

Nya utsikter för kurativ strålbehandling av lokalt avancerad cancer

I takt med teknikutvecklingen ter sig strålbehandling av prostatacancer som alltmer lovande. Preciserad och individuellt anpassad behandling ger mer effektiva resultat och mindre bieffekter.

STEN NILSSON, professor, överläkare, ansvarig för prostatacancer sten.nilsson@ki.se
ENRIQUE CASTELLANOS, med dr, överläkare, bitr ansvarig för prostatacancer; båda onkologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

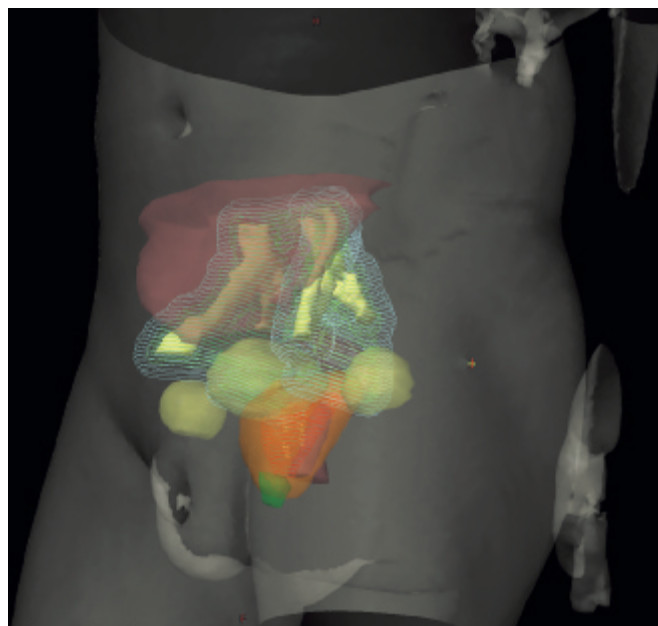
Dagens organanpassade strålbehandlingstekniker innebär att strålvolymer kan designas med millimeterprecision. Minskade marginaler till omgivande vävnad medför att högre stråldoser kan ges till tumören. Behandling ges numera med intensitetsmodulerad strålterapi (intensity modulated radiation therapy, IMRT) [1], intensitetsmodulerad bågterapi (intensity modulated arc therapy, IMAT) [2] och bildstyrd strålterapi (image-guided radiation therapy, IGRT) [3].

Dessa tekniker har, i kombination med snabb utveckling av bildgivande diagnostiska metoder som MRT, DT och PET-DT, bidragit till att strålbehandling kan ges mot komplicerade konkava volymer, t ex regionala lymfkörtelstationer (Figur 1). Ett flertal studier pågår med dessa nya tekniker för att strålbehandla såväl primärtumör som regionala lymfkörtelstationer hos patienter med lokalt avancerad och/eller sk högriskprostatacancer.

Grund för doseskalering och val av behandlingsmodalitet

Ett flertal randomiserade studier har visat att ett tydligt dos-responsförhållande föreligger vid kurativ strålbehandling av prostatacancer. Viani et al har i en metaanalys sammanfattat dessa studier [4]. Tidigare behandlades patienter med stråldoser i storleksordningen 66–70 Gy. Dessa doser var, med dagens kunskap, inte tillräckliga för att uppnå kurativ behandlingseffekt [4]. Modern teknikutveckling, där IMRT, IMAT och IGRT används, har möjliggjort sammanlagda stråldoser i storleksordningen 78–81 Gy till prostatakörteln.

Vissa centra utnyttjar även högre stråldoser inom ramen för prospektiva studier. Ett sätt att nå en mycket hög stråldos till prostata är att utnyttja brakyterapi med högdosrat (HDR) som tilläggsbehandling (radiation boost) till någon av de ovan



Figur 1. Modern organanpassad extern intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT)/bildstyrd strålterapi (IGRT), hypofraktionerad strålbehandling (röd färg) mot prostatakörteln och regionala lymfkörtelstationer.

nämnda externa strålbehandlingsteknikerna (Figur 2). Med denna kombination kan >100 Gy uppnås [5].

Fraktionering vid kurativ strålbehandling

Ett område som rönt stort forskningsintresse under de senaste åren är karakterisering av prostatacancers radiobiologiska egenskaper och, på basis av dessa kunskaper, utveckling av förbättrade dosfraktioneringsscheman. Det finns numera en solid grund för påståendet att denna cancer typ skiljer sig från många andra genom att uppvisa ett lågt sk α/β -värde [5, 6].

Detta innebär i praktiken att prostatacancer kan strålbehandlas framgångsrikt med sk hypofraktionering (högre dos per fraktion och färre fraktioner). Hypofraktionering kan ges med extern teknik, där IMRT, IMAT och IGRT används. Konceptet studeras för närvarande i ett antal prospektiva randomiserade studier. Vissa av dessa studier innefattar utvärdering av nyare typer av behandlingsutrustning (Tomotherapy, Cyberknife) och strålbehandling där protoner används.

Preliminära resultat från den första randomiserade studien visar förbättrad PSA-fri överlevnad jämfört med konventio-

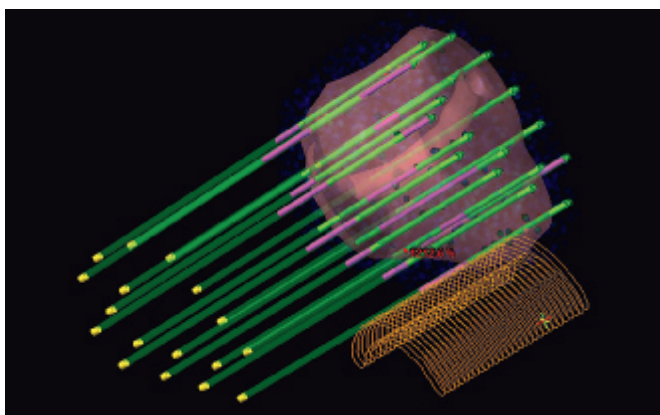
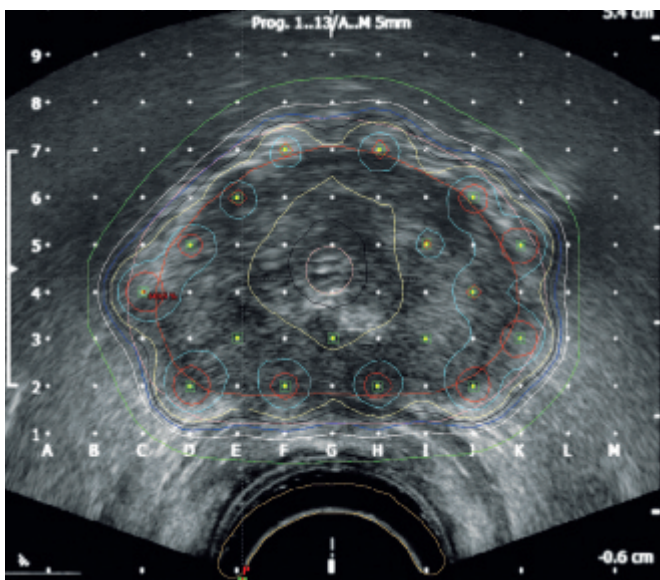
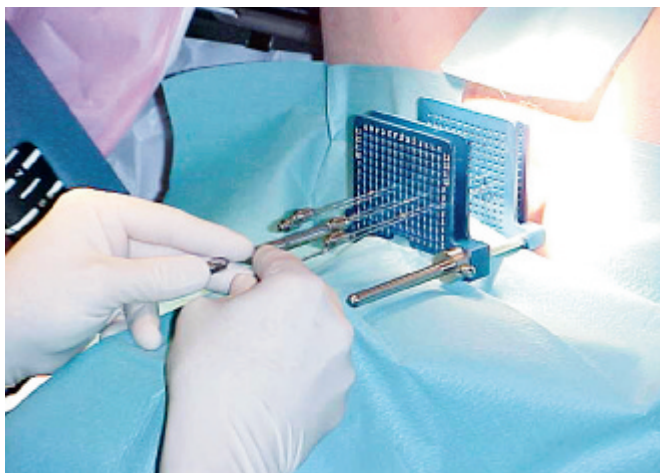
Sammanfattat

Utvecklingen av strålbehandling av prostatacancer har varit mycket rask de senaste åren.

Moderna organanpassade tekniker har bidragit till att dosen till normalvävnader har kunnat reduceras och därmed även bieffekterna. De nya teknikerna har också möjliggjort doseskalering, med följd att lokalrecidiv numera är sällsynta inom strålbehandlat område.

Strålbehandling som tilläggsbehandling till endokrin behandling är evidensbaserad och ger en totalöverlevnadsvinst. Detta är också fallet med adjuvant strålbehandling efter icke-radikal prostatektomi.

Ökad kunskap om prostatacancers radiobiologiska egenskaper har lett fram till nya lovande behandlingskoncept, t ex hypofraktionering.



Figur 2. 4-dimensionell doseskalering med hjälp av modern brakyterapi med högdosrat (HDR). Brakyterapi som tillägg till extern strålbehandling (3-dimensionell konform strålterapi [3DCRT]/intensitetsmodulerad strålterapi [IMRT]) ger en sammanlagd minimidos >100 Gy till prostatakörteln med marginal. Överst: Efter det att nålarna med hjälp av ultraljudsledning förts in i prostatakörteln och fixerats kopplas de med slangar till efterladdningsaggregatet. I tur och ordning förs radioaktivt iridium-192 in i var och en av nålarna för att avge föreskriven stråldos. Mitten: Dosfördelning i ett av prostatakörtelns transversalsnitt. Blå färg anger föreskriven minimidos. Nederst: 3-dimensionell visualisering av minimidos till prostatakörteln (röd) samt av uretras (grön) och rektums (orange) lokalisering.

nell fraktionering [7]. Överlevnadsdata från randomiserade studier kommer i sinom tid att ge oss mer kunskap om hypofraktioneringens roll vid kurativt syftande strålbehandling. Den mest extrema varianten av hypofraktionerad radioterapi är HDR-brakyterapi [5].

Snabb utveckling av behandlingstekniker

Teknik- och metodutvecklingen har varit svindlande snabb. Detta gäller såväl extern strålbehandling som brakyterapi (interstitiell strålbehandling); 3-dimensionell konform strålterapi (3D conformal radiotherapy, 3DCRT), IMRT, IMAT och IGRT är exempel.

Modern brakyterapi utnyttjar numera ultraljudsbaserade dosplaneringssystem, som säkerställer att prostatakörteln erhåller avsedd minimidos, med en dosfördelning som omfattar prostatakörteln och med adekvat anpassad marginal för eventuell extrakapsulär tumörfiltration. Brakyterapi kan ges med antingen lågdosrat (LDR) eller högdosrat (HDR). Den förstnämnda ges med permanent implantation av radioaktiva frön (seeds), oftast med jod-125 (stråldos motsvarande 72–73 Gy). Tekniken lämpar sig inte för lokalt avancerad cancer och diskuteras därför inte närmare i denna text [5].

HDR-brakyterapi, där temporär implantation av iridium-192 används, ger mycket höga stråldoser och utnyttjas oftast som tilläggsbehandling till extern strålbehandling (3DCRT/IMRT/IMAT/IGRT). Den dos som uppnås i prostatakörteln utgör en av de allra högsta som kan ges med modern teknik. HDR-brakyterapi eliminerar till väsentlig del problematiken med prostatakörtelns rörlighet (positionering). Tekniken är därmed ett typexempel på 4-dimensionell strålbehandling (se nedan) [5].

En randomiserad fas 3-studie (n=220; medianuppföljningstid 30 månader) har genomförts med extern strålbehandling versus extern strålbehandling med HDR-brakyterapi som tilläggsbehandling [8]. Studien visar signifikant bättre PSA-fri överlevnad och likaledes signifikanta skillnader i akut gastrointestinal toxicitet och FACT-P-poäng (Functional assessment of cancer therapy – prostate) till förmån för extern strålbehandling med tilläggsbehandling av HDR-brakyterapi [8].

Ytterligare en randomiserad fas 3-studie (n=445) har genomförts, vilken ännu inte är färdigbearbetad [9].

En systematisk litteraturgenomgång och metaregressionsanalys rapporterades av Pieters et al [10]. I studien ingick LDR-brakyterapi, extern strålbehandling (≥ 75 Gy) och extern strålbehandling med HDR-brakyterapi som tilläggsbehandling. Slutsatserna är att extern strålbehandling med HDR-brakyterapi som tilläggsbehandling ger bättre resultat vad gäller PSA-fri och total överlevnad [10].

4- och 5-dimensionell behandling och positionering

Positionen över tid utgör den fjärde dimensionen vid modern strålterapi. Flera positioneringsstudier har dokumenterat rörelseskillnader hos prostatakörteln på upp till 10–25 millimeter mellan olika strålbehandlingstillfällen och ibland flera millimeter vid ett och samma strålbehandlingstillfälle. Prostatakörtelns lägesförändringar tillmätts faktorer som varierande förekomst av gas och skybala i rektum, urinblåsans fyllnad och skillnader i bäckenbottenmuskulaturens tonus vid oro/smärta och avslappning.

Risken för felpositionering minimeras med HDR-brakyterapi, eftersom körteln fixeras av behandlingsnålarna. Ett sätt att korrigera för organrörligheten vid extern strålbehandling är att utnyttja IGRT. Basen för detta koncept utgörs av implantation av röntgentäta lägesmarkörer (guldstift) i prostatakörteln. Med »cone beam CT« (CBCT) görs korrigeringar

manuellt inför varje strålbehandlingstillfälle. Dagens accelerators är som regel försedda med denna DT-utrustning.

Senaste nytt på denna front är »GPS«-teknik för lägespositionering. Vid denna implanteras små elektromagneter alternativt en radiofrekvenssändare (Figur 3) i prostatan. Magneterna/sändaren står i direktkontakt med signalmottagare i behandlingsrummet. Dessa registrerar kontinuerligt prostatakörtelns position under strålbehandlingstillfället. Det hittills mest använda systemet är Calypso, vilket för närvarande utnyttjas vid framför allt hypofraktionering (färre och högre doser) och stereotaktisk strålbehandling. Strålbehandlingen tar ofta många minuter i anspråk vid dessa behandlingar, och kravet på korrekt positionering ökar därmed. Det senaste utvecklingskonceptet är 5-dimensionell strålbehandling. I denna inryms tumör- och radiobiologiska faktorer som proliferationshastighet och radiosensitivitet. I dag utvecklas program som tar med ovan nämnda faktorer för att kunna skräddarsy behandlingen för den enskilde patienten.

Radioterapi kombinerad med hormonell behandling

Experimentella data talar för att den celledödade effekten av joniserande strålning förstärks av neoadjuvant och samtidig hormonell behandling. Ett flertal stora randomiserade studier har genomförts på detta tema. Resultaten har visat positiv effekt avseende lokal kontroll, tid till metastasering, sjukdomsfri överlevnad, cancerspecifik mortalitet och totalöverlevnad. En systematisk litteraturgenomgång och metaanalys har nyligen publicerats [11].

Nyligen publicerade 10-årsdata från TROG 96.01-studien (Trans-Tasman radiation oncology group) visar att neoadjuvant och samtidig hormonell behandling ger lägre PSA-progress och lokal progress samt ökad sjukdomsfri överlevnad än enbart strålbehandling [12]. Sex månaders neoadjuvant och samtidig hormonell behandling var överlägsen tre månaders, med minskad metastasprogression, prostatacancerspecifik mortalitet och totalmortalitet [12].

Randomiserade studier har visat att adjuvant hormonell behandling resulterar i minskad cancerspecifik mortalitet och ökad totalöverlevnad [13].

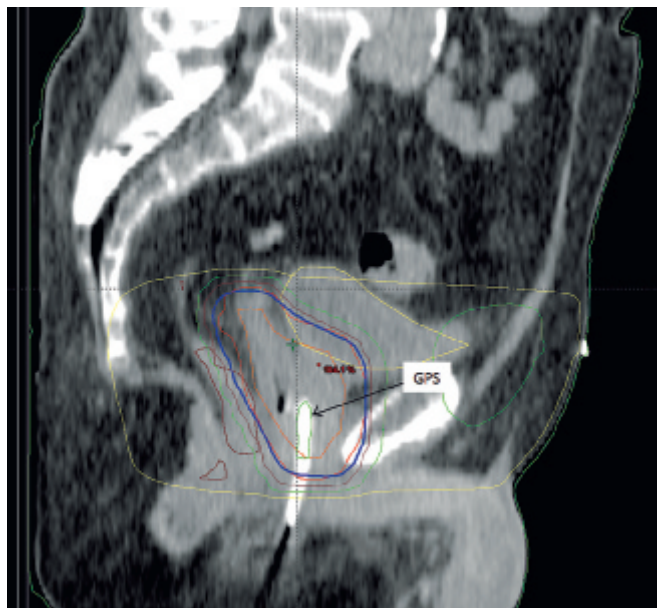
Tolkningen av data måste emellertid ske i ljuset av två viktiga faktorer:

- Flertalet av studierna har inkluderat enbart patienter med sk högrisksjukdom, dvs lokalt avancerad prostatacancer och/eller lågt differentierad cancer och/eller hög risk för metastasering. Värdet av den hormonella behandlingen skulle, åtminstone delvis, kunna förklaras av »tidig« versus »sen« generell terapi av metastatisk sjukdom.
- Den strålbehandling som utnyttjades i studierna var suboptimal med stråldoser i intervallet 66–70 Gy. Den hormonella behandlingen kan till betydande del ha kompenserat för en icke-adekvat strålbehandling.

Neoadjuvant och samtidig hormonell behandling kommer att utmanas i studier av högdosstrålterapi given som monoterapi.

Radioterapi som tillägg till hormonell behandling

Hormonell behandling som monoterapi har varit den vedertagna behandlingen vid lokalt avancerad prostatacancer. Ut-



Figur 3. 4-dimensionell extern strålbehandling, där »GPS«-teknik används för lägespositionering, sagittalsnitt. Blå markering avser strålbehandlingsvolymen (prostata + vesikler). Pilen visar implanterad GPS-sändare [20].

nyttjandet av denna, enbart sjukdomsbromsande, behandling har baserats på antagandet att ingen lokalbehandling är tillräckligt effektiv för att uppnå radikalitet. Vidare har man antagit att dessa patienter har en sjukdom som i flesta fall hunnit metastasera.

Dessa två antaganden utmanades i SPCG-7/SFUO-3-studien [14]. I denna fick samtliga patienter (n=875) livslång hormonell behandling. Hälften randomiserades till att dessutom erhålla lokal strålbehandling. Efter 7,6 år (median) hade 79 män i hormonbehandlingsarmen avlidit av prostatacancer, medan motsvarande antal var 37 i kombinationsbehandlingsarmen. Den kumulativa incidensen för totaldödlighet var 39,4 procent versus 29,6 procent, dvs en skillnad på 9,8 procent (riskkvot 0,68) [14]. Resultaten har bidragit till ett paradigmskifte i handläggningen av lokalt avancerad prostatacancer.

Speciellt noterbart är att studien är den första som visar att kurativt syftande lokalbehandling – i detta fall strålbehandling – resulterar i förlängd totalöverlevnad hos patienter med prostatacancer.

Adjuvant och salvage-terapi vid icke-radikal prostatektomi

Adjuvant strålbehandling efter icke-radikal prostatektomi ger en överlevnadsvinst i storleksordningen 10 procent [15]. Frågan huruvida adjuvant strålbehandling är överlägsen tidig sk salvage-strålbehandling (lokal-PSA-recidiv; $\leq 1,0 \mu\text{g/l}$) är ännu inte besvarad. Randomiserade studier pågår. För den stora majoriteten av patienter med lokalrecidiverad sjukdom ska tidig salvage-strålbehandling övervägas. Praktisk vägledning vid tillämpning av tidig (eller sen; $\text{PSA} > 1,0 \mu\text{g/l}$) salvage-strålbehandling kan hämtas från nomogram i en artikel av Stephenson et al [16]. Värdet av neoadjuvant och samtidig hormonell behandling vid salvage-strålbehandling är fortfarande inte klarlagt.

Livskvalitet efter kurativ strålbehandling

Riskerna för strålbehandlingens bieffekter måste alltid ställas i relation till behandlingsindikationen och nyttan för den

»Paradoxalt nog finns inga randomiserade studier mellan kirurgi och strålbehandling som primär kurativ behandling vid prostatacancer.«

»Det är inte enkelt för den enskilde patienten att ta till sig information om de olika metodernas för- och nackdelar.«

enskilde patienten. En mångfald livskvalitetsstudier har genomförts hos patienter som genomgått kurativt syftande strålbehandling. En konklusion från dessa studier är att patienter som behandlas med dagens tekniker i de allra flesta fall behåller en god livskvalitet [17, 18]. Urininkontinens är ovanligt med dagens stråltekniker. Fibrosutveckling i uretra och blåshalsen är däremot en känd bieffekt, men dessbättre är det sällan som någon form av operativ åtgärd behöver tillgripas. Den bieffekt som kan bli bestående är ändrade avföringsvanor och större benägenhet för slemsekretion. Merparten av de patienter som har fungerande erektionsförmåga före behandlingsstart och som inte blir föremål för neoadjuvant hormonell behandling behåller som regel sin erektionsförmåga.

Valet mellan strålbehandling och kirurgi

Paradoxalt nog finns inga randomiserade studier mellan kirurgi och strålbehandling som primär kurativ behandling vid prostatacancer. I de flesta rekommendationer, så även i Societystyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancer (2007), poängteras att de två behandlingsmodaliteterna är likvärdiga vid lokaliserad prostatacancer med låg och intermediär risk. Däremot finns skillnader i metodernas bieffekter på kort och lång sikt samt skillnader i recidivhantering.

Den första studien på detta tema är den brittiska ProtecT-

studien (Prostate testing for cancer and treatment) som randomiserat över 1500 patienter med lågriskprostatacancer mellan de tre alternativen aktiv övervakning, strålbehandling och prostatektomi [19]. De första resultaten väntas inte förrän 2015, överlevnadsdata betydligt senare än så.

Evidensbaserad behandling vid lokalt avancerad prostatacancer är hormonell behandling kombinerad med strålbehandling [14]. Förhoppningsvis kan alltfler patienter erbjudas deltagande i studier som randomiserar mellan kirurgi och strålbehandling. Ansvaret ligger hos sjukvårdens huvudmän att ge ekonomiska och praktiska förutsättningar för detta.

På samma sätt som strålbehandlingsmetoderna utvecklats har också kirurgin utvecklats till att nu omfatta såväl öppna som laparoskopiska och robotassisterade kirurgiska tekniker. Det är inte enkelt för den enskilde patienten att ta till sig information om de olika metodernas för- och nackdelar. En nyligen genomförd utredning av Cancerfonden visar att fortfarande alltför få patienter får information om strålbehandlingsalternativet av radioterapispecialist. Att beskriva de olika strålteknikernas tillämpning, deras förväntade effekter och bieffekter är inte längre möjligt för en icke-specialist, ofta inte ens för de onkologer som inte rutinmässigt handlägger prostatacancer.

Förhoppningsvis kommer implementeringen av den nationella cancerstrategin och utformningen av verksamheten vid landets nyskapade regionala cancercentra att förbättra situationen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sten Nilsson är en av grundarna av Micropos Medical AB och en av dess huvudägare.*

REFERENSER

- Guckenberger M, Flentje M. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer: a review and future perspectives. *Strahlenther Onkol*. 2007; 183(2):57-62.
- Yu CX, Tang G. Intensity-modulated arc therapy: principles, technologies and clinical implementation. *Phys Med Biol*. 2011;56(5):R31-54.
- Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;80(1):301-5.
- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(5):1405-18.
- Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*. 2005;44(3):265-76.
- Williams SG, Taylor JM, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1):24-33.
- Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):11-8.
- Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. 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(2):114-20.
- Guix B, Bartrina JM, Henriquez I, Tello JI, Serrate R, Vendrell JR. Dose escalation by combined treatment 3D-conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate- or high-risk cancer: early toxicity and biochemical outcome of a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*. 2007;83:S39. Abstract 81.
- Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93(2):168-73.
- Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):9-17.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):451-9.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9660):301-8.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62.
- Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035-41.
- Wahlgren T, Nilsson S, Lennernäs B, Brandberg Y. Promising long term health-related quality of life after high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):662-70.
- Fransson P, Lund JA, Damber JE, Klepp O, Wiklund F, Fossa S, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):370-80.
- Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(17):3095-101.
- Kindblom J, Ekelund-Olvenmark AM, Syren H, Justin R, Braide K, Frank-Lissbrant I, et al. High precision transponder localization using a novel electromagnetic positioning system in patients with localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2009;90(3):307-11.