

Appendiks til Nils K. Raabe, Gunnar Tafjord, Wolfgang Lilleby.

Lovende resultater med brakyterapi mot prostatakrefte.

Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1074.

Dette appendikset er et tillegg til artikkelen og er ikke bearbeidet redaksjonelt.

Høydoserate brakyterapi, ekstern strålebehandling og androgen deprivasjon ved cancer prostatae

Resultater etter behandling av de første 275 pasienter i Norge

Raabe, Nils Kristian (kontaktperson)

nils.kristian.raabe@ous-hf.no

Tafjord, Gunnar

Lilleby, Wolfgang

Adresse: Oslo Universitetssykehus

Radiumhospitalet

Montebello

0310 Oslo

Tlf. 22 93 40 00

Fax: 22 93 50 11

Nøkkelord

Cancer prostatae, Strålebehandling,

Høydoserate brakyterapi, Androgen

deprivasjon

Sammendrag

Bakgrunn

Prostatacancer (PCa) er den hyppigste cancer i Norge og rammet 4386 menn i 2009. Kirurgi og strålebehandling er de eneste behandlingsmodaliteter som er ansett å ha kurativt potensiale. Høydoserate brakyterapi (HDR-BT) kombinert med ekstern strålebehandling (EBRT) ble introdusert på Radiumhospitalet for å forbedre prognosen ved lokalavansert PCa. Våre erfaringer med HDR-BT, EBRT og androgen deprivasjon (ADT) presenteres i stor konsekutiv behandlet kohort av pasienter.

Man presenterer langtidsresultater som sykdomsfri overlevelse (DFS), estimert 5-års cancerspesifikk overlevelse (CSS) og totaloverlevelse (OS), samt morbiditet og behandlingsrelaterte komplikasjoner.

Materiale og metode

Mellom 2004 og 2009 fikk 275 pasienter med lokalavansert PCa trimodal behandling med HDR-BT, konformal 4-felts EBRT kombinert med neoadjuvant og adjuvant ADT.

Resultater

Etter en median oppfølgingstid på 42 måneder hadde 12 pasienter fått biokjemisk eller klinisk residiv, to pasienter var døde av PCa. Andelen

DFS, CSS og OS var henholdsvis 95,6%, 99,3% og 96,3%. Residiv forekom enten regionalt eller som fjernmetastaser. Bivirkningene fra urinveiene og fra rektum var svært moderate. Av fire alvorlige komplikasjoner utviklet to pasienter kompartment syndrom i underekstremitetene.

Konklusjon

Våre preliminnære 5-års langtidsestimater etter trimodal behandling med kombinasjonen ADT, HDR-BT og EBRT hos høyrisiko pasienter med PCa er svært gunstige med lav bivirkningsprofil.

Denne artikkel bygger på originalartikkel:

"Implementation of high-dose-rate Brachytherapy and androgen Deprivation in Patients with Prostate Cancer" publisert i Int J Radiat Oncol Biol Phys 20011; e-publisert 2.12.

Introduksjon

Prostatakraft (PCa) er etter lungecancer nest høyeste årsak til cancer mortalitet blant norske menn. I 2009 fikk 4386 menn i Norge PCa, og den er dermed den hyppigste cancersykdom i Norge. Til tross for at de diagnostiske verktøy er forbedret de siste årene, er mortaliteten ikke blitt tilsvarende redusert i samme grad (1). Prognosen er relatert til flere kliniske faktorer: Primærtumors utbredelse (T-stadium), prostata-spesifikt antigen (PSA) og tumors vekstmønster (Gleason skår). Basert på disse faktorene klassifiseres pasientene i 3 prognostiske risikogrupper: Lav, intermediær og høy (2). Prostataktomi og ekstern strålebehandling (EBRT) er de to eneste behandlingsmodaliteter som ansees å ha kurativt potensiale ved lokal og lokalavansert prostatakraft. Strålebehandling tilbys som regel pasienter i en intermediær- eller en høyriskogruppe, som regel i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT). Tillegg av slik hormonbehandling forbedrer både residivfritt intervall (DFS) og totaloverlevelsen (OS) (3). Strålebehandling kombinert med langvarig hormonbehandling har halvert mortalitetsraten sammenlignet med hormonbehandling alene (4).

Hormonbehandlingen antas å redusere okkulte mikrometastaser samt å minske prostatakjertelens volum og følgelig risikoen for toksisitet (5). I mangel av randomiserte undersøkelser har verken radikal strålebehandling eller prostatektomi vist forskjeller i overlevelse (6). Vedrørende strålebehandling alene, foreligger det god dokumentasjon for at doseeskalerer forbedrer biokjemisk kontroll (7, 8, 9, 10). Pollack viste at en økning av dosen ved EBRT til prostata ga lenger residivfri overlevelse hos pasienter med PSA > 10 ug/L (11). Doseeskalerer øker imidlertid risikoen for toksisitet i omkringliggende vev og organer. Langvarige bivirkninger fra urinblære og rektum kan derfor forringe pasientens livskvalitet. HDR-BT som konformal teknikk er et enkelt prinsipp som tillater doseeskalerer i prostata, mens stråledosen som blir avgitt utenfor at selve kjertelen blir betydelig redusert.

Materiale og metode

Enhver som introduserer nye medisinske behandlingsmodaliteter har ansvar for gi en vitenskapelig evaluering av metoden med tanke på fordeler og risiko for pasientene. Kurativ HDR-BT kombinert med EBRT ble introdusert i Norge i 2004

og var basert på gunstige preliminnære resultater (12). For å komme i betraktning for HDR-BT må forventet levetid være > 10 år, biologisk alder < 75 år og pasienten må være i god almentilstand med ECOG status 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group: skår fra 0 – 4). Klinisk stadieinndeling av pasientene ble utført med digital eksplorasjon, skjelettscintigrafi, røntgen thorax og bilateral lymfadenektomi i bekkenet. Alternativt ble MR undersøkelse anvendt for å påvise metastaser i bekkenlymfeknuter. Kjertelvolumet ble beregnet med ultralyd og urinveissymptomer (LUTS - lower urinary tract symptoms) ble vurdert ved International prostate symptom score (IPSS). Alle biopsier fra prostata og fra fjernede lymfeknuter samt Gleason skår ble revurdert ved avdeling for Patologi på Radiumhospitalet. Høyeste skår i biopsiene ble registrert i studien i henhold til internasjonale anbefalinger (13). Deretter ble pasientene inndelt i to histopatologiske grupper, Gleason skår $\leq 7A$ (3+7) og $\geq 7B$ (4+3). Pasientene ble også fordelt i to prognostiske grupper: En høyrisikogruppe med minimum en av følgende parametre: T3 eller PSA > 20 ug/L eller Gleason skår 8-10 og en

intermediær gruppe: T2b-T2c eller $10 < \text{PSA} \leq 20$ eller Gleason score ≤ 7 . Eksklusjonskriterier omfattet pasienter med T3b/T4 svulster eller et initialt PSA nivå $> 50 \text{ ug/L}$ slik som anbefalt i GEC-ESTRO's retningslinjer (14). Pasienter med ugunstig anatomi som f. eks. adipositas, trangt bekken eller stor prostatisk midtlapp (lobus tertius) som raget opp i urinblæren ble vurdert som uegnet for HDR-BT. En pasient med et initialt prostatavolum $> 60 \text{ cc}$ kunne bli inkludert hvis 3 måneders ADT ga tilfredsstillende volumreduksjon ($< 60 \text{ cc}$). PSA analyse ble utført før, under og etter oppstart av hormon- og strålebehandlingen, samt i oppfølgingstiden. Første kontroll etter strålebehandlingen ble foretatt etter 3-5 måneder, avhengig av poliklinisk kapasitet.

Fra januar 2004 til april 2012 har vi behandlet i alt 550 pasienter med HDR-BT i kombinasjon med EBRT. Fra denne gruppen har vi selektert 275 pasienter med en median oppfølgingstid på minst 3 år som fikk ADT og en eller to fraksjoner med HDR-BT. Tolv inkluderbare pasienter kunne av diverse grunner ikke gjennomføre HDR-BT. Årsakene til dette var: Hematuri etter kateterisering (3 pasienter), interferens med os pubis (3

pasienter), for stort prostatavolum (2 pasienter), anomali av urethra (1 pasient), myelodysplasi (1 pasient) og redusert almentilstand under hormonbehandlingen (2 pasienter). Disse ble konvertert til EBRT alene, og er ikke inkludert i denne studien.

Studiepopulasjonen består av 256 pasienter (93%) i høyrisikogruppen og 19 pasienter (7%) med intermediær risikoprofil. Majoriteten av pasientene hadde lokalavansert T3a tumor (68%). Median PSA ved diagnose var 19,3 ug/L (2,2-66) (Tabell 1). Lymfadenektomi i bekkenet ble gjort hos 92,7% av pasientene som bekreftet pN0 status ved diagnose. Median alder ved oppstart av ADT var 65,7 år (45,7-77) med median oppfølgingstid 42 måneder (0,8-7,5 år). Trettiseks pasienter hadde oppfølging > 5 år (13%). Komorbiditet som erfaringsmessig øker risikoen for toksisitet av strålebehandling ble registrert hos 39 pasienter (14%) (Tabell 2).

Høydoserate brakyterapi (HDR-BT)

Prosedyren er nøyaktig beskrevet i en tidligere presentasjon i Tidsskriftet (15). En kortfattet versjon rekapitulerer herved metoden på ny: En ballong tres på en ultralydprobe som introduseres i

rektum. Når proben fylles med vann heves prostata opp ventralt. Under ultralydveiledning implanteres diverse hule stålnåler transperinealt inn i prostatakjertelen. I et doseplansystem beregnes kalkulert tid for ønsket stråleemisjon fra hver nål. Før behandling tømmes ballongen for vann slik at fremre rektumvegg faller ned og unna prostata. En trådformet Iridiumkilde introduseres deretter en etter en inn i hver enkelt stålnål etter tur. En høy stråledose med kort rekkevidde blir raskt avsatt i hele kjertelen (Figur 1 A og B).

Introduksjon av HDR-BT i vår institusjon startet i form av en pilotstudie med 20 pasienter som fikk en singel fraksjon HDR á 10 Gy (Gy: enhet for absorbert stråledose) etterfulgt av EBRT (2 Gy x 30). Pilotstudiet ble evaluert som tilfredsstillende, og HDR-BT ble kontinuert med to fraksjoner (10 Gy x 2) etterfulgt av EBRT (2 Gy x 25). Som presentert i Tabell 3 fikk ytterligere 23 pasienter av diverse andre årsaker ikke den andre HDR-BT fraksjonen. To rutinemessige fraksjoner HDR-BT ble gitt til 232 pasienter (84%), mens altså 43 pasienter kun fikk en fraksjon. Strålebehandling mot utvidet bekkenfelt med IMRT-teknikk

(intensified modulated radiotherapy) ble gitt til 15 av 275 pasienter (5%).

Ekstern strålebehandling (EBRT)

Konformal ekstern strålebehandling ble gitt med 4-felts boksteknikk, og feltgrensene ble justert med en flerbladete kollimator. Målvolumet (GTV) ble definert ved hjelp av et tredimensjonalt planleggingssystem (Oncentra, Nederland) som dekket både prostata og vesiculae seminales.

Samtlige pasienter fikk fotoner med en energi på 15 megavolt (MV) med daglige fraksjoner på 2 Gy, 5 dager pr. uke til en totaldose på 50 Gy. Der kun en fraksjon HDR-BT ble gitt, ble den eksterne dosen til prostata eskalert til 30 fraksjoner, dvs til en ekstern totaldose på 60 Gy.

Androgen deprivasjon (ADT)

Oppstart av antiandrogen terapi ble initiert 6 måneder før HDR-BT i begge risikogrupper og kontinuert adjuvant i 6 måneder hos pasienter i den intermediære risikogruppen og 1,5 år hos pasienter med høy risikoprofil. Man anvendte 3 måneders depot injeksjoner med goserelin acetat (Zoladex). Bicalutamid 50 mg ble gitt daglig de første 30 dager for å dempe bivirkninger (flare).

Bivirkninger

Konsekutive bivirkningsparametre vedrørende potens, urin- og rektale funksjoner ble registrert av lege ved regelmessige intervaller i oppfølgningstiden. Vurdering av bivirkninger og komplikasjoner ble registrert i henhold til internasjonale toksisitet-kriterier som omfatter både akutt og langvarig morbiditet (16). Grad 1 toksisitet er vanligvis mild og forbigående, mens toksisitet grad 2 er mer plagsom, men avtagende over tid. Grad > 2 krever som regel behandling.

Statistikk

Alle analyser ble utført med et PC-basert SPSS system (versjon 16) som benyttet parametriske og non-parametriske tester. PSA nivå ble analysert før og etter HDR-BT og etter avsluttet EBRT, deretter omtrent hver 3-6. måned i oppfølgingstiden.

Varians analyser (ANOVA) ble benyttet for å sammenligne gjennomsnittlige PSA nivåer. Den prosentvise stigningen av PSA etter HDR-BT ble kalkulert. Sykdomsfri overlevelse (DFS), prostata-spesifikk overlevelse (CSS) og totaloverlevelse (OS) ble beregnet ved hjelp av Kaplan og Meiers metode. Progresjon ble definert som enten

påvisning av metastaser eller en økning av PSA`s nadirverdi pluss 2 ug/L (Phoenix definisjonen).

Tid til progresjon ble definert som antall måneder fra start av ADT til dato for første tegn til residiv.

Data fra pasienter som verken progredierte eller døde ble ikke tatt i betraktning etter dato for siste kontroll. Fishers eksakt test, Mann-Whitney test og Cox regresjons analyse ble anvendt for univariate analyser. En p-verdi $< 0,05$ ble betraktet som statistisk signifikant.

Etiske betraktninger

Registrering av data fra pasientene som fikk HDR-BT ble godkjent av regional etisk komité og Data-tilsynet.

Resultater

Hos 265 pasienter var tidsintervallet fra start av behandling til en nadirverdi av PSA på $= <0,2$ ug/L median 8 måneder (3-35 måneder). Blant disse oppnådde 59 pasienter (23%) denne nadirverdien før første fraksjon med HDR-BT. Etter en median observasjonstid på 42 måneder ble progresjon påvist hos 12 pasienter, alle i høyrisiko gruppen (Tabell 4). Residiv var ikke relatert til antall fraksjoner HDR-BT. En pasient utviklet lokalt residiv og 4 pasienter fikk regionale metastaser.

Fjernspredning, med eller uten lokal tumorvekst, ble påvist hos 3 pasienter. Biokjemisk tilbakefall ble påvist hos 4 pasienter, i to av disse tilkom PSA stigningen under pågående adjuvant hormonbehandling. Tid til progresjon hos disse 12 residivpasientene var median 4,4 år (1.5-5.9 år). Ved siste observasjon var 265 pasienter i live, mens 10 var døde. To pasienter døde av prostatakreft. DFS, estimert 5-års CSS og OS var henholdsvis 95.6%, 99.3% og 96,3% (Tabell 5).

Prediktive faktorer for prognose

Gleason skår (GS) ≥ 8 sammenlignet med GS < 8 var signifikant assosiert med redusert sykdomsfritt intervall ($p=0.002$, 95% CI: 39,4 - 43,1) i univariat analysen. PSA økning $> 50\%$ fra preirradiære PSA verdier på $< 0,2$ ug/L ble observert i 69 pasienter etter første HDR-BT. Den beregnede 5-års sykdomsfrie overlevelse for pasienter med GS ≤ 7 og/eller tilhørende den intermediære risiko cohort var 100%, for de gjenværende 263 høyrisiko-pasientene 95%. Disse funn var uavhengige av antall HDR implantasjoner. Blant de 12 residivpasientene var median PSA før og etter den første fraksjonen HDR-BT henholdsvis 1,1 ug/L (0,2-10) og 1,75 (0,2-14). Dette tilsvarer en økning

på 59%. Medianverdiene av PSA hos de gjenværende 263 residivfrie pasientene steg imidlertid fra 0,6 til 2,9 ug/L, en økning på 233%.

IPSS og volum

IPSS skår ble registrert hos 188 (68%) pasienter i studiepopulasjonen. Median skår var 7 (1-20), (Tabell 1). Ti pasienter hadde en skår på > 15 forenlig med betydelig obstruksjon i urethra. Hos 140 pasienter ble prostatavolumet ved diagnose sammenlignet med volumet etter 6 måneders ADT og før første HDR-BT. Median reduksjon av prostatavolumet var 40% (- 69% - +11%).

ADT morbiditet og IPSS score

Hos 7 av 10 pasienter med initial IPSS skår > 15 ble det ikke observert bivirkninger fra urinveiene i oppfølgingstiden. De øvrige 3 hadde forbigående urgency og lett urinretensjon (toksisitetsgrad < 2). Ingen hadde behov for blærekateter.

Neo-adjutant ADT ble gitt til 258 pasienter (94%) over en 6 måneders periode etterfulgt av adjutant ADT som kun ble fullført av 186 pasienter (68%). I alt 89 pasienter måtte altså avbryte ADT pga. intolerable bivirkninger (median varighet av ADT hos disse var 10,7 måneder), for det meste

betinget av impotens (36%) og hetetokter (20%). I alt ble 45 (50%) av disse 89 pasientene konvertert til antiandrogen monoterapi med Bicalutamid.

Denne hormonbehandlingen måtte igjen avbrytes hos 22 (49%) før anbefalt tid. Det var ingen signifikant relasjon mellom de 3 parametrene: IPSS, prostatavolum og ADT toksisitet (data ikke vist).

Akutte bivirkninger

Hos 173 pasienter (63%) forekom ingen vesentlige symptomer fra verken urinveier eller rektum i løpet av HDR- implantasjonene og de etterfølgende 5 måneder. Lette forbigående symptomer (grad 1) fra urethra ble ikke registrert. Ukomplisert, svak og forbigående hematuri i løpet av og etter HDR prosedyren ble observert hos 53 pasienter (19%). Spesifikke bivirkninger av grad 2-4 i relasjon til antall fraksjoner HDR-BT er listet opp i Tabell 5.

Langtidsbivirkninger

Som presentert i Tabell 7 var antall pasienter i studiepopulasjonen med urinretensjon fallende fra 17 (6%) til 9 (3%) fra første til siste kontroll. Antall pasienter med urgency og pollakisuri ble klinisk halvert i løpet av observasjonstiden (henholdsvis $p < 0,001$ og $p = 0.002$). En pasient med pollakisuri

grad 3 hadde behov for et temporært suprapubisk kateter, etterhvert ble hans urinveisfunksjon helt normalisert. En lett økning av antall pasienter med urininkontinens ble registrert i oppfølgingstiden. Ved siste kontroll var 25 pasienter inkontinente (9%), hos 23 av disse (92%) registrert som mild uten behov for innlegg. TUR-P ble utført hos 4 pasienter postirradiært. Hos to ble det ikke funnet malignitet i resektatet, ingen opplysninger var tilgjengelige hos de to gjenværende.

Kombinasjonen av ADT og strålebehandling vil indusere permanent impotens hos flesteparten av eldre pasienter. Vi observerte at 33 pasienter gjenvant potensen (12%), blant dem var 2 som fikk neoadjuvant hormonbehandling i bare 3 måneder. Rektale langtidsbivirkninger er presentert i Tabell 7.

Komplikasjoner

Kompartiment syndrom i underekstremitetene er en meget sjelden komplikasjon. To pasienter i pasientpopulasjonen utviklet dette etter prosedyren. Dagen etter en 6 timers HDR-BT-prosedyre i lithotomi posisjon begynte en 75 år gammel mann å klage over ømhet, økende smerter og hyposensibilitet i underekstremitetene.

Kreatin kinase (CK) steg til maksimum 29.000 U/L (ref < 270) pga rhabdomyolyse. Den andre pasienten, 44 år gammel, klaget over leggsmerter dagen etter et 4 timers HDR-BT-inngrep. CK steg til maksimum 40.000 U/L. Ultralyd bekreftet diagnosene og begge ble operert øyeblikkelig med bilateral fasciotomi.

En pasient som fikk en ekstern dose på 64 Gy etter en singel fraksjon HDR-BT utviklet proktitt grad 4 og 2,5 år etter strålebehandlingen ble det gjort en rektumamputasjon og anlagt kolostomi. En pasient som fikk 60 Gy eksternt til prostata og 50 Gy til bekkenlymfeknuter med IMRT-teknikk utviklet en ukomplisert tretthetsfraktur i sakrum 1,5 år etter HDR-BT. ADT ble stoppet og pasienten ble behandlet med bifosfanater. Urinveisinfeksjon oppsto hos en pasient etter HDR-BT. Fistler til perineum eller rektum ble ikke observert.

Enkelte prediktive kofaktorer bidrar erfaringsmessig til økt toksisitet hos pasienter som får EBRT. I studiepopulasjonen identifiserte vi en subgruppe på 39 slike pasienter (Tabell 2).

Hensikten var å vurdere om disse pasientene fikk økte bivirkninger etter HDR-BT og EBRT. Av 7 pasienter med alvorlig arteriosclerotisk sykdom i

bekkenet utviklet 3 pollakisuri grad 3 med urgency og forbigående urininkontinens. Disse miksjonsproblemene forsvant i løpet av oppfølgingstiden. En av disse 7 med tidligere TUR-P fikk urinretensjon som normaliserte seg i forløpet. En av 9 pasienter med diabetes utviklet en retroperitoneal abscess 5 måneder etter HDR-BT. Etter operativ behandling ble alle plager borte. Fire pasienter med ulcerøs kolitt fikk ingen reaktivering av grunnsykdommen. En pasient som drev med selv-kateterisering kunne stoppe denne prosedyren da miksjonen ble normalisert etter HDR-BT. To pasienter som tidligere hadde fått strålebehandling mot bekkenet og paraaortale lymfeknuteområder for cancer testis, fikk ingen bivirkninger. Begge hadde normal tarmfunksjon under behandlingen og i oppfølgingstiden.

Sekundærcancer

Tre pasienter fikk diagnostisert colon cancer i løpet av behandlings- og oppfølgingstiden. En pasient ble operert for en tumor i colon ascendens 5 måneder etter oppstart av ADT, og den andre fikk en rektumcancer lokalisert i eksternt bestrålt volum et år etter HDR-BT. Den 3. pasienten som fikk regional bestråling for cancer testis 25 år tidligere,

utviklet cancer coli 5,5 år etter HDR-BT. Svulsten ble lokalisert innenfor det gamle strålefeltet, 10 cm kranialt for den rekto-sigmoide fleksur.

Diskusjon

Denne studien presenterer våre første resultater av et trimodalt behandlingsopplegg med ADT, HDR-BT og EBRT for pasienter med PCa uten lymfeknutemetastaser. Pasientpopulasjon består vesentlig av pasienter med høyrisiko profil. Disse løper størst risiko for residiv, har ugunstig totaloverlevelse sammenlignet med normalpopulasjonen (17) og kan profitere på dose-eskalering med HDR-BT (18). Metoden krever en nøyaktig kartlegging av sykdomsutbredelsen med MR av bekkenet, evt. et pelvint lymfeknutetoilette før behandling med ADT og doseeskalerende strålebehandling.

Publiserte rapporter av sammenlignende pasientmaterialer viser en meget gunstig totaloverlevelse i vårt materiale med et 5-års DFS på 95,6% og en høy CSS på 99,3%. Dette skyldes blant annet resultatet av god kirurgisk kartlegging for å bekrefte pNO status. Vi anvendte langvarig ADT i våre to risikogrupper, en multimodal strategi som

vanligvis ikke er blitt anvendt i andre serier hvor kortvarig ADT blir foretrukket. Det foreligger imidlertid flere spørsmål med hensyn til ADT. Det er høy signifikans på evidens nivå 1 at ADT og EBRT forbedrer langtidsutsiktene hos høyrisiko pasienter (3). I en av våre tidligere publikasjoner har vi vist at maksimal reduksjon av kjertelvolumet ble oppnådd etter 6 måneders neoadjuvant behandling (5). I nåværende studie ble gjennomsnittlig volumreduksjon målt til 40%. Reduksjon av prostatas volum minsker strålefeltenes størrelse og reduserer dermed risikoen for toksisitet under og etter EBRT.

En median nadirverdi av PSA 8 måneder etter oppstart av behandling er overensstemmende med Gleaves funn i form av et kontinuerlig PSA-fall i løpet av de første 8 månedene (19). Galalae viste imidlertid at neoadjuvant ADT i 6 måneder eller mindre ved HDR-BT ikke hadde noen terapeutisk nytte etter 5 års oppfølging (20). Dette funnet er bekreftet i Åstrøms materiale der 70% av pasientene fikk kortvarig ADT før strålebehandling og hvor 5 års biokjemisk residivfrihet var 56% i høyriskogruppen (21) (Tabell 5). Så langt er det ikke påvist overlevelsesgevinst av kun neoadjuvant

ADT kombinert med doseeskalert strålebehandling.

Lymfeknutestasjonene i bekkenet ble bestrålt hos kun 15 pasienter i denne studien, da flesteparten av pasientene i materialet gjennomgikk lymfadenektomi eller hadde radiologisk N0 status.

I Degers serie ble det benyttet en lignende stagingmetode som i vår studie. I deres materiale der pasientene ikke fikk ADT, falt sykdomsfri overlevelse til 60% for cT3 tumores ved 5 års oppfølging (22). Den vesentligste forskjell mellom vår studie og andre publiserte resultater er varigheten av ADT. Hos oss fikk 186 pasienter langvarig ADT (LH-RH-agonist) og i tillegg fikk 45 pasienter antiandrogen monoterapi. Så vidt vi vet er dette den største serien av pasienter med en slik trippel behandlingsmodalitet, der kun 16 % av de inkluderte pasientene ikke fikk langvarig hormonmanipulasjon. Bare prospektive randomiserte studier kan løse utfordringen om hvorvidt langvarig ADT og HDT-BT kan erstatte ADT og konvensjonell EBRT. På den annen side, randomiserte doseeskaleringsstudier har demonstrert gode kliniske resultater i favør av HDR-BT. Hoskins gruppe publiserte nylig sine

resultater der 76% av pasientene fikk neoadjuvant hormonbehandling. Etter en median observasjonstid på 2,5 år fant de en dose-respons relasjon i HDR-BT- armen med signifikant bedret biokjemisk DFS sammenlignet med pasienter som fikk EBRT alene (23). Martinez fant også en sterk stråle-relatert dose-respons relasjon med en signifikant reduksjon av antall pasienter med biokjemisk og klinisk tilbakefall og bedret overlevelse (24). Han hevder at høyere lokal stråledose kan sterilisere primærtumor og således redusere risikoen for persisterende tumorceller som kilde for metastaser. Coen rapporterte fra en retrospektiv studie at pasienter som får lokalt tilbakefall etter EBRT hadde høyere risiko for å utvikle fjernmetastaser (25). Lokalt tilbakefall er relatert til tidlig mikroskopisk spredning til benmarg på diagnose-tidspunktet. I vår korte observasjonstid observerte vi kun 12 residiver. Dette funnet støtter synspunktet om at multimodal behandling er nødvendig hos pasienter med en aggressiv sykdomsprofil. Vi har gjort sammenligninger med andre forfatteres resultater: Chen melder om 4 års biokjemisk kontroll hos 81% av pasientene i høyrisikogruppen (26), Zwahlen melder om 82,5% sykdomsfri

overlevelse etter 5,5 års observasjon (27), mens Phan har 78% biokjemisk kontroll etter 5 års observasjon av en høyrisikogruppe (28)(Tabell 5). Vi observerte en betydelig frigjøring av PSA (233%) i løpet av første fraksjon med HDR-BT. Man antar at dette fenomenet skyldes rask nekrose av tumorceller som frigjør PSA, i liten grad skade av det adenomatøse parenchymet. Dette funnet forsterker teorien om at en høy konformal intraprostatisk stråledose effektivt kan sterilisere tumorceller og gi langvarig og permanent lokal kontroll. Tilbakefall var imidlertid ikke relatert til verken en eller to fraksjoner med HDR-BT (Tabell 4). Fra et klinisk synspunkt ville man forventet at pasienter med forstørret prostatakjertel burde hatt høy IPSS score, men vi fant ingen relasjon mellom initialt kjertelvolum, initial median PSA og median IPSS score før oppstart av neoadjuvant ADT (data ikke i tabell).

I henhold til generelle retningslinjer fra GEC-ESTRO (14) var komplikasjonraten som ble registrert i vår studie sammenlignbar med funn i tilsvarende studier. Akutte bivirkninger i vår kohort oppsto for det meste i urinveiene. Dette er overensstemmende med resultater fra en fase II

studie (29) hvor urinveiene var den dosebegrensende vevsstruktur. Alle våre 13 pasienter med urethrale symptomer fikk 2 fraksjoner HDR-BT, en symptomatologi som er forenlig med kumulativ irradiativ skade. Disse pasientene gjenvant imidlertid normal urinfunksjon etter ca. 3 måneder. Vi registrerte moderate urininkontinensproblemer hos 25 (9%) av våre pasienter ved siste kontroll. Frekvensen av urinveismorbiditet ble halvert i observasjonstiden, mens bivirkninger fra rektum, særlig blødninger, forble uendret (Tabell 7). Den generelt milde til moderate frekvens av bivirkninger fra urinveier og rektum etter HDR-BT kan relateres til våre strikte dosebegrensninger til rektum og urethra. Deflasjon av den vannfylte rektumballongen etter at nålene var på plass er også en dosebesparende prosedyre for rektum. Fire pasienter i vårt materiale utviklet alvorlige bivirkninger. En pasient med grad 4 proktitt måtte rektumamputeres. På MR observerte man ødem i pelvismuskulaturen rundt prostata med en skarp skillelinje tilsvarende det eksterne strålefeltets grenser. Man antar at denne pasienten hadde en genetisk lav stråletoleranse som eksponerte ham for alvorlig stråleskade, selv ved en moderat

ekstern dose på 50 Gy. Hos en annen pasient diagnostiserte man mikrofrakturer i sakrum 10 måneder etter strålebehandlingen. Frakturen og symptomene gikk spontant tilbake på behandling. To av våre pasienter utviklet kompartment syndrom i underekstremitetene. Dette er en livstruende komplikasjon som sees uhyre sjelden hos pasienter som får HDR-BT. Begge disse komplikasjonene har høyst sannsynlig blitt utløst pga en lithotomi posisjon utover 4 timer. Den ene pasienten hadde hjertesykdom, den andre var en langdistanseløper med hypertrofi av leggmuskulaturen uten rom for ekspansjon. Forlenget operasjonstid med ischemi og økt risiko for kompartment syndrom er beskrevet i litteraturen (30). Etter at vi introduserte pulserende leggstrømper og varmestøvler for underekstremitetene har denne alvorlige komplikasjonen ikke vært observert. Hos pasienter med økt risiko for å få denne komplikasjonen anbefales regelmessig leggmassage i løpet av prosedyren og kontroll av serum kreatin kinase (CK) (31). I løpet av observasjonstiden fikk 3 pasienter colorektal cancer, en lokalisert i rektum, to i colon. Det er påvist økt risiko for stråleindusert rektumcancer i

oppfølgingstiden etter strålebehandling. Rektumcanceren ble diagnostisert et år etter behandlingen, et tidsintervall som sannsynligvis er for kort til å bli relatert til strålebehandlingen. En av de 3 pasientene hadde fått tidligere strålebehandling mot bekkenet for cancer testis. Dette kan ha bidratt til utvikling av såvel PCa som coloncancer.

Våre resultater bekrefter den lave incidens av alvorlige komplikasjoner fra urinveier og rektum etter HDR-BT kombinert med EBRT. I motsetning til doseesksalert EBRT blir rektumfunksjonen preservert. Dessuten oppnås langvarig lokal kontroll hos høyrisikopasienter med HDR-BT som boost. HDR-BT er imidlertid ikke aktuelt for pasienter med T3B svulster da det er teknisk vanskelig å oppnå en tilstrekkelig høy dose pga mobile vesiculae seminales. En av våre to pasienter med T3b tumor som fikk HDR-BT fikk tilbakefall. Chen observerte tilbakefall hos 3 av 4 pasienter med T3B tumores i sitt materiale (26).

Konklusjon

Vår erfaring med HDR-BT som en dose-eskalerende metode ved strålebehandling av 275 høyrisikopasienter med prostatacancer er meget

oppløftende. Som ledd i et trimodalt terapiopplegg med HDR-BT kombinert med EBRT og langvarig ADT påføres pasientene meget moderate langtidsbivirkninger fra urinveier og rektum, selv der det foreligger kofaktorer som erfaringsmessig gir økt risiko for toksisitet ved ekstern behandling alene. Langtidsresultatene i denne høyrisiko-gruppen med 95,6% sykdomsfri overlevelse etter median 42 måneders oppfølging er meget gode sammenlignet med internasjonale studier og andre behandlingmodaliteter.

Takksigelser

Vi ønsker å takke følgende personer som er involvert i denne studien på Radiumhospitalet; Taran Hellebust og Bjørn Helge Knutsen, Seksjon for medisinsk fysikk og teknologi samt Camilla Christensen og Odd Røyne, Avdeling for Medisinsk informatikk.

Interessekonflikter: Ingen

Referanser

1. Kvale R, Moller B, Angelsen A, et al. Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980-2007. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 359-367.
2. D'Amico AV, Moul J, Carroll P, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostatespecific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2163-2172.
3. Bolla M, Gonzales D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N. Engl J Med* 1997;337:295-300.
4. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8.

5. Lilleby W, Fossa, SD, Knutsen BJ et al.
Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen therapy. *Radiother Oncol* 2000; 57:195-200.

6. 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 randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84:114-120.

7. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC 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;24:1990-1996.

8. Dearnely DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8; 475-487

9. Kuban Da, Tucker SL, Dong L et al: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;70: 67-74.

10. Kupelian P, Kuban DA, Thames H et al: Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-19.

11. 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

12. Borghede G, Hedelin H, Holmang 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.

13. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-315.
14. Kovacs 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: 137-148.
15. Raabe NK, Lilleby W, Tafjord G et al. High-dose-rate brachytherapy in prostate cancer. The first experience in Norway. *Tidsskr Nor legefor* 2008 (11); 1275-78.
16. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.
17. Berg A, Lilleby W, Bruland OS, et al. 10-years survival and quality of life in patients with high-risk pN0 prostate cancer following definitive radio-

therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1074-1083.

18. 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.

19. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-506.

20. Galalae RM, Martinez A, Mate T et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1048-1055.

21. Aström L, Pedersen D, Mercke C, Holmang S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose

brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74:157-161.

22. Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420-426.

23. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008;12:512-14.

24. Martinez AA, Gonzales J, Ye H et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Rad oncol Biol Phys* 2011;79: 363-370.

25. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H et al. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3199-3205.

26. Chen YC, Chuang CK, Hsieh ML et al. High-dose-rate brachytherapy plus external beam

radiotherapy for T1 to T3 prostate cancer: an experience in Taiwan. *Urology* 2007; 70: 101-105.

27. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B et al: High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy* 2010; 9: 27-35.

28. Phan TP, Syed AM, Puthawala A et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 123-127.

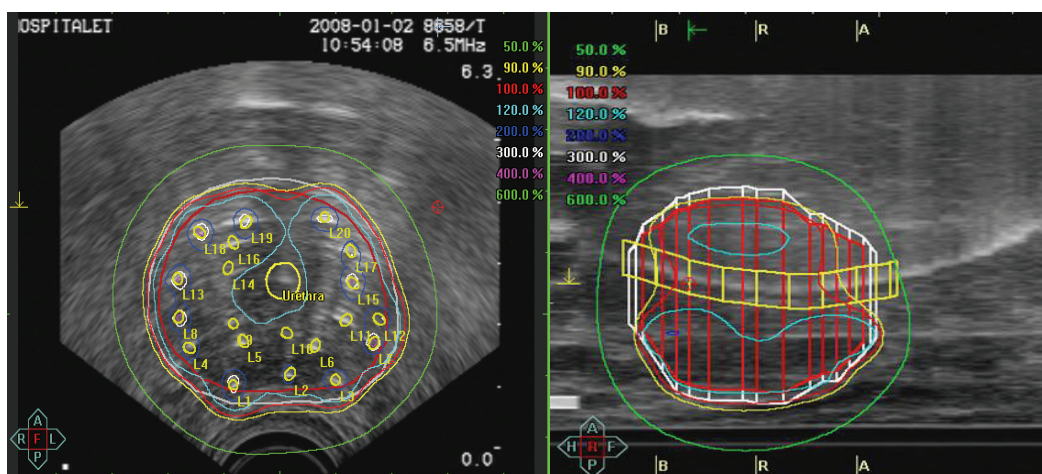
29. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 751-758.

30. Bernaldo S, Dodd SK: Lower limb acute compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. *Dis colon. Rectum* 2006;49(11):1772-80.

31. Lampert R, Weih EH, Breucking E et al.
Postoperative compartment syndrome resulting
from urological surgery in lithotomy position.
Serum creatinin kinase activity (CK) as a warning
signal in sedated artificially respired patients.
Anesthesist 1995;44(1):43-7.

Figur 1 A) Transversalt bilde med isodoser

B) Sagittalt bilde med med 50% isodoser (grønn sirkel)



Isodose-linjer i prostata som fremstiller forskjellige prosentvise dosetrinn gjennom et snitt i kjertelen. Den tykke røde linjen viser prostatas kapsel. Den tynne røde linjen er 100% isodose-linjen som markerer at innenfor denne sirkelen vil alt vev motta minst en dose på 10 Gy.

Tabell 1.**Kliniske karakteristika av 275 pasienter med
prostatacancer uten lymfeknutemetastaser behandlet med
høydoserate brakyterapi og ekstern strålebehandling**

Alder ved behandlingsstart	* 65,7 år (45,7-77)
PSA (ug/L)	* 19,3 (2,2-66)

T-kategoriIntrakapsulær sykdom: 31%

T1c: 22 (8%), T2a: 22 (8%), T2b: 23 (8%), T2c: 20 (7%)

Ekstrakapsulær sykdom: 69%

T3a: 186 (68%), T3b: 2 (1%)

Gleason skår3+3: 29 (11%), 3+4: 88 (32%), 4+3: 70 (25%), 4+4: 59 (21%),
4+5/5+4: 26 (10%), 5+5: 3 (1%)**Pelvin lymfadenektomi**

pN0: 255 (92,7%); 7* (1-22)

Risikogruppe

Intermediær: 19 (7%), høy 256 (93%)

IPSS score (n= 188) : * 7 (1-20)**Prostatavolum** (cc) : 33* (0-70)

* median

Tabell 2

Kofaktorer hos pasienter med prostatacancer som erfaringsmessig gir økt risiko for toksisitet under behandling med androgen deprivasjon og kombinert høydoserate brakyterapi og ekstern strålebehandling.

Mulige risikofaktorer	n
Utbredt pelvin arteriosclerose	7
TUR-P før strålebehandling	7
Diabetes	7
Ulcerøs kolitt	2
Diabetes og ulcerøs kolitt	2
Multippel sclerose	2
Renal autotransplantasjon	1
Strålebehandling mot pelvis for seminoma testis	2
Totaldose over øvre akseptable grense til bløtvevsorganer med ekstern strålebehandling	1
Åtte faktorer hos enkeltpasienter: Cøliaki, selvkateterisering før strålebehandling, analfistel, generalisert SLE, infisert lymphocele, polynevropati, perianal abscess, operert urethrocele	8
Total	39

Tabell 3**Årsaker for ikke å gi den andre planlagte fraksjonen ved høydoserende brakyterapi til pasienter med prostatakraft**

Interferens med os pubis	4
Implantasjon av suprapubisk kateter	4
Kapasitetsproblemer i klinikken	4
Urinretensjon	3
Akutt kompartiment syndrom	2
Hematuri	1
Periprostatisk hematom	1
Uakseptabel konformal dose til urinblæren	1
Pollakisuri grade III	1
Fraktur av plastikknål	1
Interkurrent diarree	1
Total	23

Tabell 4

Kliniske karakteristika hos 12 pasienter med residiv av prostata-cancer relatert til antall fraksjoner høydoserate brakyterapi

	En fraksjon HDR-BT	To fraksjoner HDR-BT
Antall pasienter	5	7
Median pN0 (antall fjernede lymfeknuter)	4 (3-14)	4 (0-8)
Median PSA (ved diagnose)	14,9 (7,5-64,3)	20 (7.0-53.9)
Gleason skår		
4+3	3	1
4+4	2	2
4+5	0	3
5+4	0	1
Avbrutt ADT	0	1
Median tid til nadir (måneder)	9,7 (7,4-11,2)	8,5 (7,7 – 40,6)

Tabell 5
Sammenligning av langtidsutsikter for pasienter
behandlet med høydoserate brakyterapi. Estimert
beregning av 5-års resultater.

Referanse	Risiko gruppe	Antall pasienter	bNED (%)	DFS (%)	CSS (%)	OS (%)	Periode (måneders)
Åstrøm et al	Alle	214	82	91	97	89	48*
	Høy	47	56	80	86	74	
	Intermediær	87	87	93	100	92	
	Lav	80	92	94	100	94	
Galalae et al	Alle	588	77	67	96	85	60§
	Høy	354	69	61	95	85	
	Intermediær	188	88	75	99	86	
	Lav	46	96	83	100	88	
Martinez et al	Alle	207	74	68	98	92	58§
	Høy	35	50	41	97	91	
	Intermediær	75	75	72	97	93	
	Lav	97	85	77	100	92	
Present series	Alle	275	98,5	95,6	99,3	96,3	42*
	Høy	256	98,8	95,2	99,6	96,8	
	Intermediær	19	100	100	96	92	
Phan et al	Alle	309	86				59*
	Høy	67	78				
	Intermediær	109	90				
	Low	133	98				
Viani et al	Alle	131	81				62.8*
	Høy	66	71				
	Intermediær	65	87				

Observasjonsperiode: median* og gjennomsnitt[§]

bNED : Ingen biokjemiske tegn til residiv (biochemical non evidence of disease)

DFS: sykdomsfri overlevelse (disease-free survival)

CSS: cancerspesifikk overlevelse (cause-specific survival)

OS: totaloverlevelse (overall survival)

Tabell 6

Spesielle komplikasjoner registrert innen 3- 5 måneder hos 50 pasienter etter behandling med høydoserate brakyterapi (HDR) og ekstern strålebehandling (EBRT) relatert til en eller to fraksjoner med brakyterapi

Symptom	n behandling	
Antall pasienter og antall fraksjoner med brakyterapi	1	2
Urethraobstruksjon pga hematuri med koagler og behov for kontinuerlig blæreskylling	2	2
Urinretensjon. Ikke behov for kateter	3	1
Urinretensjon med behov for kateter	5	4
Urinretensjon. Innlagt suprapubisk kateter	7	3
Traume av urethra under implantasjonen. Behov for suprapubisk kateter	3	2
Kraftig pollakisuri, nokhuri, dysuri eller urge (grad 2-3)	13	13
Urin-inkontinens grade 2	3	2
Antall komplikasjoner fra urethra	36	
Smerter perinealt	1	1
Perinealt hematom	1	1
Periprostatisk hematom	1	1
Anestesi av penis	2	2
Hyposensibilitet i underekstremitet	3	3
Dyp venetrombose	1	1
Fekal inkontinens med dysuri og urge	1	1
Diarre	1	1
Kompartiment syndrom i leggen. Fasciotomi	2	2
Brudd i plastikkateter inne i prostata	1	1
Andre komplikasjoner. Ikke urinveissymptomer	14	
Total	50	

Tabell 7
Komplikasjoner fra urinveier og rektum etter kombinert høydoserate brakyterapi, ekstern strålebehandling og androgen deprivasjon.

	Første kontroll*		Siste kontroll^		p-verdi
	antall pasienter (grade)#		antall pasienter (grade)		
Urinveier					
Hematuri	1	(1)	4	(1)	0.045
Urinretensjon	15	(1)	8	(1)	0.114
	1	(2)	0	(2)	
	1	(1)	1	(1)	
Urge	64	(1)	33	(1)	< 0.001
Pollakisuri	18	(1)	8	(1)	0.002
	12	(2)	5	(2)	
	1	(3)	0	(0)	
Urin-inkontinens	17	(1)	23	(1)	0.158
	1	(2)	2	(2)	
Dysuria	14	(1)	1	(1)	0.002
	0	(0)	1	(2)	
Gastrointestinale					
Rektal urgency	39	(1)	17	(1)	<0.001
Rektal blødning	13	(1)	11	(1)	1.000
	0	(0)	1	(2)	
Rektal inkontinens	11	(1)	12	(1)	0.809
Diarré	3	(1)	0	(0)	<0.001
	2	(2)	2	(1)	
	1	(3)	0	(0)	
Slim i avføringen:	46	(17%)	22	(8%)	
Redusert anal sensibilitet	46	(17%)	22	(8%)	

* Første kontroll 3-5 måneder etter ekstern strålebehandling

^ Siste kontroll etter langtidsoppfølging.

RTOG skala, $p < 0.05$ er statistisk signifikant

Engelsk sammendrag

Background

Prostate cancer is the most frequent cancer in Norway and accounted for 4386 registered cases in 2009. In order to improve the mortality rates in patients belonging to the intermediate and high risk groups high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) was introduced at the Norwegian Radium Hospital in 2004.

Material and Methods

The study presents our experience with the following trimodal therapy: Two fractions of HDR-BT with 10 Gy per dose, conformal external beam radiation (EBRT) 2 Gy x 50 in 25 fractions and neo- and adjuvant androgen deprivation (ADT) in a large consecutive cohort of patients. Between 2004 and 2009 275 patients with locally advanced prostate cancer were included (93% high risk profile).

Results

Median age in the study population was 65,7 years. After a median follow-up of 42 months (range 9,5-90) 12 patients showed a biochemical or

clinical relapse. Ten patients were dead, two due to prostate cancer.

The estimated 5-years disease-free survival, cancer-specific survival and overall survival rates were 95.6%, 99,3% and 96,3% respectively.

No patients with a Gleason score < 8 or having an intermediate risk profile relapsed.

Long-term side effects from the genitourinary tract was moderate, grade 2 voiding problems appeared in 9,5% of the patients. Gastrointestinal side effects were registered in 7%, none with grade 2. Complications during the implantations were seen in 4 patients with pubic arch interference and 2 patients developed compartment syndrome.

Interpretation

After trimodal therapy encompassing the combination ADT, HDR-BT and EBRT we obtained excellent results with regard to long-term outcome and toxicity in high risk prostate cancer patients.

However, the results are still preliminary with a median follow-up of 42 monthes. The side effects, espically from the rectum, are moderate. Our results compare favorably to other curative treatment options.

Hovedbudskap

- Høydoserate brakyterapi tillater doseeskalering til prostata uten tilsvarende risiko for økte bivirkninger.
- Kombinert med ekstern strålebehandling og endokrin terapi ved lokalavansert prostatakraft gir metoden meget gode resultater både når det gjelder sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse.
- Langstidsbivirkningene fra urinveiene og rektum er meget moderate og avtagende over tid.