

VU Research Portal

I-125 seed implants for prostate brachytherapy

Steggerda, M.J.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Steggerda, M. J. (2010). *I-125 seed implants for prostate brachytherapy: Physical characteristics and relations with post-implant quality of life*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

**I-125 zaadimplantaten voor brachytherapie van de prostaat;
Fysische eigenschappen en relaties met kwaliteit van leven na
implantatie.**

Hoofdstuk 1 (Algemene introductie)

De incidentie van prostaatkanker is de laatste decennia sterk toegenomen voornamelijk doordat vroege detectie met behulp van prostaat specifiek antigeen (PSA) mogelijk werd. Omdat deze grote toename van het aantal incidenties niet heeft geleid tot een zelfde toename van sterftcijfers door prostaatkanker kan onverwijd ingezette curatieve therapie voor vroegstadia prostaatkanker mogelijk tot overbehandeling leiden. Het is daarom belangrijk om effectieve behandelmethoden te ontwikkelen die weinig belastende bijwerkingen voor de patiënt geven. Brachytherapie met radioactieve foton-emitterende Jodium-125 bronnen, meestal aangeduid als I-125 zaden, is een bewezen effectieve behandelingsmethode voor gelokaliseerde prostaatkanker. Ofschoon deze behandeling over het algemeen goed verdragen wordt, zijn bijwerkingen na deze behandeling vrij algemeen. Met name mictieklachten komen vaak voor. Om deze bijwerkingen te kunnen reduceren, is het noodzakelijk om vast te stellen welke eigenschappen van I-125 implantaties aanleiding geven tot deze klachten.

Het doel van deze dissertatie was om in de eerste plaats fysische eigenschappen van I-125 implantaties te onderzoeken gebruikmakend van geschikte afbeeldingstechnieken om vervolgens relaties te onderzoeken tussen deze fysische eigenschappen en voorkomende mictieklachten. Ten slotte was ook het doel om alternatieve implantatiemethoden te ontwikkelen die zouden kunnen leiden tot een vermindering van de klachten na de behandeling.

Hoofdstuk 2 (Simultane TRUS-CT)

In de zoektocht naar een geschikte afbeeldingsmodaliteit voor de evaluatie van prostaat implantaties met I-125 zaden, werd de toepassing van gecombineerde “computed tomography” (CT) en 3D transrectale echo (TRUS) beelden onderzocht. Het voordeel van gecombineerde TRUS-CT beelden is dat zowel de prostaatcontouren als het implantaat duidelijk zichtbaar zijn. Een methode werd ontwikkeld om TRUS en CT beeldenseries geometrisch te “matchen”. Hiervoor moesten, na inbrengen van de TRUS-transducer, simultaan een TRUS- en een CT-opname worden gemaakt. Na reconstructie van de transducer-geometrie op beide beeldmodaliteiten, konden geometrische relaties tussen TRUS en CT beeldensets worden vastgelegd. Om de nauwkeurigheid van deze methode te testen werd van 23 gevallen een automatische grijswaarde-match uitgevoerd na een match op de transducer. In 2 van de 23 gevallen kon er geen succesvolle grijswaarde match

worden uitgevoerd vanwege slechte zichtbaarheid van de zaadjes op de TRUS-scan. De gemiddelde afwijking van de grijswaarde match ten opzichte van de transducer match was te verwaarlozen. In een aantal gevallen echter, waren de afwijkingen relatief groot, waarschijnlijk door beweging van de patiënt tussen beide opnamen. Voor een succesvolle match op de transducer is het belangrijk om beweging van de patiënt te voorkomen en om de tijd tussen TRUS- en CT-scan zo kort mogelijk te houden. Er kan geconcludeerd worden dat een nauwkeurige fusie van TRUS- en CT-beelden mogelijk is na een match op de transducer, indien nodig, gevolgd door een verfijning door middel van een match op de zichtbare zaadjes van beide beeldensets. Deze gefuseerde beelden zijn zeer waardevol voor de evaluatie van dosisverdelingen na brachytherapy van de prostaat.

Hoofdstuk 3 (Dosisverdeling na implantatie van de prostaat)

Na implantatie van de prostaat met I-125 zaden wordt de dosisverdeling gewoonlijk bepaald met behulp van een serie beelden die gemaakt is op een bepaald tijdstip na de procedure. Er wordt dan verondersteld dat er geen geometrische veranderingen plaatsvinden gedurende de maanden van dosiscumulatie. In deze studie werd de invloed van geometrische veranderingen van anatomie en zaadimplant op de dosisverdeling onderzocht.

Een dag, een maand en 3½ maand na implantatie van de zaden werd een gecombineerde TRUS-CT beeldenset gemaakt bij 13 patiënten. Op basis van de 3 beeldensets werd de verandering van de dosistempoverdelingen bepaald in de prostaat, de urethra en de blaas. Op grond hiervan werd een "geometriegecorrigeerde" dosisverdeling bepaald die bij benadering representatief was voor de situatie na volledig verval van de I-125 bronnen.

Wanneer de dosisverdeling gebaseerd werd op de beeldenset gemaakt op de dag na de implantatie, dan werden volumina van hoge dosis binnen de prostaat en de urethra aanzienlijk onderschat: het prostaatvolume dat minstens 150% van de gespecificeerde dosis (V150-pr) ontvangt met 18 ± 10 % en de urethra V120-ur met 47 ± 32 % ten opzichte van de geometriegecorrigeerde waarde. De minimale dosis in een 2 cm^3 hotspot van de blaaswand (D2cc-bl) werd echter overschat met 31 ± 35 %. Waarden van dosis-volume parameters die gebaseerd werden op een beeldenset die minstens een maand na implantatie werd gemaakt, lagen allen binnen ± 5 % van de geometriegecorrigeerde waarden. Waarden van parameters

die een maat zijn voor een adequate dosering van de prostaat, V100-pr en D90-pr, bleken onafhankelijk te zijn van de datum van de beeldenset.

Hoofdstuk 4 (Voorspellen van mictieklachten, literatuurstudie)

Na implantatie van de prostaat met I-125 of Pd-103 zaden krijgen veel patiënten in meer of mindere mate last van toxische reacties in de onderste urinewegen. De symptomen variëren van frequente aandrang om te urineren tot acute blokkade van de urinewegen en zijn meestal tijdelijk van aard. Profylactisch gebruik van α -blockers kunnen de duur en de hevigheid van de klachten aanzienlijk verminderen. Verschillende studies, met het doel om voorspellers voor mictieklachten te identificeren, zijn de afgelopen 10 jaar gepubliceerd. Er blijkt redelijke overeenstemming te bestaan over de relatie tussen prostaatvolume en acute urineretentie. Uit enkele studies kwam echter naar voren dat eerder een grote overgangszone dan een groot totaalvolume van de prostaat voorspellend is voor deze klacht. Omdat transperineaal biopteren van de prostaat tot vergelijkbare incidentie van urineretenties leidt, is er reden om aan te nemen dat dit fenomeen het gevolg is van een tijdelijke vergroting van de overgangszone door oedeemvocht dat ontstaat door naaldpuncties. Voor andere obstructieve en irritatieve klachten is er minder overeenstemming over de oorzaak van de klachten. De mogelijke relatie tussen de bestralingsbelasting van de urethra en mictieklachten is veelvuldig onderzocht maar een eenduidig verband is tot nu toe niet gevonden. Recentelijk werd een verband tussen mictieklachten en hoge lokale blaasdosissen gevonden (zie hoofdstuk 5). Aanvullend onderzoek is echter nodig om deze bevindingen te bevestigen. In een beperkt aantal gevallen (1%–5%) moeten aanhoudende extreme klachten worden verholpen met een transurethrale resectie (TURP) om de urineweg vrij te maken. Een TURP procedure echter brengt een aanzienlijk risico op incontinentie met zich mee.

Hoofdstuk 5 (Blaasdosissen en mictieklachten na implantatie)

Meer kennis van factoren die leiden tot mictieklachten na brachytherapie van de prostaat, is noodzakelijk om minder toxische implantietechnieken te kunnen ontwikkelen. Het doel van dit onderzoek was door uitgebreide analyse van fysische en dosimetrische variabelen, voorspellers voor mictieklachten te vinden. Een groep van 72 patiënten vulden voor, 3 maanden na, en 6 maanden na de implantatie van de I-125 zaden de vragenlijst "International Prostate Symptom

Score" (IPSS) in. Waarden van dosis-volume parameters van de prostaat, de urethra en de blaas werden bepaald op basis van een TRUS-CT beeldenset gemaakt op de dag na implantatie. Bovendien werden de waarden voor de blaasparameters ook gebaseerd op een TRUS-CT beeldenset gemaakt 1 maand na implantatie, omdat uit eerder onderzoek (zie hoofdstuk 3) is gebleken dat deze een betere schatting opleveren van de totaal afgegeven dosis in het orgaan.

De dosis in een 1 cm³ "hotspot" in de blaaswand (D1cc-bl) en het prostaatvolume bleken onafhankelijk gecorreleerd met de IPSS 3 maanden (respectievelijk p=0.006 en p=0.005) en 6 maanden (respectievelijk p=0.001 en p=0.015) na implantatie. Opvallend was dat de klachten na 3 maanden het beste correleerden met D1cc-bl gebaseerd op de beeldenset gemaakt 1 dag na implantatie, terwijl de klachten na 6 maanden het beste correleerden met D1cc-bl gebaseerd op de beeldenset gemaakt 1 maand na implantatie van de zaden. Geen van de onderzochte dosis-volume parameters van de prostaat en de urethra correleerde met mictieklachten.

Hoofdstuk 6 (Minimalisering aantal prostaat implantatienaalden)

Verminderen van het aantal implantatienaalden voor brachytherapy van de prostaat verkort de procedure in de operatiekamer en zal mogelijk leiden tot minder traumagerelateerde morbiditeit. Onderzoek werd gedaan naar de mogelijkheden om het aantal naalden te minimaliseren en de invloed van het gebruik van minder naalden op de dosisverdeling.

Uit een planningstudie volgde dat het gemiddelde aantal naalden kon worden teruggebracht van 18.8±3.6 naar 12.7±2.9 (-33%) wanneer de vaste afstand van 10mm, die meestal tussen 2 opeenvolgende I-125 zaden binnen een naald wordt gehanteerd, wordt vervangen door een geoptimaliseerde naaldlading met flexibele afstanden tussen de opeenvolgende zaden. Een verdere reductie van het aantal naalden naar 7.3±1 (-42%) kon worden bewerkstelligd door de bronsterkte van de zaden te verhogen van 0.57U naar 1.14U. De vermindering van het aantal naalden, echter, resulteerde in een toegenomen dosisinhomogeniteit binnen de prostaat en verhoogde gevoeligheid van dosis-volume parameters van de omliggende "risico-organen" voor toevallige geometrische fouten. Klinisch gerealiseerde prostaatimplantaties met geoptimaliseerde afstanden tussen de zaden resulteerde in zeer goede dosisdekking van de prostaat terwijl het aantal

naalden werd gereduceerd met gemiddeld 30% ten opzichte van conventionele implantaten met gefixeerde afstanden tussen de zaden.

Geconcludeerd kan worden dat het aantal implantatienaalden aanzienlijk kan worden verminderd zonder verlies van dosisdekking van de prostaat. Echter, de kans op een onvoorspelbaar hoge dosis in de risico-organen wordt groter naarmate minder naalden worden gebruikt.

Hoofdstuk 7 (Algemene discussie)

Een belangrijk voordeel van gecombineerde TRUS-CT beeldvorming voor post-implantatie dosimetrie ten opzichte van andere meervoudige beeldvormende modaliteiten, zoals "magnetic resonance imaging" (MRI) in combinatie met CT, is dat TRUS en CT beelden simultaan kunnen worden opgenomen. Aanwezigheid van de echo-transducer in het rectum, echter, is een nadeel omdat de rectumdosis hierdoor niet goed kan worden bepaald en bovendien de prostaat lichtelijk vervormd wordt.

De grootte van de zaadverplaatsingen beschreven in hoofdstuk 3, zijn gerelateerd aan een bepaald type I-125 zaden. Zaden of systemen van "gelinkte zaden" met andere mechanische eigenschappen kunnen andere kinetische eigenschappen hebben. Echter, de conclusie dat de dosis in de prostaat en de urethra wordt onderschat en de dosis in de blaas wordt overschat wanneer de dosimetrie gebaseerd wordt op een beeldenset gemaakt op de dag na implantatie is waarschijnlijk ook geldig voor andere typen I-125 zaden.

Een belangrijke conclusie van hoofdstuk 5 was dat hotspot doses binnen de blaas voorspellend zijn voor mictieklachten na de behandeling. Deze conclusie werd later bevestigd voor vroege mictieklachten na implantaties met een iets gewijzigde techniek.

Ondanks revolutionaire technische en dosimetrische verbeteringen van radiotherapie met uitwendige bundels, is brachytherapie van de prostaat nog niet gepasseerd in termen van optimale dosisverdeling en patiëntcomfort. Brachytherapie heeft bovendien grote potenties voor focale behandeling van prostaatkanker, waarbij alleen dominante laesies binnen de prostaat worden bestraald om negatieve bijwerkingen van straling zoveel mogelijk te reduceren.