

Høydoserate brakyterapi ved prostatakraft i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. Det er påvist sammenheng mellom avgitt stråledose til prostata og tumorkontroll. Ved ekstern strålebehandling gis en kurativ dose nær opp til toleransegrensen for normalvevet rundt kjertelen. Brakyterapi tillater å eskalere stråledosen til prostata. I artikkelen presenteres en studie med de 100 første pasientene i Norge med lokal og lokalavansert prostatakraft som har fått behandling med kombinert høydoserate brakyterapi og ekstern strålebehandling.

Materiale og metode. Inklusjonskriteriene var pasienter med prostatakraft i en intermedieærisk- eller høyrisikogruppe eller pasienter der ekstern strålebehandling alene var forbundet med økt toksisitet. I narkose implanteres hule stålnåler transperinealt inn i kjertelen. Etter nøyaktig doseplanlegging introduseres temporært trådformede iridiumkilder med kort rekkevidde etter tur inn i hver enkelt nål. Alle pasienter har vært til kontroll etter 3–5 måneder.

Resultater. Etter en median oppfølgingstid på åtte måneder er de akutte bivirkningene svært sparsomme. Vi observerte få akutte bivirkninger fra tarmen.

Fortolkning. Observasjonstiden er for kort for vurdering av residivfri overlevelse. Indikasjonen for høydoserate brakyterapi i tillegg til ekstern strålebehandling er lokalisert/lokalavansert prostatakraft med intermedieærisk- eller høyrisikoprofil eller, uansett klinisk stadium, hvis full ekstern stråledose er risikofylt for pasienten. Behandlingen er nå standard ved Radiumhospitalet.

> Se også side 1270

Nils Kristian Raabe
nils.kristian.raabe@radiumhospitalet.no
Wolfgang Lilleby
Gunnar Tafjord
Lennart Åström*
 Kreftklinikken
 Fagområdet onkologi
 Rikshospitalet
 0027 Oslo

* Nåværende adresse:
 Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Cancer prostatae er den hyppigst forekommende kreftsykdom hos menn. I 2005 fikk 3 662 norske menn diagnosen. Median alder ved diagnostidspunktet var 71 år, og 12,2 % var under 60 år (1). Dødeligheten har vært uendret de siste ti år i Norge – og er den høyeste i Europa.

Prognosen for menn med prostatakraft er relatert til flere kliniske faktorer – funn ved rektal eksplorasjon (TNM-klassifikasjon: T: utbredelse av primærtumor, N: forekomst av lymfeknutemetastaser, M: forekomst av fjernmetastaser), prostataspesifikt antigen (PSA) i blod og tumorvevets vekstmønster i biopsi (Gleason-skår). På bakgrunn av disse faktorer inndeles pasienter med prostatakraft inn i prognostiske risikogrupper (ramme 1) (2). I dag er valg av behandling avhengig av urologens og onkologens vurdering, medisinske variabler som alder og komorbiditet, sykehusets rutiner og pasientens ønske.

Kirurgi og strålebehandling er de to behandlingsmetoder som internasjonalt anses å ha kurativt potensial for pasienter med lokalisert og lokalavansert prostatakraft. I lavrisikogruppen er prostatektomi og strålebehandling ansett som likeverdige. For pasienter med mer aggressiv sykdom vil behandling med bedre prognose uten flere bivirkninger være viktig. Strålebehandling tilbys gjerne til pasienter i høyrisikogruppen eller til dem med alvorlig komorbiditet uavhengig av prognostisk gruppe, ofte sammen med androgen deprivasjon.

I flere studier er det påvist sammenheng mellom avgitt stråledose til prostata og tumorkontroll (3–5). I 2000 publiserte Pollack og medarbeidere preliminare resultater fra den første prospektive, randomiserte dose-eksaleringsstudien, som viste at en økning av ekstern stråledose mot prostata ga både økt residivfritt intervall og økt kurasjonsrate for pasienter med PSA-nivå > 10 µg/l (6). Høyere stråledoser vil imidlertid kunne gi langtidsbivirkninger som i varierende grad

kan forringe livskvaliteten. Viktigste begrensende faktor for totaldose ved ekstern strålebehandling er normalvevstoksiciteten i omkringliggende organer som urinblære og rectum. Ved brakyterapi (braky – gresk for «kort») føres radioaktive kilder med relativt kort rekkevidde (¹⁹²iridium) direkte inn i det organet som skal bestråles. Høydoserate brakyterapi kombinert med ekstern strålebehandling er en metode for å intensivere stråledosen til prostata uten at dosebidraget til omkringliggende friskt vev øker tilsvarende. Dette har hittil ikke vært et etablert behandlingstilbud i Norge, men i utlandet har man opptil 10–15 års erfaring med metoden (7–9).

Formålet med denne artikkelen er å beskrive behandlingsmetoden og våre erfaringer med de første 100 pasientene med prostatakraft som har fått høydoserate brakyterapi i tillegg til ekstern strålebehandling.

Materiale og metode

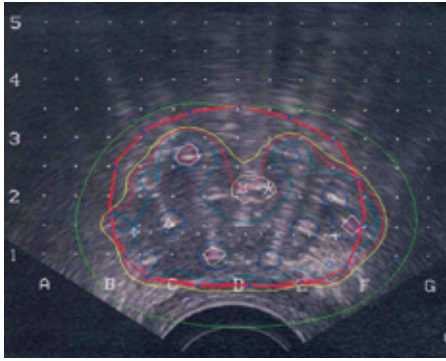
Høydoserate (høy stråledose per tidsenhet) brakyterapi er en høyteknologisk strålebehandlingsmetode der man temporært plasserer trådformede strålekilder inn i prostata. Kilden introduseres gjennom hule stålnåler som implanteres transperinealt inn i kjertelen.

Behandlingsdagen har pasienten fått kateter i urethra og har startet antibiotikaprofylakse. Det gis klyster, pasienten legges i gynekologisk leie og får narkose. Med en ultralydprobe i rectum visualiseres prostatakjertelen. En luft-gel-blanding sprøytes inn i kateteret for å fremstille urethra tydelig. Et vannfylt kondom rundt ultralydproben løfter opp prostata. Avhengig av prostatakjertelens volum implanteres under ultralydveiledning 12–18 hule stålnåler transperinealt i prostata.

Ultralydbildene med nålene i posisjon overføres elektronisk til doseplansystemet. Det utarbeides en doseplan basert på nålenes

Hovedbudskap

- Brakyterapi kombinert med ekstern strålebehandling øker dosen til prostata uten å gi økt risiko for bivirkninger
- For utvalgte pasienter med prostatakraft er dette standardbehandling ved Radiumhospitalet
- Det er sparsomme bivirkninger



Figur 1 Isodoselinjer i prostata som viser forskjellige prosentvise doseavsetninger gjennom et tverrsnitt av kjertelen. Den tykke røde linjen viser prostatakapselen. Innenfor den tynne røde linjen, som representerer 100 %-isodosen, vil mesteparten av vevet motta minst 10 Gy

reelle posisjon (fig 1). Den ferdige doseplanen med beregnet tid for stråleeksponering i hver nål overføres til behandlingsapparatet (MicroSelectron). Før innføring av strålekildene tappes vannet ut av kondomet slik at rectumslimhinnen faller ned dorsalt og bort fra prostata. Deretter introduseres en iridiumkilde (^{192}Ir) i hver nåleposisjon etter tur (fig 2). I løpet av kort tid avsettes en høy stråledose på minimum 10 Gy inne i selve kjertelen (gray, enhet for absorbert stråledose). Strålingen har kort rekkevidde slik at man oppnår et relativt raskt dosefall utenfor prostatakapselen. Dette skåner omkringliggende bløtvevsstrukturer, særlig rectum. Urethra er et risikoorgan, og maksimaldosen mot urethra bør være < 12 Gy. Hele prosedyren tar 2–3 timer.

Den eksterne strålebehandlingen gis organkonfigurert med fotoner fra en ekstern kilde. Med CT-veiledet doseplanleggingsteknikk stiller man inn fire isosentriske strålefelter, ett anteriort, ett posterior og to laterale. Behandlingen starter omtrent ti dager etter siste brakyterapifraksjon, og det gis 2 Gy daglig



Figur 2 Pasient i behandlingsposisjon for høydoserate brakyterapi: Ultralydprobe i rectum, en mal (perforert plate) mot perineum med hule stålnåler implantert transperinealt inn i prostata med samme koordinater som på ultralydskjermene. Hver nål vil bli koblet til en kanal med forbindelse til behandlingsapparatet. Etter doseplanlegging introduseres etter tur en trådformet iridiumkilde inn i nålene, hvor det avsettes en individuelt beregnet stråledose

fem dager per uke inntil oppnådd totaldose. De som hadde fått to behandlinger med høydoserate brakyterapi mottok totalt 50 Gy eksternt, pasienter med én brakybehandling fikk 60 Gy.

Pilotstudie

Initialt ble det planlagt en pilotstudie med 15–20 pasienter som prognostisk tilhørte en intermediaerrisiko- eller høyrisikogruppe. Vi ønsket å vurdere gjennomførbarheten samt toksisiteten i de første 3–5 måneder etter behandlingen. Pasientene fikk én enkelt høydosefraksjon på 10 Gy etterfulgt av en ekstern dose på 60 Gy over seks uker. Strålebiologisk er det gunstigere å gi to fraksjoner, men for å forsikre seg om at alle pasientene fikk adekvat behandling før teknikken var innarbeidet var det ønskelig med en så høy ekstern dose som mulig.

Deltakelsen var frivillig. Pasientene fikk informasjon både muntlig og skriftlig, og de kunne til enhver tid trekke seg fra studien. Den ble anbefalt av regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Observasjonsstudie

Etter at pilotstudien var gjennomført og evaluert tilfredsstillende, ble det lagt til rette for en prospektiv observasjonsstudie med vurdering av klinisk og biokjemisk respons, behandlingstoksitet og livskvalitet med internasjonalt validerte spørreskjemaer. Pasientene fikk to fraksjoner med høydoserate brakyterapi à 10 Gy med to ukers mellomrom, etterfulgt av 50 Gy gitt som ekstern strålebehandling.

Pasientinkludering

Alle pasienter med intermediaer eller høy risikoprofil kunne inkluderes i pilotstudien. I observasjonsstudien kunne man også inkludere lavrisikopasienter med komorbiditet der ekstern strålebehandling til full dose var kontraindisert. Preirradierte undersøkelser omfattet TNM-klassifikasjon, volumberegning, skjelettscintigrafi, røntgen thorax og vanlige blodprøver, inklusive PSA-måling.

Pasientene hadde lokalisert/lokalt avansert adenomkarsinom i prostata klassifisert til T1c–T3A, uten regional lymfeknutemetastaser (pN0, N0 på MR-undersøkelse) eller fjernmetastaser (M0) bedømt ved skjelettscintigrafi. T-kategori ble bedømt ut fra palpasjon og cystoskopi av urolog ved lokal sykehuset eller på Radiumhospitalet. Alle biopsiene fra prostata og de fjernede lymfeknutene ble innhentet og revurdert ved Avdeling for patologi ved Radiumhospitalet, med angivelse av Gleason-skår. Pasientene måtte ha en forventet levetid på minst ti år, være under 75 år og i god allmenntilstand, med ECOG-status 0–1 (Eastern Cooperative Oncology Group: skåring fra 0 til 4 for medisinsk tilstand). Spesifikke bivirkninger fra selve brakyterapiprosedyren og additive bivirkninger av både brakyterapien og den eksterne strålebehandlingen ble registrert

ved første kontroll etter 3–5 måneder i henhold til internasjonale toksisitetskriterier (10). Grad 1–2-toksitet er vanligvis milde og forbigående, grad 3–4 mer plagsomme, ofte med behov for behandling.

Pasienteksklusjon

Pasienter med annen malign sykdom og de som tidligere hadde fått strålebehandling mot bekkenet ble ekskludert i pilotstudien. De med PSA-verdi > 50 µg/l og de som var uegnet for anestesi/chirurgia minor, for eksempel pga. blødningsforstyrrelser, ble også ekskludert. Ugunstige anatomiske forhold for høydoserate brakyterapi, som betydelig adipositas, smalt bekken og adenomknuter som rager opp i urinblæren (lobus tertius), førte også til eksklusjon. Pasienter med stort prostatavolum (> 60 cm³) som primært var uegnet, kunne gjøres inkluderbare med tre måneders hormonbehandling for å få kjertelen redusert i størrelse.

Endokrin terapi

Hos alle pasienter i høyrisikogruppen ble det gitt tilleggsbehandling med hormonell androgen deprivasjon. Pasienter med intermediaer risiko fikk samme hormonbehandling ved PSA-verdi > 20 µg/l eller Gleason-skår > 7 eller hvis det forelå en T3-tumor. Endokrin behandling gis i ca. tre år, med start seks måneder før stråleterapi. Behandlingen gis som depotinjeksjoner med luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LH-RH-analog) hver 12. uke. Antiandrogen (bicalutamid 50 mg × 1 peroralt) som profylakse mot hetetokter og svetting (flare-up) gis i 30 dager med start en uke før første injeksjon.

Resultater

I tre år fra januar 2004 ble det gjort 182 implantasjoner hos 18 og 82 pasienter inkludert i henholdsvis pilot- og observasjonsstudien. I høyrisikogruppen var det 88 pasienter, i intermediaergruppen 11. En pasient i en lavrisikogruppe fikk også høydoserate brakyterapi, da ekstern bestråling til full dose ble ansett som risikabelt pga. Crohns sykdom.

Initialt ble plastnåler benyttet, men etter at en nål fragmenterte inne i prostata, gikk man over til nåler av stål.

Neoadjuvant hormonbehandling ble gitt til 85 pasienter i høyrisikogruppen (78 fikk behandling i seks måneder og sju i tre måneder) for å redusere prostatastørrelsen. Ved første kontroll var det således 22 pasienter som ikke hadde fått endokrin behandling.

Median alder for disse 100 pasientene på tidspunktet for første brakyterapi var 65 år (51–76 år). 62 % hadde T3A-tumorer, dvs. lokalt avansert sykdom med kapselgjennombrudd. Median PSA-verdi var 16,5 µg/l (2,3–64,3 µg/l). 22 pasienter hadde aggressiv sykdom, derav 11 med Gleason-skår 8 og 11 med skår 9. Alle inkluderte har vært til første kontroll 3–5 måneder etter behandlingen for vurdering av akutt toksitet og PSA-

respons. Etter en median oppfølgingstid fra første implantasjon på åtte måneder (4–40 md.) var 99 pasienter biokjemisk residivfrie, 81 hadde stabilt PSA-nivå, 18 hadde fallende PSA-nivå etter behandlingen, mens den siste pasienten hadde langsomt stigende PSA-nivå.

Hos to pasienter lot ikke høydoserate brakyterapi seg gjennomføre – hos en av dem skyldtes det adipositas, den andre hadde stor prostata med den laterale begrensning av kjertelen bak beinvev (pubic arch interferences). Ytterligere to pasienter som oppfylte kriteriene ble derfor inkludert i studien, slik at totalt antall vurderte pasienter forble 100.

Resultater av pilot- og observasjonsstudien
Alle de 18 forespurte pasienter i pilotstudien ønsket å delta. Av disse hadde 17 høy risiko-profil, den siste hadde intermedieær.

Av 82 pasienter i observasjonsstudien fikk ni kun én fraksjon brakyterapi og 60 Gy eksternt. Dette hadde forskjellige årsaker – en pasient kunne ikke få planlagt eksternt dose pga. høy risiko for normalvevstoksistet, en hadde bilaterale hofteleddsproteser som ga artefakter på eksternt CT-inntegning, to fikk kortvarig urinretensjon etter første brakyterapi og hos en fikk man fragmentering av biokompatible plastnåler i prostata. De øvrige fikk ikke fraksjon nummer to pga. kapasitetsproblemer.

Av spesifikke bivirkninger relatert til selve implantasjonen i pilotstudien fikk tre pasienter temporær hematuri og en kortvarige perineale smerter. Kortvarig urinretensjon forekom hos tre.

I observasjonsstudien utviklet fire pasienter grad 3-toksistet fra urinveiene. To fikk urinretensjon, som ble behandlet med henholdsvis suprapubisk kateter og transuretral reseksjon av prostata (TUR-P), en pasient hadde dysuri og en pollakisuri. For øvrig hadde en pasient grad 2- og seks pasienter grad 1-toksistet fra urinveiene.

I tabell 1 beskrives spesifikke bivirkninger. Man ser at 72 pasienter (72 %) ikke hadde noen bivirkninger etter inngrepet, uansett om de hadde fått en eller to fraksjoner. Hos dem som fikk én fraksjon pga. komorbiditet, var bare fem (55 %) uten bivirkninger. Når det gjelder akutte bivirkninger av den kombinerte behandlingen etter tre måneders oppfølging, dominerer grad 1- og grad 2-toksistet fra urinveiene (tab 2). Ingen pasienter hadde grad 4-toksistet. Rektale problemer grad 3 ble observert hos kun én pasient, som utviklet diaré. Det forekom kun minimal blødning i forbindelse med behandlingen.

Ereksjonsproblemer blir fanget opp fortløpende med validerte pasientbaserte spørreskjemaer og skal analyseres etter en lengre observasjonstid.

Diskusjon

Internasjonalt gis høydoserate brakyterapi på ulike måter, både før, etter eller interpo-

neret i den eksterne strålebehandlingen. Vi valgte å gi brakyterapien først. Prosedyren er ressurskrevende og involverer mange fagfolk: leger, medisinske fysikere, stråleterapeuter og sykepleiere. Dette fordrer forutsigbarhet når det gjelder forberedelser og start. 72 % av våre pasienter som gjennomgikk høydoserate brakyterapi på vanlig medisinsk indikasjon hadde ingen spesifikke bivirkninger like etter inngrepene. Inkluderer man i tillegg de 18 % som fikk temporær asymptomatisk hematuri, var 90 % av pasientene uten fysisk ubehag etter implantasjonene.

Etter kombinert høydoserate brakyterapi og eksternt strålebehandling observerer man at de fleste akutte bivirkningene er relatert til urinveiene. Dette beror høyst sannsynlig på nøyaktig doseplanlegging og fiksering av prostata i avstand fra rectum. Hos pasienter som får full eksternt dose, er problemer fra rectum dominerende.

I oppfølgingsperioden fikk en pasient PSA-stigning pga. fjernmetastaser. Han hadde sannsynlig innvekst i vesicula seminalis og skulle ha vært ekskludert fra studien. PSA-nivået ved første kontroll etter 3–5 måneder kan ikke benyttes som markør for behandlingseffekt, ettersom median oppfølgingstid er altfor kort. Dessuten var 78 % av pasientene under pågående endokrin terapi.

Imidlertid, i Kestin og medarbeideres

Ramme 1

Biokjemisk kontroll etter kurativ kirurgi eller strålebehandling i henhold til risikogruppe

- Lav risiko: Alle prognostiske kriterier til stede
 - T1C-T2B, PSA-nivå $\leq 10 \mu\text{g/l}$, Gleason-skår ≤ 6
 - 5 års biokjemisk kontroll: 90 %
- Intermedieær risiko: Ett kriterium til stede
 - T2C-T3B, PSA-nivå $> 10 \mu\text{g/l}$ eller Gleason-skår ≥ 7
 - 5 års biokjemisk kontroll: ca. 70 %
- Høy risiko: To eller flere kriterier til stede
 - T2C-T3B, PSA-nivå $> 10 \mu\text{g/l}$, Gleason-skår ≥ 7
 - 5 års biokjemisk kontroll: ca. 50 %

sammenliknende studie var 67 % av pasientene som fikk denne kombinerte behandlingen biokjemisk residivfrie etter fem år. Til sammenlikning var 44 % av dem som fikk eksternt behandling alene uten residiv (11). I den første randomiserte fase 3-undersøkelse der man har sammenliknet kombinert

Tabell 1 Spesifikke bivirkninger av brakyterapi relatert til prosedyren hos 100 pasienter med prostatakreft

Dose brakyterapi	10 Gy \times 1 Pilotstudie	10 Gy \times 1	10 Gy \times 2	Totalt
Antall pasienter	18	9	73	100
Ingen	12 (66 %)	5 (55 %)	55 (75 %)	72 (72 %)
Hematuri	3	1	14	18 (18 %)
Hematospermi	0	1	0	1
Hematom i perineum	0	0	2	2
Perineale smerter	1	0	0	1
Nålefragmentering	0	1	0	1

Tabell 2 Generelle bivirkninger etter kombinert brakyterapi og eksternt strålebehandling ved første kontroll etter 3–5 måneder

Dose brakyterapi	10 Gy \times 1		10 Gy \times 2	
Antall pasienter	27		73	
Toksistetetsgrad	1–2	3–4	1–2	3–4
Sterk vannlatingstrang (urge)	8	0	18	0
Dysuri	4	0	5	1
Nokturi	5	0	5	0
Pollakisuri	8	0	9	1
Urininkontinens	1	0	2	0
Tarmblødninger	0	0	3	0
Sterk avføringstrang (urge)	5	0	7	0
Slim per anum	0	0	8	0
Diareé	0	0	0	1

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Kreft i Norge 2005. Oslo: Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, Kreftregisteret, 2005.
2. 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: 969–74.
3. Hanks G, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1299–305.
4. Valicenti R, Lu J, Pilepich M et al. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2740–6.
5. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–6.
6. Pollack A, Zagars GK, Smith LG et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904–11.
7. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S et al. Irradiation of localized prostatic carcinoma with a combination of high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy with three target definitions and dose levels inside the prostate gland. *Radiother Oncol* 1997; 44: 245–50.
8. Åström L, Pedersen D, Mercke C et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 157–61.
9. Kovács G, Pötter R, Loch T et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005; 74: 137–48.
10. Common toxicity criteria. Washington D.C.: National Cancer Institute, 2003.
11. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2869–80.
12. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomized phase three trial. *Radiother Oncol* 2007; 84: 114–20.
13. Lilleby W, Fosså SD, Wæhre HR et al. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 3: 735–43.
14. Than TP, Syed AMN, Puthawala A et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 77: 123–7.
15. Chin YS, Bullard J, Bryant L et al. High dose rate iridium-192 brachytherapy as a component of radical radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin Oncol* 2006; 18: 474–9.

Manuskriptet ble mottatt 21.8. 2007 og godkjent 11.1. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.

Ramme 2

Spesielle kliniske indikasjoner for kombinert høydoserate brakyterapi og ekstern strålebehandling uavhengig av prognostiske variabler der ekstern strålebehandling i full dose alene er vanskelig eller kontraindisert

- Inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom)
- Symptomatisk arteriosklerose i bekkenet
- Tidligere stråling mot bekkenet (f.eks. ved cancer testis)
- Tidligere operative inngrep i bekkenet/nedre abdomen
- Bilateral hofteleddsprotese
- Ugunstige anatomiske forhold for ekstern strålebehandling (ikke mulig selv med adekvat skjerming av blære og rectum)

virksomheter fra rectum og blære, i tillegg til økt risiko for impotens. Rektal toksisitet økte signifikant ved økning av totaldosen. Ved laveste dose fikk 12% av pasientene rektale bivirkninger av grad 3 og grad 4, ved høyeste dose 25%. Den erektil funksjon var intakt eller delvis til stede hos 78% etter 70 Gy og hos 62% hos dem som fikk 78 Gy.

Ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg registrerte man at 7% av pasientene utviklet uretrastriktur gjennomsnittlig tre år etter høydoserate brakyterapi (8). Siden den tid har den tekniske utviklingen bidratt til en mer presis doseavsetning i prostata slik at overdosering til urethra kan unngås. I litteraturen beskrives bedret kreftspesifikk overlevelse og få langtidskomplikasjoner (8, 11, 14, 15).

Hensikten med fraksjonert strålebehandling er å spare normalvevet for senkomplikasjoner. Prostatakraft har oftest en langsom vekstrate som gjør tumorcellene mer følsomme for økt fraksjonsdose. Høydoserate brakyterapi kombinert med ekstern strålebehandling kombinerer altså to forskjellige terapeutiske strålemodaliteter med forskjellige bivirkningsprofiler. Ekstern behandling gis pga. risiko for ekstrakapsulær tumorutbredelse, høydoserate brakyterapi som dose-escalering for å øke lokal tumorkontroll (boost). Adipositas og diabetes er tilstander som erfaringsmessig øker toksisiteteten ved ekstern behandling alene. Her bør kombinasjonsbehandling vurderes, da det bestrålte volum blir betraktelig redusert.

Kliniske indikasjoner for høydoserate brakyterapi er listet opp i ramme 2, kontraindikasjoner er presentert i ramme 3.

Konklusjon

Kurativ strålebehandling av prostatakraft kan gis som en kombinasjon av høydoserate brakyterapi og ekstern behandling. Etter våre første erfaringer er de akutte bivirkningene sparsomme. I motsetning til ekstern strålebehandling observeres få bivirkninger fra rektum. Indikasjonen er lokalisert/lokalt-avansert prostatakraft uten metastaser i enten en prognostisk intermediær eller en høyrisikogruppe. Høydoserate brakyterapi er også indisert hos pasienter med økt risiko for uakseptabel toksisitet i blære og rectum ved konvensjonelle eksterne stråledoser. Behandling med høydoserate brachyterapi av pasienter med lokalisert/lokalt-avansert sykdom er nå ansett som en standard prosedyre ved vårt sykehus.

Vi takker Avdeling for medisinsk fysikk ved Taran Hellebust Paulsen for implementering av doseplanleggingssystemet, Avdeling for stråleterapi ved avdelingsstråleterapeut Hilde Gustafsson for praktisk hjelp til å gjennomføre prosedyren og systemutvikler Camilla Christensen for assistanse med opprettelse av databasen og for analyse av materialet.

høydoserate brakyterapi og ekstern strålebehandling med ekstern behandling alene, er det vist at kombinasjonsbehandling gir signifikant økt sykdomsfri overlevelse (12). Det var ingen forskjell i blæretoksisitet, men de som fikk høydoserate brakyterapi, hadde signifikant færre akutte bivirkninger fra tar-men.

I et pasientmateriale fra vårt sykehus med konvensjonell ekstern strålebehandling med dose 66 Gy fikk 5% vedvarende problemer med vannlatingen, og ca. 7% utviklet langtidsproblemer med proktitt (13). Som vist i Pollack og medarbeideres studie (6) vil eskalering av ekstern stråledose fra 70 Gy til 78 Gy påføre mange pasienter langtidsbi-

Ramme 3

Kontraindikasjoner til høydoserate brakyterapi

- Obstruktiv vannlatingsbesvær – IPSS > 15 (International Prostate Symptom Score)
- Stenoser/strikturer i urethra
- Innvekst mot rectum, vesiculæ seminales (T3B)
- TUR-P < 6 md. eller stor reseksjonskavitert
- Store adenomknuter i prostata (lobus tertius)
- Stort prostatavolum, dvs. > 60 cm³
- PSA-nivå > 50–60 µg/l
- Rectumamputasjon