

# Brakyterapi med palladium-103

– nytt sätt att strålbehandla lokaliserad prostatacancer

Andelen patienter med prostatacancer som diagnostiseras i tidigt (lokaliserat) stadium ökar. Dessa patienter kan erbjudas kurativt syftande behandling om de har en förväntad överlevnad på mer än 10 år. Denna behandling har traditionellt inneburit operativt avlägsnande av hela prostatakörteln och sädesblåsorna (radikal prostatektomi) eller strålbehandling i någon form. I USA har man vidareutvecklat den ultraljudsstyrda interstitiella strålbehandlingen med kvarliggande radioaktiva frön. Vid interstitiell strålbehandling införs strålkällan i tumören eller organet som skall behandlas, till skillnad från extern strålbehandling där strålkällan befinner sig utanför patienten. Fördelen med metoden är att hög stråldos kan ges i tumören medan omgivande frisk vävnad besparas onödigt strålning och till denna relaterade biverkningar.

## Använd sedan seklets början

Redan 1914 publicerades en av de första artiklarna om interstitiell strålbehandling då Pasteau och Degrais hade behandlat sex patienter med radiuminlägg [1]. På 1970-talet började man använda en teknik där jod-125 (I-125) inplanterades med en öppen operationsteknik. Prostata frilades retropubiskt och radioaktiva frön placerades under ögats uppsikt [2]. Behandling med inre strålkällor, såsom I-125, ställer höga krav på exakt placering av dessa frön på grund av strålningens korta räckvidd. Med den öppna metoden var det svårt att få en god döstäckning, och områden i prostata som fick otillräcklig stråldos var vanligt förekommande. Långtids-

uppföljning visade att man kunde uppnå god tumörkontroll vid tidiga stadier av sjukdomen om man erhöll tillräckligt hög och homogen stråldos, men patienter med lokalt avancerade tumörer hade dåliga behandlingsresultat [3].

## Utveckling av interstitiell strålbehandling

Dagens interstitiella strålbehandling vid lokaliserad prostatacancer stödjer sig på tre ben. Under början av 1980-talet visade Holm och medarbetare från Köpenhamn hur man kunde använda transrektalt ultraljud för att via perineum exakt placera frö med radioaktivt jod-125 i prostata [4]. Metoden vann aldrig allmän acceptans i Skandinavien men togs upp och vidareutvecklades i USA. Gruppen i Seattle runt dr John Blasko har utvecklat mycket av tekniken för den behandlingsmetod som används idag [5].

Det andra benet utgörs av dagens moderna datorteknik, som gjort det möjligt att för varje patient utforma en individuell dosplanering. Vid dosplaneringen begränsas dosen till rektum och uretra, och på så sätt att oönskade biverkningar från dessa organ kan minimeras [6].

Det tredje benet är utvecklingen av nya isotoper med kortare strålräckvidd. Den korta räckvidden medför låga strålrisker för behandlande personal och få restriktioner för patienten under den tid som strålbehandlingen pågår. För närvarande används i huvudsak två isotoper vid behandling av prostatacancer; palladium-103 (Pd-103) och I-125. Det finns idag inga studier som tyder på att den ena strålkällan skulle vara effektivare än den andra. Vad som framför allt skiljer isotoperna åt är halveringstiden, som är 17 dagar för Pd-103 jämfört med 60 dagar för I-125. Detta kan vara förklaringen till att patienter som behandlats med Pd-103 förefaller ha något mindre biverkningar än de som behandlats med I-125 [7].

## Förarbetet viktigt

Noggranna dosimetriska beräkningar kräver en precis bestämning av prostatas form och volym, en så kallad volymstudie. Denna görs cirka 4 veckor före planerad behandling. Med patienten i benstöd utförs en volymberäkning

## SERIE Prostatacancer

### Sammanfattat

- Antalet nydiagnostiserade fall av prostatacancer ökar varje år. Andelen av dessa som har lokaliserad cancer vid diagnostillfället ökar också.
- Prostatacancer som har upptäckts i lokaliserat stadium är potentiellt botbar. En i Sverige ny, kurativt syftande, behandlingsmetod är implantation med radioaktiva frön direkt i prostatakörteln – så kallad interstitiell strålbehandling med kvarliggande strålkälla.
- Behandling sker i narkos/spinalbedövning, men då patienten inte utsätts för större kirurgiskt trauma kan han lämna sjukhuset samma dag eller dagen efter.
- En hög stråldos levereras till tumören samtidigt som doserna till omgivande organ, i första hand blåsa och tarm, kan begränsas.
- Risker reduceras för långtidsbiverkningar jämfört med konventionell strålbehandling.
- Behandlingsresultaten förefaller likvärdiga med andra behandlingsmetoder vid 5 till 10 års uppföljning, men längre uppföljning saknas.
- 28 patienter har till dags dato behandlats i Jönköping med den nya metoden.

ten i benstöd utförs en volymberäkning med hjälp av transrektalt ultraljud och en stegenhet. Prostata avbildas från ba-

## Författare

GUNNAR AUS

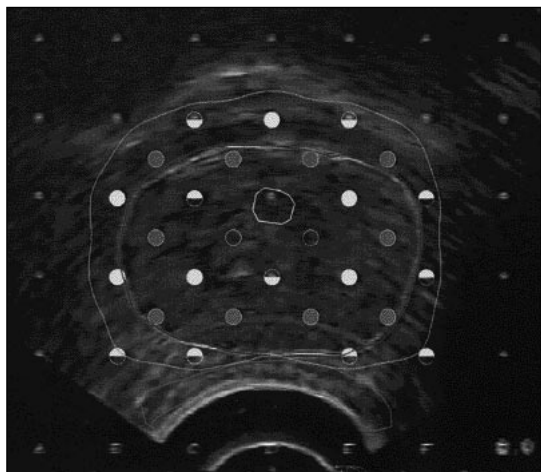
docent, överläkare, urologsektionen  
e-post: [gunnar.aus@ryhov.ltkpg.se](mailto:gunnar.aus@ryhov.ltkpg.se)

GUNILLA GUNNARSSON

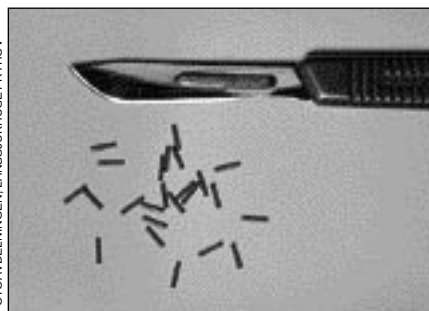
överläkare, verksamhetschef, onkologiska kliniken

PER NODBRANT

sjukhusfysiker, avdelningen för sjukhusfysik, samtliga vid Länsjukhuset Ryhov, Jönköping.



**Figur 1.** Transrektal ultraljudsbild visande ett tvärsnitt av prostata med konturen av själva körteln (blå linje), rektum (brun linje) och uretra (gul linje) inritad. Punkterna visar nålarnas placering och den gröna linjen visar vilket område som erhåller 115 Gy.



**Figur 2.** Varje enskilt palladiumfrö mäter 4,5 x 0,8 mm.

sen (mest kraniella delen) till apex (mest kaudala delen) med 5 mm avstånd mellan snitten. I varje snitt inritas utbredningen av prostata, uretra och rektum. På ultraljudsbilden finns en överlagrad matris, vilken anger möjliga placeringar för nålar. Matrisens injustering är viktig då dess position i förhållande till prostata och rektum är avgörande för hur god dostäckning som kan erhållas

utan att överdosera i rektum (Figur 1).

Volymstudiens snitt överförs via videosignalen direkt in i dosplaneringsdatorn och utgör underlag för en individuell dosplan. Målet är att finna den optimala placeringen för varje enskilt frö. Idag används vanligen en modifierad perifer laddningsteknik där mest aktivitet planeras i perifera delen av prostata. Detta för att åstadkomma full dos-täckning till prostata utan att erhålla alltför höga doser i uretra.

Målet är att hela prostata, med 2–4 mm marginal, skall erhålla 100 procent av den ordinerade dosen (115 Gy vid palladiumbehandling), samtidigt som uretra maximalt skall erhålla 150 procent (172,5 Gy) och rektalväggen maximalt 100 procent. Dosen avtar snabbt beroende på strålningens korta räckvidd, och 1,5 cm utanför prostata erhålls endast ca 10 procent av den ordinerade dosen.

Normalt åtgår 60–120 frön placera-de i 20–30 nålar. Antalet beror på pro-

statas volym och form. Varje frö är 4,5 mm långt och 0,8 mm i diameter (Figur 2). Den individuella dosplanen avgör antalet frön och nålar som behövs för att erhålla önskad dostäckning (Figur 3).

### Så går implantationen till

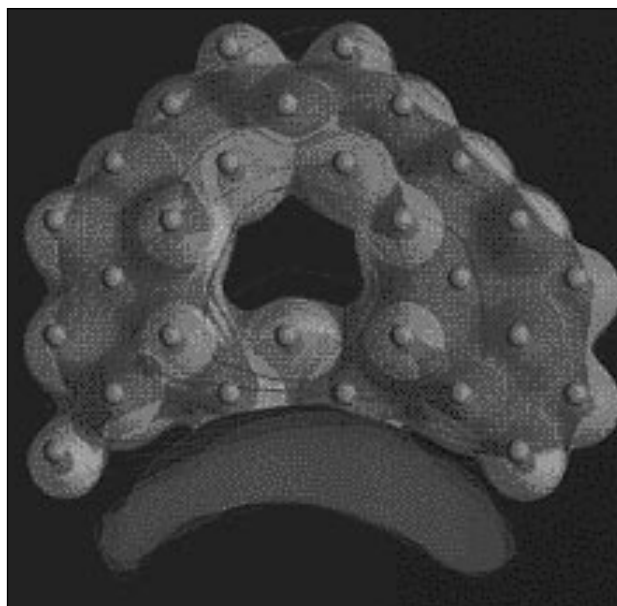
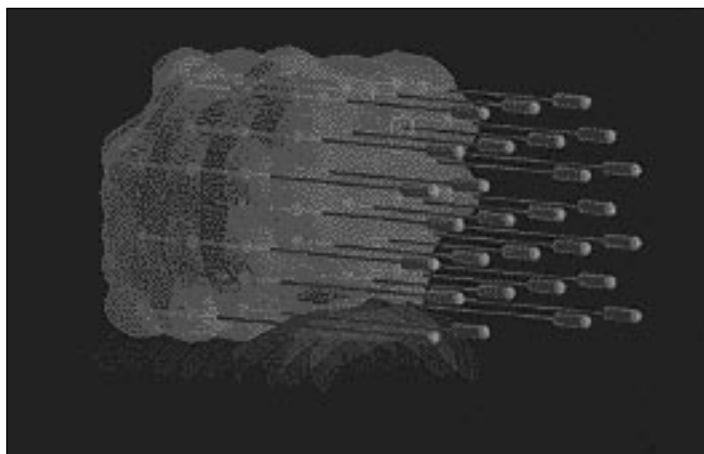
Implantationen sker i narkos eller spinalbedövning under vägledning av transrektalt ultraljud och genomlysning. Nu reproduceras patientens och ultraljudssondens läge så att varje snitt är identiskt med tidigare volymstudie. För att minska prostatas rörlighet under behandlingen fixeras den med två så kallade ankarnålar. Med hjälp av matrisen (vilken är monterad på ultraljuds-sonden) och dosplanen placeras varje nål på den förutbestämda platsen. Hur djupt varje nål placeras i prostata kontrolleras med ultraljud eller genomlysning. Därefter släpps de 2–6 fröna som finns i varje nål (Figur 4). Detta upprepas för alla nålar i tur och ordning enligt dosplanen tills alla frön placerats på sin plats enligt det tredimensionella koordinatsystemet. Omedelbart efter implantationen tas en röntgenbild för att kontrollera och dokumentera frönas placering och utbredning (Figur 5).

Patienten får en kateter vid ingreppets avslutande. Denna avlägsnas före hemgång och patienten kan lämna sjukhuset samma dag eller dagen efter.

För att kontrollera kvaliteten på implantationen genomförs i efterförloppet en datortomografi. Prostata snittas var 5:e mm, målorgan som prostata, rektum och uretra samt frön identifieras. Därefter görs en dosplan med utgångspunkt i frönas verkliga placering. På denna så kallade postplan kan dostäckningen

**Figur 3a (nedan).** Bilden visar nålarnas placering i den rekonstruerade prostatan. Det gröna molnet visar isodoskurvan för 115 Gy. Notera hur hela prostatas volym (i blått) är täckt av isodoskurvan.

**Figur 3b (till höger).** Bilden visar nålarnas placering i den rekonstruerade prostatan med isodoskurvan för 172,5 Gy. Notera hur uretra (motsvarande den mörka kanalen genom prostata) undviker denna höga dos.



## FAKTARUTA

### Indikationer

Lokaliserad prostatacancer (stadium T1c-T2a, N0-NX, M0)  
Högt och medelhögt differentierad tumör (Gleason summa 3–7)  
Serum PSA <10 ng/ml  
Förväntad överlevnad >10 år

### Kontraindikationer

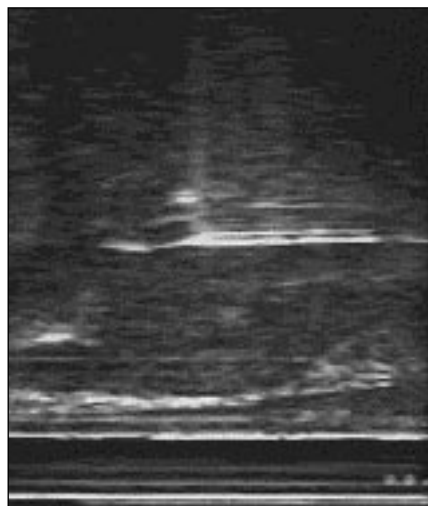
Svåra vattenkastningsbesvär  
Tidigare genomgången TURP  
Prostatavolym >50 ml (hormonell förbehandling under tre månader kan användas för att minska volymen)  
Höftproblem som gör att patienten ej kan ligga i benstöd

kontrolleras, och det är tydligt visat att en god dosäckning ökar chansen för ett framgångsrikt behandlingsresultat [8].

### Normalt postoperativt förlopp – akuta biverkningar

Patienten kan känna av en viss ömhet i perineum, och ibland ses ett hematoma efter nålsticken. En viss svullnad av prostata sker, och detta kan leda till trögare vattenkastning. Dessa omedelbara postoperativa besvär försvinner efter några dagar till en vecka. Urinretention är ovanligt och har angetts till cirka 8 procent, men risken ökar om patienten har vattenkastningsbesvär före behandlingen. De flesta patienter kan uppta normala aktiviteter omedelbart eller efter ett par dagar, men vi avråder från cykling och mycket tung fysisk aktivitet den första tiden.

Den kortare halveringstiden på Pd-103 jämfört med I-125 visar sig i det postoperativa förloppet där tiden med besvär är kortare vid palladiumbehandling. Vid två månader har 92 procent av stråldosen avgetts och vid tre månader



**Figur 4.** Transrektal ultraljudsbild av prostata i längdsnitt som visar hur ett frö precis lämnat nålspetsen.

är behandlingen i praktiken avslutad då 97,5 procent av strålningen avgetts. Cirka två till tre veckor efter implantationen med Pd-103 börjar patienten få tätare vattenkastningsbehov (även nattetid), sveda vid vattenkastning samt trög vattenkastning. Dessa besvär kulminerar vid 6:e till 8:e veckan och brukar sedan avta för att mestadels vara borta tre månader efter implantationen. Cirka 15 procent av patienterna rapporterar en viss trötthet mot slutet av behandlingstiden. Övergående störningar i tarmfunktionen med ökad flatulens och lösare avföring har rapporterats i 10–20 procent av fallen och förefaller vanligast 2–3 månader efter implantationen.

Patienter med obstruktiva vattenkastningsbesvär före behandlingen löper större risk att drabbas av retention under behandlingstiden. Det bästa sättet att hantera en sådan situation är att lära patienten självkateterisering. Transuretral prostataresektion (TURP) bör undvikas i det längsta på grund av stor risk (ca 30 procent) för urininkontinens, speciellt om TURP utförs för nära in på strålbehandlingen.

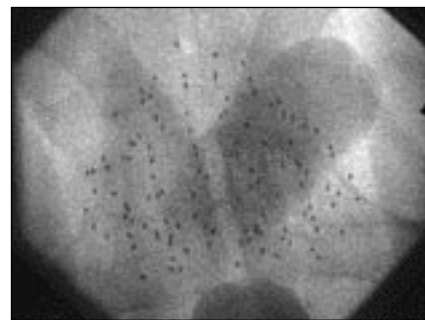
De flesta av de irritativa vattenkastningsbesvaren kan lindras med antiflogistika och/eller alfablockerare. Patienterna erhåller rutinemässigt recept på dessa vid hemskrivningen, och speciellt antiflogistika har visat sig mycket effektivt när det gäller att dämpa de postoperativa besvaren.

### Strålskyddsinstruktioner efter behandlingen

På grund av den låga energin och därmed korta räckvidden på palladiumstrålarna blir inte patienterna något stort strålskyddsproblem. Den enda restriktionen för patienterna i umgänget med andra människor (framför allt barn och gravida kvinnor) är att de skall undvika långvarig vistelse närmare än en meter. För våra första nio patienter uppmättes en dosrat på 1 meters avstånd mellan 1 och 2 mSv/h, vilket innebär att man kan stå på en meters avstånd under hela isotopens radioaktiva livslängd och ungefärligen erhålla en årlig bakgrundsos. Patienten skall under de första veckorna efter implantationen använda en spolningsbar toalett samt kondom vid samlag, då det finns risk att enstaka frön kan komma ut med urin eller sperma.

### Liten risk för långtidsbiverkningar

De flesta biverkningar som beskrivits ovan är av övergående natur. Risken för bestående inkontinens har angetts till mindre än en procent hos patienter som inte genomgått TURP [9, 10]. Om patienten tidigare är opererad med extensiv TURP eller man tvingas till



**Figur 5.** Röntgenbild tagen just efter implantationen som visar frönas placering i prostatakörteln.

detta kort efter implantationen är risken för inkontinens stor och har angetts till ca 30 procent [9]. Detta är bakgrunden till att man inte rekommenderar behandlingen till patienter med betydande vattenkastningsbesvär eller tidigare genomgången TURP.

Bestående tarmproblem (strålproktit) är även det ovanligt, 1–2 procent [6, 10].

Erektill dysfunktion är en vanlig komplikation vid kurativ behandling av lokaliserad prostatacancer. Vid radikal prostatektomi har risken som minst angetts till 32 procent hos en grupp ytterligt selekterade män med fullgod potens före operationen som kunnat genomgå så kallad nervsparande kirurgi, och där evalueringen gjordes av samma kirurg som opererat patienten [11]. I ett svenskt material var motsvarande siffra 86 procent [12]. Efter modern extern strålbehandling var den ackumulerade risken för erektionssvikt cirka 60 procent efter fem års observationstid [13]. Enligt publicerade studier från USA är behandling med kvarliggande radioaktiva frön behäftad med betydligt lägre risk för störning av erektionsförmågan. I de flesta material låg risken två år efter behandling på cirka 20 procent [6, 10, 14]. Patientens ålder är av betydelse. Ragde och medarbetare rapporterade 30–50 procents risk för erektionsstörning hos män äldre än 70 år medan ingen patient yngre än 60 år drabbades av denna biverkning [9].

### Behandlingar i Jönköping

Sedan september 1999 har 28 patienter behandlats med den nya metoden. Samtliga har kunnat behandlas enligt den förutbestämda dosplanen och även kunnat lämna sjukhuset dagen efter behandlingen. De patienter som kommit från andra delar av landet har kunnat ta allmänna kommunikationer (tåg, flyg) hem utan svåra problem. Efterförloppet har i stort varit som tidigare skisserats, och många patienter har kunnat hålla igång sina vanliga aktiviteter (arbete, friluftsliv, sport) i stort sett som vanligt även om de i vissa fall varit rejält besvä-

**ANNONS**

**Tabell I.** Jämförelse av behandlingsresultat mellan interstitiell strålbehandling, extern strålbehandling och radikal prostatektomi.

|                                  | Interstitiell strålbehandling | Extern strålbehandling  | Radikal prostatektomi   |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 5-års progressionsfri överlevnad | 85 procent <sup>1</sup>       | 85 procent <sup>2</sup> | 83 procent <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> PSA <0,5 ng/ml [9]

<sup>2</sup> PSA <1,5 ng/ml [15]

<sup>3</sup> PSA < 0,3 ng/ml [16]

rade av vattenkastningen. Cirka 20 procent av patienterna har drabbats av urinretention vilket ju är fler än vad som redovisats i studierna från USA. Orsaken är sannolikt att de flesta patienter som diagnostiseras i Sverige har någon form av vattenkastningsbesvär, en välkänd riskfaktor för urinretention under efterförloppet. Med denna korta uppföljningstid har vi inga behandlingsresultat att redovisa, men hos samtliga patienter som har mer än 3 månaders uppföljningstid har PSA (prostata-specifikt antigen)-värdet (normalvärde <4 ng/ml) sjunkit under 4 ng/ml, i flera fall under 1 ng/ml redan efter tre månader.

### Jämförelse med andra kurativa behandlingsmetoder

Det saknas randomiserade studier som jämför behandlingsresultaten mellan olika kurativa metoder vid lokaliserad prostatacancer. En jämförelse med de resultat som finns presenterade för kirurgisk behandling (radikal prostatektomi) och extern strålbehandling antyder att behandlingsresultaten är likvärdiga vid högt och medelhögt differentierade tumörer och 5-årsuppföljning (Tabell I). Detta stöds också i en nyligen publicerad artikel där de tre behandlingsmetoderna jämförts (icke randomiserat) på ett sjukhus [15].

Med enbart palladiumbehandling och nio års projicerad uppföljning var den progressionsfria överlevnaden 83,5 procent i ett material från Seattlegruppen [18]. Det finns också abstract som beskriver de först behandlade patienterna från 1986–1988, och där anges vid 11-årsuppföljning att 65 procent var utan PSA-recidiv (<1 ng/ml) efter behandling med I-125.

Det är viktigt att informera patienter som är intresserade av denna behandlingsform om att det saknas resultat med längre uppföljningstid än 8–11 år.

### Sammanfattning

Patienter med lokaliserad prostatacancer kan idag erbjudas ytterligare ett behandlingsalternativ. För patienter som uppfyller indikationerna innebär strålbehandling med kvarliggande frön av palladium-103 en minimalinvasiv engångsbehandling med kort vårdtid och i många fall begränsad inverkan på

dagliga aktiviteter. Andelen patienter som får bestående långtidsbiverkningar förefaller ligga på en acceptabel nivå, men för den individuella patienten finns det alltid en risk. Med den uppföljningstid på 5–10 år som finns idag förefaller behandlingsresultaten lovande och i stort likvärdiga med de bästa resultaten som finns presenterade för yttre strålbehandling och radikal prostatektomi. Patienterna, speciellt yngre med lång förväntad överlevnad, måste informeras om att det endast är få patienter som följts under så pass lång tid och att det saknas resultat med längre uppföljningstid.

### Referenser

- Pasteau O, Degrais. The radium treatment of cancer of the prostate. Arch Roentgen Ray 1914; 28: 396-410.
- Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic carcinoma. J Urol 1972; 108: 918-20.
- Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with 125-I implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 537-47.
- Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strouyer I. Transperineal I-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983; 130: 283-6.
- Grimm PD, Blasko JC, Ragde H. Ultrasound-guided transperineal implantation of iodine-125 and palladium-103 for the treatment of early stage prostate cancer. Urol Clin North Am 1994; 2: 113-25.
- Blasko JC, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostatic cancer? Urol Clin North Am 1996; 23: 633-50.
- Peschel RE, Chen Z, Roberts K, Nath R. Long-term complications with prostate implants: iodine-125 vs. palladium-103. Radiat Oncol Invest 1999; 7: 278-88.
- Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngeart JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 101-8.
- Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997; 80: 442-53.
- Sharkey J, Chovnik SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Solc Z et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy

for localized adenocarcinoma of the prostate: A preliminary report of 434 patients. Urology 1998; 51: 796-803.

- Catalona WJ, Carvahal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999; 162: 433-8.
- Ojdebby G, Claezon A, Brekkan E, Haggman M, Norlén BJ. Urinary incontinence and sexual impotence after radical prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 473-7.
- Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. Cancer 1999; 85: 2460-8.
- Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 267-72.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderrick GA 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.
- Freedman GM, Hanlon AL, Lee WR, Hanks GE. Young patients with prostate cancer have an outcome justifying their acceptance for external beam treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35(2): 243-50.
- Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JL, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am 1993; 20: 713-25.
- Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 839-50.

### Summary

#### Brachytherapy with palladium-103 – a new way to deliver radiation therapy for localized prostate cancer

Gunnar Aus, Gunilla Gunnarsson, Per Nodbrandt

Läkartidningen 2000; 97: 3470-4

The incidence of prostate cancer is increasing and, due to the use of PSA, more and more patients are diagnosed with localized disease. These patients may be offered treatment with the intent to cure. Traditionally, this has been either by radical prostatectomy or some form of radiation therapy. This article describes the minimally invasive method with permanent seed implantation. The procedure, indications, contraindications, side effects and results from the literature 28 patients have been treated so far with acceptable proximate side effects and reductions in serum-PSA as expected.

*Correspondence:* Gunnar Aus, Dept of Urology, Länssjukhuset Ryhov, SE-551 85 Jönköping, Sweden.

*E-mail:* gunnar.aus@ryhov.ltkpg.se