

# Stappende bron bij brachytherapie voor prostaatkanker

## Stepping source brachytherapy of prostate cancer

dr. A.M. Dinkla

### Samenvatting

Brachytherapie met een tijdelijk implantaat, ook wel 'stepping source brachytherapy' genoemd, draagt bij aan een goede lokale controle bij prostaatkanker. Verschillende aspecten van deze behandeling werden onderzocht in het proefschrift van Anna Dinkla, waaronder het gebruik van MRI voor het bepalen van de dosisverdeling op de prostaat. Tevens werd de stabiliteit van het implantaat onderzocht bij gebruik van zogenoemde 'self-anchoring' katheters en de veranderingen in het prostaatvolume. Tot slot werd nieuwe software besproken en onderzocht, waarmee het opstellen van de dosisverdeling kan worden vereenvoudigd. Een methode werd ontwikkeld waarmee de radiotherapeutisch laborant of fysicus in samenspraak met de radiotherapeut op interactieve wijze door de verschillende mogelijkheden voor bestraling kan navigeren. Op 12 maart 2015 promoveerde Anna Dinkla aan de Universiteit van Amsterdam. Promotor was prof. dr. C.R. Rasch; co-promotores waren dr. B.R. Pieters, dr. A. Bel en dr. R. van der Laarse (allen afdeling Radiotherapie, AMC, Amsterdam). (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:201-4)

### Summary

With stepping source brachytherapy for prostate cancer good local control can be achieved. Different aspects of this treatment were studied in the doctorate thesis of Anna Dinkla, such as the use of MRI to improve the dose distribution delivered to the prostate. The second aspect was the stability of the implant when using self-anchoring catheters. Changes in dose to the organs at risk were studied as well as the change in prostate volume during irradiation. Finally, a novel software tool was developed for easy and intuitive treatment planning. With this software, the radiation oncologist can interactively navigate through different dose distributions to find the most suitable solution for a given patient. Anna Dinkla successfully defended her thesis on March 12<sup>th</sup>, 2015 at the University of Amsterdam. Her promotor was prof. C.R. Rasch, MD, PhD; co-promotores were B.R. Pieters, MD, A. Bel, MD, and R. van der Laarse, MD, (all from the department of radiation oncology, AMC, Amsterdam).

### Inleiding

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Europa, met in Nederland bijna 11.000 nieuwe gevallen in 2013 ([www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)). Er zijn verschillende behandelmogelijkheden, waarbij de keuze voor het type behandeling wordt bepaald door karakteristieken van de tumor, alsmede de voorkeuren van de patiënt en die van de behandelend arts. Prostaatkanker wordt in het algemeen gekarakteriseerd als laag, gemiddeld, hoog of zeer hoog risico, op

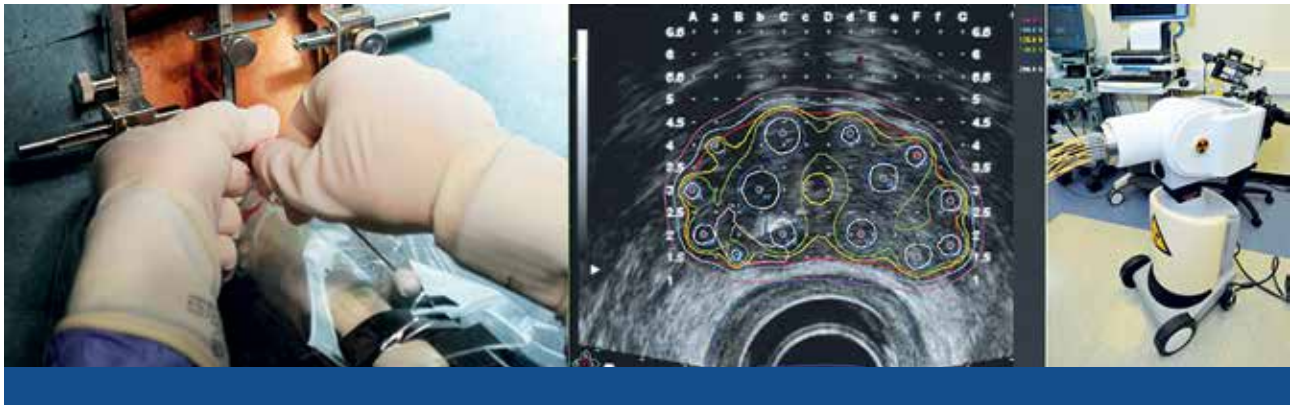
basis van tumorclassificatie, gemeten PSA (stijging) en Gleason-score van de weefselbiopten. De risicogroep bepaalt in de hoogste mate welke behandeling de voorkeur heeft. Vooral bij gemiddeld- en hoogrisicopatiënten wordt behandeling met behulp van uitwendige radiatie toegepast, al dan niet gecombineerd met een inwendige 'boostdosis'. De toevoeging van inwendige bestraling, ofwel brachytherapie, draagt bij aan goede lokale controle.<sup>1-3</sup> De inwendige bestraling wordt in die gevallen meestal

Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.M. Dinkla, e-mailadres: [adinkla@gmail.com](mailto:adinkla@gmail.com)

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** brachytherapie, proefschriftbespreking, prostaatcarcinoom

**Keywords:** brachytherapy, prostate cancer, thesis discussion



**Figuur 1.** Echogeleide transperinele implantatie van de katheters (links), waarna op basis van de katheterposities een bestralingsplan kan worden opgesteld (midden). Dit plan wordt afgestraald met een radioactieve bron, bestuurd door een zogenoemde ‘afterloader’ (rechts).

toegediend met een radioactieve iridiumbron ( $^{192}\text{Ir}$ ), die door meerdere holle naalden of katheters in de tumor kan worden gebracht (zie *Figuur 1*). Deze vorm van brachytherapie wordt ‘stepping source’ brachytherapie genoemd, naar de enkele bron die door het tijdelijke implantaat (de geplaatste katheters) heen ‘stapt’, gestuurd vanuit de ‘afterloader’. Bij een gepulseerd schema wordt elke 1 tot 2 uur een lage dosis toegediend: ‘pulsed-dose rate’ (PDR) brachytherapie. Bij ‘high-dose rate’ (HDR) brachytherapie wordt in 1 of enkele fracties een hoge dosis toegediend. Om het onderscheid te maken met een permanent, ‘low-dose rate’ (LDR), implantaat met radioactieve (jodium)zaadjes, wordt meestal de aanduiding HDR- of PDR-brachytherapie gebruikt. In het AMC wordt gebruikgemaakt van flexibele plastic katheters met een paraplumechanisme waarmee de katheter kan worden vastgezet in de prostaat.<sup>4</sup>

## CT- versus MRI-gebaseerde planning

Het bepalen van het doelgebied voorafgaand aan de (inwendige) bestraling is een cruciale stap in het behandelproces. Een goede definitie van de prostaat is bepalend voor een zo accuraat mogelijk geplande bestraling. De overgang tussen prostaat en blaas, en ook de apex, is beter zichtbaar op MRI dan op een CT-scan. Ook kunnen de zaadblaasjes worden onderscheiden van de prostaat. Ondanks de blijvende intekenvariatie tussen verschillende ‘observers’, heeft onderzoek uitgewezen dat deze kleiner wordt bij gebruik van MRI-beelden.<sup>5</sup> Dinkla et al. hebben deze informatie toegepast in een retrospectieve studie waarbij voor 13 patiënten die PDR-brachytherapie hadden ontvangen op basis van een CT na implantatie tevens een op MRI gebaseerd behandelplan werd gemaakt.<sup>6</sup> Hieruit bleek dat de prostaat zoals bepaald op MRI een lagere dosis ontving vergeleken met het op CT gebaseerde plan. Bij 5 van de 13 patiënten (38%) kwam de dosis onder

de geplande dosis uit op het moment dat de evaluatie werd uitgevoerd gebruikmakend van de MRI. Voor deze studie werd voor iedere patiënt ook een plan gemaakt gebaseerd op MRI. Omgerekend naar TCP (‘tumor control probability’) gebruikmakend van een radiobiologisch model, was de gemiddelde TCP 6-10% hoger met MRI dan met CT. Ook al wordt in de literatuur beschreven dat de prostaat een groter volume wordt toegekend met gebruik van CT, is het op CT gebaseerde volume geen garantie voor voldoende dekking. Voor de kritieke organen (rectum, blaas en urethra) werd geen statistisch significant verschil gevonden. Wel zijn deze structuren duidelijker zichtbaar op MRI (met name blaas- en rectumwand), wat in de toekomst mogelijk kan leiden tot verminderde toxiciteit.

## Veranderingen in de dosisverdeling tijdens de bestraling

Voorafgaand aan de bestraling worden de geïmplanterde naalden of katheters en de anatomie van de patiënt in beeld gebracht met CT of MRI. De opgenomen scan geeft echter slechts de situatie op 1 moment weer, terwijl de behandeling in het geval van een gepulseerde PDR-bestraling 48 uur duurt. De kwaliteit van de behandeling is dus afhankelijk van zowel de stabiliteit van de katheters als de veranderingen in de geometrie van de patiënt. Om dit te onderzoeken werden 2 herhaal-CT-scans gemaakt: 24 uur en 48 uur na de CT gebruikt voor planning, dus halverwege en aan het eind van de behandeling.<sup>7</sup> Hieruit bleek dat de dosis op de prostaat constant bleef. De dekking daalde gemiddeld slechts met 1,5% (CT2) en 2,3% (CT3). Daarentegen werd een gemiddelde stijging van ongeveer 15% gemeten in rectumdosis en een stijging van ongeveer 24% in blaasdosis. Het is daarom van belang tijdens het opstellen van de dosisverdeling rekening te houden met een potentiële

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Intekenen en plannen op MRI leidt tot een betere bestraling van het doelgebied (prostaat).
2. Bij het opstellen van de dosisverdeling dient rekening te worden gehouden met een potentiële toename van de dosis op het rectum en de blaas tijdens de bestraling.
3. Het gebruik van 'self-anchoring' katheters leidt tot een betrouwbare en veilige dosisafgifte.
4. Met moderne optimalisatietechnieken, waaronder 'Interactive Inverse Planning' (IIP), kan een zeer conformeel bestralingsplan worden gecreëerd met goede sparing van de risico-organen.

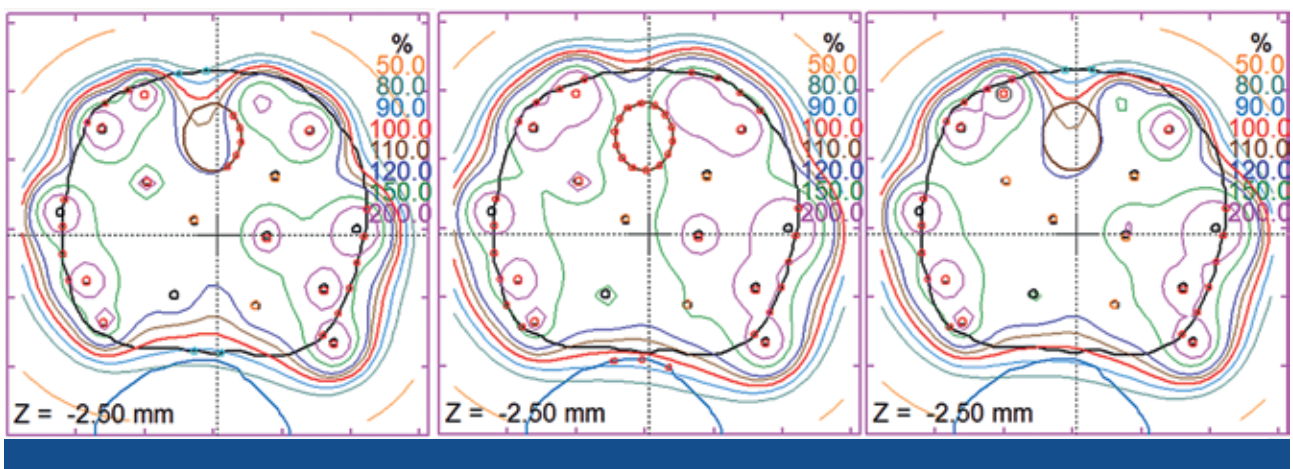
toename van de dosis op de organen ten gevolge van veranderingen in de anatomie (bijvoorbeeld door gasvorming en veranderingen in blaasvulling).

### Stabiliteit van het implantaat

Oedeemvorming wordt vaak waargenomen bij prostaat-brachytherapie en kan leiden tot een onderdosering van de prostaat. In een volgende studie hebben Dinkla et al. gebruikgemaakt van hetzelfde cohort als bovengenoemd om de volumeveranderingen van de prostaat zelf nader te bestuderen.<sup>8</sup> De bepaling van het volume op CT-beelden zelf is echter onvoldoende betrouwbaar. Daarom werden de posities van de naalden gebruikt als surrogaat voor de prostaat. Een eventuele uitzetting van het implantaat betekent een toename van het prostaatvolume. Uit de beperkte verplaatsingen in radiale richting van de katheters concluderen ze dat er weinig sprake is van oedeemvorming tussen de plannings-CT (direct na implantatie) en de herhaal-CT-scans gedurende de behandeling. Het implantaat is stabiel en er is geen klinisch relevante verandering in prostaatvolume.

### Optimalisatie van de dosisverdeling

Het voordeel van het gebruikmaken van een stapende bron is de mogelijkheid om de dosisverdeling vooraf te optimaliseren.<sup>9,10</sup> De geplaatste katheters geven de mogelijke posities van de bron aan. Het bepalen van de posities en de verblijftijden op deze posities kan op verschillende manieren gebeuren. Omdat er voor iedere patiënt-implantaat-combinatie veel mogelijkheden bestaan, ontwikkelden Dinkla en collega's een programma om door de verschillende 'oplossingen' te kunnen navigeren. Met dit programma, 'Interactive Inverse Planning' (IIP), wordt de interactie met de dosisverdeling vergroot. Hiermee kan voor elke patiënt een goede afweging worden gemaakt voor de meest passende dosisverdeling (zie *Figuur 2*). Dit programma wordt verder ontwikkeld voor gynaecologische toepassingen (vaginale cylinder, cervix-fletcher applicaties enzovoort). Verder onderzoek moet uitwijzen of men met dit programma op een eenvoudige wijze tot betere dosisverdelingen kan komen.



**Figuur 2.** Een dwarsdoorsnede van een drietal dosisverdelingen (gekleurde lijnen) in de prostaat (zwarte lijn). De afbeelding links geeft een verdeling met een te lage dekkingsgraad (rode lijn = 100%) in de prostaat. De afbeelding in het midden geeft een hogere dekking van de prostaat, maar een te hoge dosis in urethra (bruine lijn) en rectum (blauwe lijn). De afbeelding rechts geeft een verdeling weer waarbij de dekking van de prostaat goed is, met een acceptabele hoeveelheid dosis op de urethra en het rectum.

