

# Brachyterapi vid prostatacancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-02-02  
Reviderad 00-04-06  
Version 2

## Alerts bedömning

Brachyterapi vid behandling av lokaliserad prostatacancer används i dag i liten omfattning i Sverige. Behandlingen har funnits under lång tid men utveckling av metoden har lett till en ökad användning. Resultat från enstaka icke kontrollerade studier av brachyterapi i kombination med extern strålbehandling tyder på viss förbättring av behandlingsresultat. Emellertid saknas prospektiva kontrollerade studier och det kan inte uteslutas att resultatförbättringar kan förklaras av att patienter med små tumörer behandlats. Typ och frekvens av biverkningar är likartade de som uppstår vid av extern strålbehandling, möjligen med något fler allvarliga problem vid etablering av tekniken.

I dag finns det ringa\* vetenskaplig kunskap om metodens patientnytta, korttidseffekter och risker. Det finns ingen\* vetenskaplig kunskap om varken kostnadseffektivitet eller långtidseffekter.

Mot bakgrund av att brachyterapi ännu inte är bevisat bättre än alternativa behandlingar vid lokaliserad prostatacancer eller ingen behandling alls, är det önskvärt att metoden tills vidare enbart används inom ramen för kontrollerade kliniska studier.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

*Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet*

## Metoden

Brachyterapi vid behandling av lokaliserad prostatacancer innebär att radioaktivt material placeras i prostatakörteln. Två huvudsakliga former av brachyterapi används, nämligen inläggning av permanenta lågdosstrålande (låg dos/tidsenhet) implantat (palladium-103) och tillfällig placering av en högdosstrålande strålkälla (hög dos/tidsenhet) i prostata med hjälp av ihåliga nålar (iridium-192). Båda teknikerna används separat eller i kombination med extern radioterapi (högdosstrålande strålkälla, utanför kroppen).

Metoden att placera kvarliggande implantat har funnits i ett tjugotal år. Inledningsvis var resultaten sämre än för extern strålterapi. Under 1990-talet har brachyterapitekniken emellertid förbättrats. Med hjälp av ultraljudsbilder har nålarnas placering i prostata, dosplaneringen och behandlingskontrollen förbättrats.

## Målgrupp

Varje år diagnostiseras mer än 5 500 män med prostatacancer i Sverige. Av dessa har omkring 35 procent kliniskt lokaliserad prostatacancer och ytterligare cirka 15 procent lokalt avancerad cancer. Cirka 25 procent har metastaser och i de resterande fallen har inte tumörstadiet klassificerats.

Vid lokaliserad prostatacancer förekommer i dag operation, extern strålbehandling, brachyterapi eller ingen behandling alls. Av alla patienter med nyupptäckt cancer år 1996 hade 7 procent en lokaliserad tumör och var yngre än 70 år. Av dessa hade 72 procent varit föremål för behandling syftande till bot (Nationella prostatacancerregistret, 1996). Yngre patienter med kliniskt lokaliserad cancer har i ökad utsträckning erbjudits sådan behandling. Yngre patienter med mindre tumörer har oftare erbjudits operation och äldre patienter samt patienter med större tumörer (mer lokalt avancerade, högre PSA-värde) har i högre utsträckning behandlats med extern strålbehandling. Med dagens kunskapsläge är det inte möjligt att med någorlunda säkerhet beräkna målgruppens storlek för brachyterapi.

## Relation till andra metoder

Lokaliserad prostatacancer behandlas i botande syfte med hjälp av operation (radikal prostatektomi) eller extern strålbehandling. När man i studier följt patienter efter respektive behandling är resultaten likvärdiga, med en förväntad cancerspecifik 10-års överlevnad på cirka 90 procent, med viss variation beroende på stadium, differentieringsgrad, lymfkörtelstatus och PSA-värde vid behandlingsstart. Det finns emellertid ingen allmänt accepterad randomiserad kontrollerad utvärdering (där alternativen varit å ena sidan operation eller strålbehandling, å andra sidan ingen behandling) som visat att behandling påverkat överlevnad eller livskvalitet. Trots detta har urologer och onkologer i Sverige under lång tid använt operation eller extern strålbehandling vid lokaliserad prostatacancer. Emellertid finns det stora regionala variationer i valet av metod och behandlingsfrekvens (se även Socialstyrelsens State-of-the-art dokument om prostatacancer, <http://www.sos.se/mars/>).

Det är således som ett alternativ till dessa traditionella behandlingsformer som brachyterapi ska ses. Förväntade fördelar med brachyterapi i förhållande till traditionell extern strålbehandling (70 Gy) är möjligheten att ge en högre stråldos till prostatacanceren. Framtida utvärderingar får visa om man får bättre behandlingsresultat utan ökning av biverkningar t ex strålnekros. Brachyterapi bör i studier i första hand jämföras med så kallad dosökad extern strålbehandling (mer än eller lika med 76 Gy).

I förhållande till operation har brachyterapi, som vid annan strålbehandling, bättre förutsättningar att bevara patientens sexuella förmåga och uppvisar ett annorlunda biverkningsmönster i övrigt.

## Patientnytta

I Sverige finns erfarenheter från Göteborg omfattande 50 patienter samt beskrivning av tekniken publicerade [1,2]. Från Uppsala har publicerats erfarenheter med permanenta guldimplantat kombinerade med extern strålbehandling där man under 1990-talet behandlat cirka 100 patienter. I litteraturen finns ytterligare fyra studier publicerade [5–8], omfattande 392 patienter som i huvudsak inkluderats under senare delen av 1980-talet.

I dessa studier har brachyterapi använts i kombination med extern strålbehandling. Vid kombinationsbehandling visar resultaten att kvarvarande cancer (positiva biopsier) har konstaterats hos mellan 4 och 34 procent av patienterna. Vid behandling med enbart extern strålbehandling har i tidigare serier cancer påvisats i 20–60 procent av fallen. Det bättre resultatet med brachyterapi beror sannolikt på att man givit en högre stråldos till de delar av prostata där man efter behandlingen konstaterat en bindvävsökning, men kan också bero på att patienterna i studien haft mindre tumörer.

I en nyligen publicerad litteraturöversikt om brachyterapitekniker gick det inte att påvisa någon optimal brachyterapiteknik när patientpopulationerna normerades utifrån PSA-värde före behandling och jämfördes [10]. Ett antal av dessa studier tyder på bättre resultat vid högre dos och bra teknik (jämn dosfördelning). Eftersom dessa studier var öppna kan patientselektion också förklara skillnader i resultaten. Det är inte heller vetenskapligt visat att resultatförbättring i form av minskad förekomst av kvarvarande cancer (positiva biopsier) motsvaras av en förbättrad överlevnad. I en studie från USA omfattande patienter som matchats med avseende på tumörens stadium (storlek), differentieringsgrad och PSA-värde före behandling var det ingen skillnad i tid till återfall mätt som förhöjt PSA mellan opererade och patienter som fått enbart extern strålbehandling [3]. Lågdosstrålbehandling brachyterapi som monoterapi var sämre vid större tumörer (t ex PSA högre än 10). En annan studie [9] visar att kombinationen högdosstrålbehandling brachyterapi och extern strålbehandling hade en lägre andel patienter som fick återfall (förhöjt PSA-värde) än konventionell strålbehandling (70 Gy). Likartade resultat vad gäller lägre andel patienter som får återfall (förhöjt PSA-värde), har också redovisats i ett flertal studier med dosökad extern strålbehandling (mer än 76 Gy). En stor undersökning med matchade patientgrupper visar på bättre överlevnad vid högre stråldos [4].

## Komplikationer och biverkningar

Vid alla former av strålbehandling av prostatakörteln finns risk för skador på urinvägar och tarmar. Från flera sjukhus som använt brachyterapi redovisas en hög andel biverkningar under startfasen; andelen sjunker senare. Data från Göteborg talar för att det kan finnas en ökad risk, åtminstone innan personalen behärskar tekniken, för ärrbildning i urinröret, och enstaka strålnekroser, vilket kan medföra urineringsproblem och behov av en kompletterande operation.

Akuta biverkningar i form av diarré, men också trängningsproblem och prostatasvullnad är vanligt förekommande (40–70 procent). Utläkningen har dock varit god med 3–10 procent kvarvarande påtagliga problem. Biverkningar är till typ och frekvens likartade de som kan förekomma vid extern strålbehandling, möjligen med något fler allvarliga problem vid etablering av tekniken. Vid användning av kvarliggande lågdosstrålbehandling implantation finns det rapporterat en ökad risk för inkontinens hos patienter som genomgått TUR-P (transurethral resektion av prostata) före brachyterapi.

## Kostnader och kostnadseffektivitet

Vid brachyterapi krävs vanligen medverkan av urolog som sköter ultraljud, onkolog, fysiker och narkosläkare. Merkostnaden för genomförande av högstrålbehandling brachyterapi är cirka 60 000 kronor. Om man använder permanenta lågdosstrålbehandling implantat är kostnaden för preparatet 45 000–50 000 kronor. Dessutom tillkommer kostnader för operationssal och för eventuell vård på avdelning. Om brachyterapi kombineras med extern strålbehandling tillkommer ytterligare kostnader på 30 000 kronor upp till 50 000 kronor. Kostnadseffektanalys med alternativa kurativt syftande metoder saknas.

## Sjukvårdens struktur och organisation

Brachyterapi av prostatacancer förutsätter medverkan från flera discipliner: en anestesilog, en onkolog, en fysiker och vanligen en urolog, samtliga inblandade vid behandlingstillfället. Vid användning av temporära implantat sker behandlingen vid två tillfällen med två veckors mellanrum. Den tid patienten befinner sig i en operationssal under närvaro av narkosläkare, som ger ryggmärgsbedövning, är cirka fyra timmar. Behandlingen ställer relativt stora krav på planering och samordning. De flesta onkologkliniker i Sverige har tillgång till adekvat strålkälla för högstrålbehandling brachyterapi, varför endast speciella dosplaneringssystem måste anskaffas. Dessa kan dock nyttjas även för behandling av andra tumörformer.

## Etiska aspekter

Det finns ännu inga vetenskapliga bevis för att brachyterapi vid lokaliserad prostatacancer är bättre än andra behandlingsalternativ (extern strålbehandling, operation eller ingen behandling alls). Det är därför viktigt att patienterna ges en adekvat information om de olika behandlingsmetoderna före behandling och informeras om brister i kunskapen rörande patientnytta.

## Utbredning i Sverige

Brachyterapi används i Göteborg, Uppsala, Stockholm (Radiumhemmet), Linköping och Örebro sedan hösten 1998. Göteborg har den största erfarenheten med cirka 200 behandlade patienter och Uppsala har behandlat cirka 100.

## Pågående forskning

I Sverige pågår två studier som förhoppningsvis inom fem till sju år kan ge visst besked om behandling med operation eller extern strålbehandling har effekt på överlevnad och livskvalitet. I den så kallade SPCG 4-studien finns knappt 700 patienter inkluderade där man jämför ingen behandling (exspektans) med radikal prostatektomi. I en annan undersökning, den så kallade Umeå-1-studien, jämförs ingen behandling med extern strålbehandling (170 patienter plus 50 patienter i Danmark).

En randomiserad studie som jämför brachyterapi med radikal prostatektomi har påbörjats i Göteborg och i Uppsala-regionen. Till denna studie har de kliniker i Stockholm, Linköping och Örebro som utför brachyterapi anslutit sig. I december 1999 hade cirka 75 patienter av planerade 360 rekryterats. Syftet med denna studie är att utvärdera biverkningar vid de två olika behandlingsformerna. I ett samarbete mellan Skandinaviska ProstataCancerGruppen (SPCG) och onkologer i Norden pågår diskussioner om att genomföra en nordisk randomiserad studie där operation jämförs med strålbehandling. Strålbehandlingen kommer då att ske med brachyterapi eller extern strålbehandling beroende på den lokala onkologiska tekniken.

## Sakkunnig

Anders Widmark, Docent, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

## Granskare

Socialstyrelsens expertgrupp i urologi.

## Referenser

1. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997;44:237-244.
2. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Sernbo G, Mercke C. 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;44:245-250.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer [see comments]. *JAMA* 1998;280:969-974.
4. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1999;5:152-158.
5. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192 Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:525-533.
6. Paul R, Hofmann R, Schwarzer JU, Stepan R, Feldmann HJ, Kneschaurek P et al. Iridium 192 high-dose-rate brachytherapy - A useful alternative therapy for localized prostate cancer? *World J Urol* 1997;15: 252-256.
7. Syed AM, Puthawala A, Austin P, Cherlow J, Perley J, Tansey L et al. Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992;69:2515-24.
8. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33: 161-171.
9. Stromberg JS, Martinez AA, Horwitz EM, Gustafson GS, Gonzalez JA, Spencer WF et al. Conformal high dose rate iridium -192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1997;3:346-352.
10. Vicini FA, Kini VR, Edmundson G, Gustafson GS, Stromberg J, Martinez A. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:483-491.