

## **Strålebehandling ved prostatakraft, - fra lindring til kurasjon**

Forelesning i DKNVS Akademimøte mandag 12. oktober 2009

*Ved Olbjørn Klepp, overlege Kreftavdelingen Helse Sunnmøre / prof II Med Fak NTNU*

Prostatakraft er i særklasse den hyppigste kreftform hos norske menn, med minst 4 400 nye tilfelle hvert år (Kreftregisteret 2007). Det lever over 30 000 norske menn med denne diagnosen. Pr i dag regnes livstidsrisikoen for å få denne diagnosen til 12%, men sannsynligvis vil en av fem norske nålevende menn få påvist denne kreftformen innen utgangen av livet. Det er heldigvis bare en av 56 norske menn som dør av prostatakraft, og vi håper på sikt at mortaliteten vil reduseres. Årsaksforhold og dilemmaer omkring tidligdiagnose av prostatakraft blir omtalt i foredraget.

Det biologiske forløpet er fredelig hos majoriteten av menn med prostatakraft påvist i tidlig stadium. De fleste (ca 9 av 10) ville gått uvitende om kreftsykdommen og dø av helt andre årsaker hvis de unnlot å aktivt oppsøke diagnosen i asymptomatisk stadium. Problemet er at vi har begrensede muligheter til å skille ”fredelige får fra farlige ulver”. Noen pasienter i tidlig stadium vil utvikle store lidelser på grunn lokal vekst av svulsten dypt i bekkenet, og/eller spredning til skjelett, lymfeknuter og andre organer. Økning av levetiden hos norske menn øker risikoen for at små og tilsynelatende fredelig svulster i prostata rekker å gi slik alvorlig utvikling innenfor et ellers godt livsløp. Det er derfor viktig å finne bedre metoder til å skille mellom fredelige stadier av prostatakraft, som følges med aktiv overvåking inntil eventuell sterkere risikoprofil, og de svulster det er viktig å destruere mens det enda foreligger kurativt mulighet. Utforskning i Trondheim av MR-teknologi som mulig redskap for slik risikostratifisering blir kort omtalt.

De viktigste behandlingsmodaliteter ved prostatakraft er kirurgi, stråleterapi og / eller medikamentell behandling (hormonendring, og i mindre grad cellegiftbehandling).

Behandling av avansert prostatakraft med ioniserende stråling, - i form av ekstern bestråling, lokal implantasjon i prostata av radioaktivt materiale, eller systemisk tilførsel av radioaktive isotoper som akkumuleres i og ved dattersvulster i skjelettet har vært anvendt i mange årtier. Eksempler på slik moderne lindrende og potensielt livsforlengende stråleterapi vil bli presentert, med hovedfokus på de metoder som nå rutinemessig gies til prostakreftpasienter i Midt-Norge. Det er nå stor faglig og mediamessig interesse omkring klinisk utprøving av radium-isotopen Ra-223. Radium oppkonsentreres i skjelettspredning fra prostatakraft og kan destruere kreftceller via DNA-skade fra alfa-partikler med kort rekkevidde. Et medikament basert på Ra-223 (Alpharadin) ble utviklet av forskere ved Radiumhospitalet og videreført av innovasjonsselskapet Algeta, til en storstilet internasjonal randomisert klinisk fase 3 studie med ”dobbel blind” metode. Flere norske kreftavdelingen deltar i utprøving av dette medikamentet, - herunder fagmiljøer i Trondheim og i Ålesund. Oppsettet for utprøving av Ra-223 blir kort omtalt i foredraget - også som et skoleeksempel på hvordan nye kreftmedisiner må evalueres grundig og objektivt før de eventuelt kan godkjennes for rutinebruk.

Ekstern eller intern stråleterapi med kurativ intensjon for tidlig / lokalisert prostatakraft har vært et behandlingstilbud i Norge de siste 20 år. Som for kirurgisk behandling av prostatakraft har imidlertid effekten på overlevelsen vært dårlig evidensbasert, i forhold til behandling av brystkreft hos kvinner. Alt for ofte er det publisert ikke-randomiserte pasient-serier, - hvor det er umulig å skille mellom selve behandlingeffekten og seleksjonseffekter grunnet utvalget av pasienter. Det naturlige forløpet av prostatakraft er ofte fredelig i seg selv. Det har vært en klar tendens til at ”de yngste, sprekeste og rikeste pasienter med de snilleste kreftsvulstene”

fikk tilbud om radikal kirurgi, mens eldre og litt skrøpeligere pasienter med fredelig svulst ble rådet til avventende opplegg, og gitt hormonbehandling ved forverring. Stråleterapi ble oftere gitt til pasienter med lokalavansert og truende svulst, hvor man ikke turde se forløpet an. En slik biasert pasientsелеksjon, samt bivirkninger av tidligere stråleterapi-teknikker satte inntil nylig stråleterapi som kurativt behandling av prostatakrefte i et tvilsomt lys, ikke minst i Norge.

Det forelå faktisk solid vitenskapelig evidens for at radikal stråleterapi ga totalgevinst for pasienter med lokalisert prostatakrefte. Det objektive faktagrunnlaget for radikal kirurgi for prostatakrefte var forøvrig også begrenset. Dette var bakgrunn for at svenske og norske fagmiljøer på midten av 1990-tallet startet en stor randomisert klinisk studie (SPCG-7 studien) for pasienter med lokalavansert prostatakrefte uten tegn til spredning. Alle de inkluderte pasienter fikk moderne hormonbehandling, halvparten fikk i tillegg den tids beste rutine stråleterapi. Alle pasienter ble meget nøye fulgt opp med spesialistkontroller, og fikk dessuten tilsendte skjemaer for evaluering av subjektive bivirkninger og livskvalitet. Det ble inkludert 880 pasienter i studien i perioden 1996 – 2002, herav ca 2/3 fra Norge, og 178 fra Midt-Norge.

Etter en median oppfølgingstid på 7.6 år var dødeligheten av prostatakrefte redusert med 50% (12% kreftspesifikk dødelighet etter stråleterapi versus 24% for kun hormonbehandling, regnet 10 år fra inklusjon). Totaldødeligheten var redusert med 32% hos de som fikk tillegg av stråleterapi. Andelen pasienter uten påvist forverring av kreftsykdommen (basert på stigning av svulstmarkøren PSA i blodet) var bare 26% etter stråling, mot 75% ved kun hormonbehandling). Det er trolig at skilnaden i mortalitet mellom gruppene vil øke med lengre observasjonstid. Det hører med at overlevelsen i begge grupper var klart bedre enn det vi hadde estimert før studien startet. Av denne årsak tok det også lengre tid enn stipulert før studien kunne åpnes og analyseres. De pasienter som fikk stråleterapi hadde mer besvær fra endetarm og urinveier, men totalt sett var bivirkningen av stråleterapi høyst akseptable i forhold til levetids-gevinsten.

De siste årene er teknikkene for eksternt strålebehandling med kurativ intensjon for prostatakrefte blitt ytterligere forbedret, bl.a. ved såkalt image-guidet radiotherapy (IGRT) hvor vi doseplanere og kontrollerer strålefeltene med millimeternøyaktighet ved hjelp av små gullkorn i prostata og røntgenutstyr montert på strålemaskin. Til tross for høyere stråledoser, synes bivirkningene ytterligere redusert ved hjelp av slike teknologiske fremskritt. Behandlingsoppleggene med IGRT, slik de nå anvendes i Midt-Norge vil bli omtalt og illustrert i foredraget.

### **Referanser:**

1. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasmimir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology. Lancet. 2009 Jan 24;373(9660):301-8. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: Lancet. 2009 Apr 4;373(9670):1174.

2. 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. Fransson P, Lund JA, Damber JE, Klepp O, Wiklund F, Fosså S, Widmark A; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology. Lancet Oncol. 2009 Apr;10(4):370-80. Epub 2009 Mar 13.

## **Abstract in English**

### **Radiotherapy of prostate cancer, - from palliation to curative options.**

The lifetime risk of a diagnosis of prostate cancer is now one out of eight for Norwegian men, but will increase to one out of five. Fortunately, only one out of 56 Norwegian men will have prostate cancer as main cause of death. The special natural course of this cancer, and the dilemmas connected to early diagnosis and overtreatment are discussed. There is a need for better risk stratification, and studies in Trondheim related to MRI evaluation of primary prostate tumours will shortly be mentioned. External or internal radiation therapy is important options for palliation of locally advanced and/or metastatic prostate cancer. The international randomised double-blind phase III study of the Ra-223 alpha-emitting isotope now including patients worldwide will be described.

Radical radiotherapy of localized prostate cancer has been an option for many decades, but good scientific evidence for any survival benefit was not available. The Scandinavian Prostate Cancer Group 7 study, published in *Lancet* and in *Lancet Oncology* was the first study comparing modern radiotherapy combined with hormonal therapy with the same hormonal therapy alone. After 10 years observation time, there was a clear and statistically significant benefit of radiotherapy both regarding overall survival (29.6% mortality after radiotherapy, 39.4% after hormones only, relative risk (rr) of death 0.68), of prostate cancer specific survival (12% vs. 24%, rr = 0.44) and of prostate specific antigen (PSA) progression rate (26% vs. 75%). The side effects of radiotherapy were moderate. The recent introduction of image guided radiotherapy (IGRT) has further improved the accuracy of external radiotherapy of prostate cancer, hopefully increasing the cure rate and reducing side effects.