (nekrose). Skader som kan betyde at patienter må leve med f.eks. hyppig trang til og/eller smerter ved vandladning eller afføring.

Graden af bivirkninger afhænger, udover det bestrålede volumen, også af den givne stråledosis. Flere internationale undersøgelser har indenfor de sidste ti år forsøgt at finde ud af, om en øget stråledosis nedsætter risikoen for såkaldt biokemisk tilbagefald af prostata kræft, dvs. stigning i prostata specifikt antigen (PSA) i blodet. Disse undersøgelser har samstemmende bekræftet, at en øget stråledosis mindsker risikoen for biokemisk tilbagefald. Men de samme undersøgelser har samtidigt vist en forøget risiko for senbivirkninger ved øget stråledosis, hvis man bruger store strålefelter.

Såfremt bevægeligheden af prostata kan nedsættes eller kompenseres, vil en reduktion i størrelsen af anvendte strålefelter være mulig. Der udvikles rundt om i verden en række forskellige teknikker i forsøget på netop det, for på den måde at forbedre nøjagtigheden i strålebehandling, så at mindre strålefelter kan anvendes. Alle teknikker har det til fælles, at de forsøger at gøre kræftknuden ”synlig”, når patienten ligger under stråleapparatet. Den aktuelt mest udbredte teknik er indlæggelse (implantation) af guldstykker i prostata med en kanyale via

endetarmen. Guldstykkerne kan efter anlæggelse anvendes som markører eller "sigtekorn" for stråleapparatet. Moderne strålekanoner er udstyret med røntgensystemer, som kan "se" de indlagte sigtekorn og bestemme deres position. Med sådanne teknikker kan man afsløre prostatas egentlig placering hver dag og opnå at bestråle en prostata med få millimeters nøjagtighed.

Brug af guldstykker som markører er aktuelt den mest udbredte metode. Guldstykkerne er imidlertid ikke nødvendigvis den mest optimale form for markør. Implantationen af guldstykker indebærer en risiko for blødninger, og guldstykkerne kan i sjældne tilfælde glide ud. Implantationen kan mislykkes, så markørerne ikke bliver anlagt i selve prostata, men i vævet omkring. Desuden er guldmarkørerne vanskelige at se på magnetisk resonans (MR) scanning. MR er væsentlig bedre end computer tomografi (CT) scanning, når prostatavævet skal defineres (indtegnes) i forbindelse med planlægning af den eksterne strålebehandling. Det har vist sig at indtegnning på CT scanning generelt overvurderer størrelsen af prostata med 30-40 procent. Indtegnning på MR vil således reducere volumen af både blære og endetarm som bestråles.

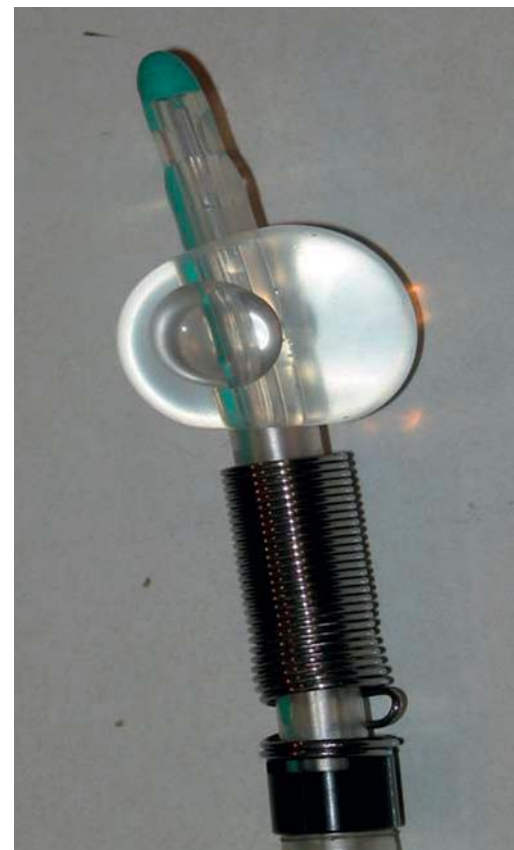
CT scanning bruges til planlægning af strålebehandling. CT og MR scanning kan kombineres (fusioneres).

Efterfølgende kan indtegnning af prostata udføres på MR scanningen og overføres til CT scanningen. Da prostata kan flytte sig mellem de to scanninger, er det nødvendigt med reference punkter i prostata. En markør i prostata, som kan ses på begge typer af scanning, er derfor interessant. Det er tilfældet med prostata stenten, og det var oprindeligt en del af baggrunden for at Onkologisk og Urologisk afdeling på Aalborg Sygehus indledte et samarbejde med det danske firma PNN Medical, med henblik på at undersøge om prostata stent (se fakta boks) kunne være et alternativ til guldmarkører. Stenten har andre fordele, f.eks. at den repræsenterer et relativt stort objekt, der ligger i hele prostatas længde, hvilket giver en god positionsbestemmelse. Stenten kan anlægges med et kateter gennem urinrøret og kan fjernes igen, når strålebehandlingen er afsluttet, så der ikke efterlades fremmedlegemer i prostata. Endelig kan stenten anlægges på onkologisk afdeling, hvilket forenkler logistikken i forbindelse med planlægning og udførelse af strålebehandlingen.

### Anlæggelse af stenten

Stenten anlægges ambulant. Inden anlæggelse bestemmes den længde stenten skal have ved at udmåle længden af prostata på en MR scanning. Der lægges en lokal bedøvelse ved at sprøjte lidokain gel ind

i urinrøret. Stenten er monteret på et specielt indføringsrør. Et ballon kateter trækkes igennem indføringsrøret, som efterfølgende føres ind gennem urinrøret. Når stenten er indført, blæses ballonen på kateteret op med røntgenkontrast, så ballonen bliver synlig i røntgen gennemlysning. Det sikres, at ballonen ligger ved prostatas udmundning i blæren. Når stenten er placeret korrekt i prostata, dvs. stenten ligger fra lige ovenfor lukkemusklen i urinrøret og op til bunden af blæren, skylles den igennem med 30-60 ml varmt vand (50°C). Det varme vand får den nederste del af stenten til



Prostata stent på indføringsudstyr

at udvide sig og forankrer dermed stenten i prostata. Samtidigt slipper stenten indføringsrøret. Herefter kan ballonen tømmes og indføringsrør og kateter kan trækkes ud og stenten efterlades i prostata.

### Planlægning og behandling

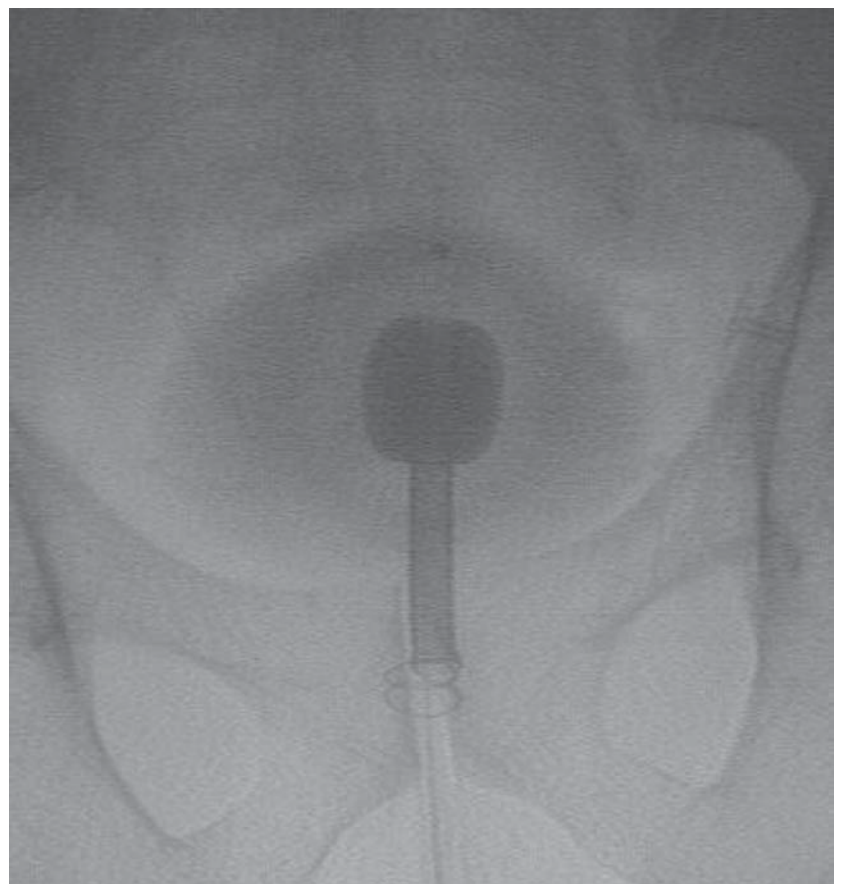
Ca. en uge efter anlæggelse af stenten laves CT og MR scanning. Disse to scanninger fusioneres, dvs. sættes sammen ved at bruge afbildningen af stenten i de to scanninger. Efterfølgende laves en indtegnning af prostata på MR scanningen og overføres til CT scanningen, som derefter anvendes til at lave planlægningen af strålebehandlingen. Hver af de efterfølgende 39 strålebehandlinger starter med at stentens position bestemmes ved hjælp af to røntgenbilleder. En robot sørger for at lejet, hvor patienten ligger, flyttes og vippe, så stenten ligger præcis i midten af strålefeltet. Når positionen er korrekt gives strålebehandlingen.

### Fjernelse af stenten

Tre måneder efter strålebehandlingen er afsluttet vil de akutte bivirkninger i forbindelse med strålebehandlingen være klinget af. På det tidspunkt fjernes stenten ved et ambulant besøg. I lokalbedøvelse føres et bøjeligt kikkertinstrument (fleksibelt cystoskop) igennem urinrøret op i prostata. En lille gribetang føres gennem cystoskopet og

griber fat om prostata stenten. Der skylles med koldt vand (5°C), hvilket gør stenten blød, så den kan trækkes ud som en ca. 1 meter lang snoet tråd.

get af godartet forstørrelse af prostata. Det viste sig imidlertid, at den eksisterende stent type havde en uforholdsmæssig stor risiko for at flytte sig (glide op i blæren), hvis



Røntgen billede med stent i prostata og kontrast i ballon.  
Bemærk at stent kraven er udfoldet efter opvarmning.

### Kliniske undersøgelser

En indledende undersøgelse skulle undersøge anvendeligheden af en eksisterende prostata stent (Memokath028®), som markør til strålebehandling. Denne prostata stent er udviklet til behandling af vandladningsbesvær forårs-

prostata ikke er tilstrækkelig forstørret, hvilket er tilfældet hos ca. to tredjedele af patienter med prostatakræft.

En ny type stent, Memocore028® med en bedre forankring i prostata, blev efterfølgende udviklet. En ny klinisk undersøgelse blev designet



med henblik på at undersøge, om den nye prostata stent er egnet som markør til ekstern strålebehandling. Undersøgelsen blev påbegyndt i marts 2007 og afsluttet maj 2009.

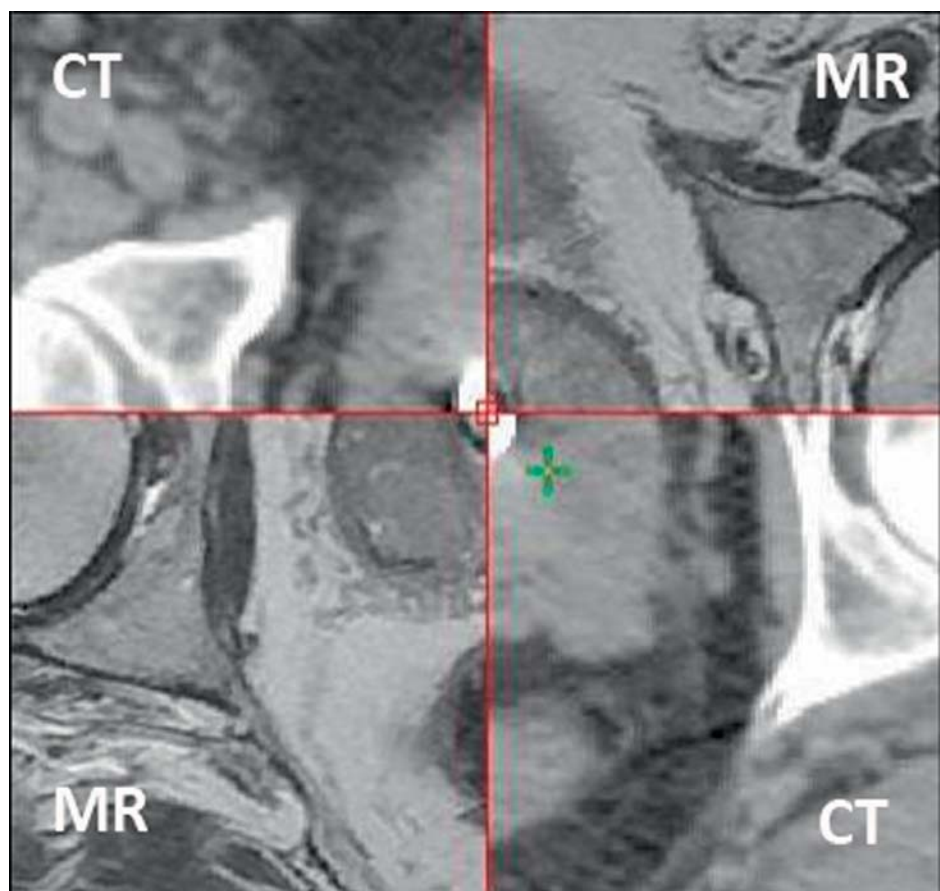
En vigtig forudsætning for at kunne anvende stenten som markør er at sikre, at prostata stenten ikke flytter sig inde i prostata efter anlæggelsen. En forskydning af stenten i prostata vil indebære en potentiel risiko for, at dele af prostata ikke bliver ramt ved de daglige strålebehandlinger. At stenten ligger korrekt blev kontrolleret ved daglige røntgenoptagelser, der vil afsløre, hvis stenten er gledet ud af prostata og op i blæren (dislokation). Ved en dislokation vil stenten nemlig rotere, ud over hvad der er fysisk muligt, hvis den fortsat sad i prostata. Små forskydninger af stenten i selve prostata blev undersøgt ved at anvende gentagne MR scanninger.

Anvendelsen af stenten som markør vil hypotetisk betyde færre bivirkninger efter strålebehandling. Vi vil derfor forvente at brugen af prostata stent giver færre bivirkninger sammenholdt med brugen af guldmarkører. Det kan den netop afsluttede undersøgelse ikke svare direkte på, da det primære formål var at undersøge om stenten kunne bruges som markør. Dog kan man få en ide om, at det forholder sig sådan, ved at sammenholde bivirkninger og effekt i denne undersøgelse med eksisterende viden om brugen af guld-

markører fra litteraturen.

Akutte bivirkninger i forbindelse med anlæggelse og fjernelse af stenten blev registreret. Akutte vandladningsbivirkninger undervejs i strålebehandlingen blev fulgt ved at bruge den internationale prostata symptom score (ipss), der er et valideret spørgeskema. Spørgeskemaet blev udleveret til patienterne inden stent anlæggelse, en uge efter anlæggelse, midtvejs og ved afslutningen af strålebehandlingen, umiddelbart før fjernelsen og en måned efter

fjernelse af stenten. Efter afslutning af strålebehandling bliver alle patienter fulgt i mindst fem år med registrering af bivirkninger og effekt. Ved de årlige ambulatorium besøg scores senbivirkninger efter strålebehandlingen med et internationalt score system (RTOG) der udfyldes af læge eller sygeplejerske. Desuden tages blodprøver til bestemmelse af prostata specifikt antigen (PSA) med henblik på at afsløre biokemisk tilbagefald af sygdommen i form af stigende PSA niveau i blodet.



Fusioneret CT (røntgen) og MR (magnetisk resonans) scanning – prostata stent midt i billedet. Afgrænsning af prostata ses tydeligt som en mørk zone på MR men ikke på CT billederne.

## Foreløbige resultater

Undersøgelsen viste, at risikoen for at stenten flytter sig i behandlingsperioden er lille. Godt 3 % af de indsatte stent gled op i blæren. De måtte tages ud og erstattes af nye markører. Med de gentagne MR undersøgelser kunne der ikke påvises forskydninger. Så stenten er en god markør for prostata i den forstand at stentens position også præsenterer prostataens position.

Anlæggelse af stenten viste sig indledningsvis at være lidt problematisk. Der var blandt de første patienter i undersøgelsen en risiko for at stenten ikke kom på plads i prostata, men blev anlagt for lavt. Dette viste sig at være en svaghed ved anlæggelsesmetoden. Lukkemusklen i urinrøret er ikke synlig på røntgen gennemlysning og en for lav anlæggelse indebærer risiko for utæthed (inkontinens) og smerter / ubehag ved at have stenten siddende. Efter en vis indlæringsperiode blev stenten anlagt korrekt, men anlæggelsesmetoden har i sin nuværende form en indbygget en risiko for indledningsvis problemer, når nye og uerfarne læger starter med at anlægge stent.

Undersøgelsen viste, at komplikationer ved anlæggelse af stent i form af infektion, smerter, smerter ved vandladning er sammenlignelige med anlæggelse af guldmarkører. Anlæggelse af guldmarkører indebærer risiko for blødninger fra tarmen og blod i

urinen. Blod i urinen ses i mindre grad ved anlæggelse af stent. Men undersøgelsen påviste en uventet risiko for kortvarigt vandladningsstop (urin retention) i forbindelse med anlæggelse og specielt fjernelse af stent. Retention optræder indenfor det første døgn efter anlæggelsen og kræver anlæggelse af et kateter. Fænomenet skyldes formodentlig små sår eller rifter i urinrøret efter indgrebet, hvilket kan føre til at lukkemusklen i prostata kramper og lukker af for vandladningen. Kramperne aftager efter tre til fem dage, hvorefter kateteret kan fjernes og vandladningen igen er normal. I Onkologisk Afdeling laves i de kommende år en undersøgelse, hvor de akutte bivirkninger og deres betydning for f.eks. livskvaliteten undersøges hos et større antal patienter med prostata stent.

Strålebehandling af prostata kan ikke undgå at give akutte bivirkninger undervejs i behandlingen i form af vandladningssymptomer, da både blærebund og ikke mindst urinrøret i prostata får fuld stråledosis. Graden af vandladningsbivirkninger, målt ved hjælp af ipss spørgeskemaer, viste at bivirkningerne hos patienter med stent ikke adskiller sig fra bivirkningerne registreret undervejs i strålebehandling hos patienter med guldmarkører. De akutte strålebivirkninger topper 2-3 uger efter endt strålebehandling og klinger af i løbet af 3-6

måneder efter endt strålebehandling. Undersøgelsen viste tillige at vandladnings-symptomerne hos stent-patienterne, målt med ipss, en måned efter fjernelse af stenten var tilbage på nøjagtigt det samme niveau, som inden stenten blev anlagt og strålebehandlingen påbegyndt.

Hvad angår sene bivirkninger udvikles de over tid. Derfor sammenlignes frekvensen af sene bivirkninger ofte på et bestemt tidspunkt f.eks. fem år efter endt strålebehandling. Middel observations-tiden på stent patienter er foreløbig kun ca. 3 år. Men selv hvis frekvensen af senbivirkninger på nuværende tidspunkt fremskrives til fem år, er de fortsat lave sammenholdt med resultater fra andre undersøgelser i litteraturen. Men kun ved at følge patienter behandlet med stent i længere tid og lave flere sammenlignende studier, kan det afgøres med sikkerhed om bivirkningerne er mindre. Resultaterne for patienter med stent skal sammenlignes med tilsvarende og tidssvarende resultater for guldmarkør patienter. Der pågår derfor i Onkologisk Afdeling netop nu en ny undersøgelse, hvor senbivirkninger hos stent-patienterne sammenlignes med en opgørelse for tilsvarende patienter behandlet i samme periode, men med guldmarkører.

Effekten af strålebehandling målt på biokemisk tilbagefald af sygdommen er, sammenholdt med data fra



Strålekanon klargøres, Jørgen Jørgensen Fotografi ©

litteraturen, også i den gode ende. Umiddelbart vil man dog ikke forvente en bedre effekt af behandlingen, da effekten afhænger af stråledosis, som ikke blev ændret i denne undersøgelse. Men hvis undersøgelsen fortsat viser meget få senbivirkninger, har anvendelsen af stenten potentiale for at øge stråledosis ud over, hvad der anvendes i dag.

### Fremtidig udvikling

Der er flere undersøgelser, der tyder på at anvendelsen af avancerede MR scanninger med kontrast kan udpege de kræftbærende områder i prostata, som potentielt skal have

en større stråledosis. Hvis små delområder i prostata skal behandles til højere doser, vil det stille krav til en præcis monitorering af position af prostata, mens stråleapparatet kører. Det har vist sig i tidligere studier, udført sammen med Aalborg Universitet, at det er muligt at monitorere stenten på specielle billeder taget med et kamera, der sidder i strålefeltet bagved patienten. Teoretisk kan man forestille sig, at strålefelterne så kan følge med stenten, hvis den flytter sig. Teknikken er endnu ikke tilgængelig til klinisk brug på stråleapparater, men er under udvikling. Det er ikke utænke-

ligt at en sådan behandlingsteknik vil være tilgængelig indenfor de næste fem år.

Hvis stråledosis øges, vil der være øget risiko for senbivirkninger i urinrøret i prostata. Det er derfor ikke uinteressant at kunne skåne urinrøret ved at afskærme det under strålebehandlingen. Prostata stenten ligger netop i urinrøret og synliggør urinrørets forløb i prostata. Teoretisk kan man lave specielle stråleplaner hvor urinrøret afskærms. De første teoretiske studier er gjort i afdelingen, og de viser, at det er muligt at lave stråleplaner, hvor dosis til urinrøret reduceres væsentligt.

### FAKTA BOX

En prostata stent, er en lille metalspiral med ydre diameter på 8 mm viklet af en 0,65 mm tråd fremstillet af Nitinol. Nitinol er en legering fremstillet ud fra ren nikkel og titanium, der smeltes sammen i en speciel vakuumovn. Nitinol metal kan deformeres ved lav temperatur. Ved efterfølgende opvarmning kan Nitinol vende tilbage til sin oprindelige form fra før deformationen.