



Tarmreglering vid strålbehandling mot prostatacancer

Effekt av ny rutin vid strålbehandlingsenheten i Växjö?

Ingrid Frid, ST-läkare onkologkliniken Växjö
ingrid.frid@kronoberg.se

Handledare: Sara Olsson, sjukhusfysiker, PhD
Medicinsk Fysik och Teknik, Region Kronoberg

Innehåll

Bakgrund	2
Syfte	4
Material och metod	4
Studiepopulation	4
Datainsamling.....	5
Statistisk metod	6
Etik	6
Tidsplan	6
Referenser	7

Bakgrund

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen som drabbar män i Sverige, och varje år diagnosticeras ca 10 000 nya fall (1). Primär extern strålbehandling är ett av förstahandsalternativen vid kurativt syftande behandling av icke-spridd sjukdom. Utöver prostatakörteln kan strålningen innefatta sädesblåsor och lymfkörtlar i lilla bäckenet. Strålbehandlingen ges dagligen måndag-fredag, och en typisk kurativ behandling sträcker sig över 4 eller 8 veckor. Val av slutdos, antal fraktioner (stråltillfällen) och vilka områden som ska inkluderas baseras på tumörklassificering i kombination med patientkaraktäristika såsom allmäntillstånd, komorbiditet och förväntad återstående livslängd. Användning av sk ultrahypofraktionering, där strålningen ges varannan vardag med högre fraktionsdoser över 15-17 dagar har ökat de senaste åren, framför allt vid mellanrisk-tumörer (2).

Inför strålbehandling genomförs alltid en dosplan-datortomografi (DT) med patienten i samma position som hen sedan skall ha vid kommande behandling. Undersökningen används som underlag för att göra en dosplan, en skräddarsydd strålbehandling. Det organ eller område man vill rikta sin strålbehandling mot kallas clinical target volume (CTV) och definieras genom att det ritas ut, snitt för snitt, på bilderna på dosplan-DT:n. Ytterligare marginal läggs sedan till för att kompensera för att en viss rörelse oundvikligen uppstår, detta utvidgade område kallas för planning target volume (PTV). Även riskorgan ritas in, dvs närliggande strukturer som riskerar att skadas av strålbehandlingen. Vid behandling av prostatacancer är urinblåsan och ändtarmen de viktigaste riskorganen och risken för biverkningar, såsom kronisk strålcystit och -proktit, ökar med högre stråldos (3, 4). Dosplanen är anpassad för att ge tillräcklig stråldos till PTV och samtidigt undvika riskorgan. Vanligtvis används samma dosplan över en hel strålbehandling, det är därför mycket viktigt att patienten så långt det är möjligt har samma kroppsposition vid varje stråltillfälle.

De senaste decennierna har strålbehandlingstekniken förfinats betydligt. Med hjälp av bättre behandlingsapparater och avancerad programvara för dosplanering kan strålningen riktas med mycket hög precision, och dosfördelningen formas efter behandlingsområdets form. Det innebär att högre stråldos än tidigare kan ges till prostatakörteln, vilket är associerat med lägre frekvens av biokemiskt återfall (5), samtidigt som man kunnat minska marginalen till PTV så att dosen till närliggande riskorgan hålls nere (5, 6). Baksidan är att risken ökar för sk ”geographic miss”, det vill säga att hela eller delar av det avsedda målet inte får adekvat dos (7). För att minimera effekterna av organ- och patientrörelser används image guided radiotherapy (IGRT), ett koncept som går ut på bildtagning i direkt anslutning till strålbehandlingen när patienten ligger på behandlingsbordet. Utifrån bilderna kan kroppspositionen justeras för att efterlikna dosplan-DT så långt som möjligt. Ett flertal tekniker och modaliteter används för IGRT, exempelvis kan

strålapparaten utnyttjas för att ta kilovolt(kV)-bilder (tvådimensionella röntgenbilder) och cone beam computed tomography (CBCT). Vid prostatacancer används ofta röntgentäta guldmarkörer, satta i prostata inför behandlingen, som riktmärken som bilderna kan matchas mot (8, 9).

Trots alltmer högteknologisk IGRT kvarstår problemet att prostatakörteln inte är stationär, positionen kan variera både interfraktionellt (mellan strålfractionerna) och intrafraktionellt (under pågående strålning) (10). Variation i rektumstorlek och blåsfyllnad kan, förutom att påverka prostatas läge, påverka stråldosen som dessa organ får (11-13). Störst inverkan på intrafraktionell rörelse av prostata tycks gasbubblor i rektum ha (14, 15).

Man har genom åren provat olika minimalinvasiva metoder för att minska både volym och rörelse av rektum under strålbehandling, med blandade resultat. Flertalet studier finns publicerade, men de är ofta små och resultaten spretar. Enskilda studier har visat positiv effekt av mikrolavemang innan varje behandling (16, 17), daglig makrogol (18) och ändring av kost (19); medan andra inte påvisat någon skillnad mellan aktiv regelbunden laxering jämfört att enbart schemalägga strålbehandling utefter patientens habituella tarmtömning (20). Användning av simetikon har i två studier visat sig ineffektivt (21, 22), likaså laxering med magnesiumhydroxid vilket istället orsakade besvärande diarré (23). År 2014 publicerades en systematisk review av McNair et al. som tittade på olika ”rektum-tömmande” strategier. Totalt inkluderades 18 studier. Författarnas slutsats blev att det inte går att rekommendera någon metod över en annan, och att det behövs större prospektiva studier (24). En mer invasiv metod, med främsta syftet att separera prostata och rektum och därigenom minska strålrelaterad toxicitet, är en sk hydrogel spacer som injiceras transperinealt. En meta-analys publicerad år 2020 har visat goda resultat med minskade sena strålbiverkningar och förbättrad livskvalitet (25). Användningen i Sverige av hydrogel spacer är än så länge begränsad men kan enligt vårdprogrammet ”övervägas för patienter med ökad risk för rektala biverkningar [...] inom ramen för ett kontrollerat införande” (2).

Således är det i dagsläget oklart om och hur man ska använda tarmreglerande åtgärder vid strålbehandling mot prostatacancer, och det är upp till varje klinik att besluta vilken strategi som ska tillämpas. På strålbehandlingsenheten i Växjö har patienterna sedan länge fått råd om att undvika gasbildande livsmedel. Under 2023 infördes nya skriftliga rutiner på kliniken som innebär att samtliga patienter, oavsett förekomst av tarmbesvär, får recept på bulkmedel. Syftet med rutinen är att göra avföringsfrekvensen mer regelbunden, och motverka stora rektumvolymmer när strålbehandlingen ges. I första hand förskrivs fröskal av plantago ovata. Patienterna instrueras att inta bulkmedel dagligen med start senast vid guldstiftsinsättning, som sker 1-2 veckor innan dosplan-DT och ca 2-4 veckor innan strålbehandlingsstart. I slutet av 2023 beslutades att personal

på dosplan-DT ringer patienten en vecka innan undersökning för att försäkra sig om att patienten påbörjat tarmreglering.

I Växjö används behandlingsapparater av typen TrueBeam (Varian Medical Systems). Den IGRT-metod som tillämpas innefattar bland annat CBCT utvalda behandlingsdagar. Guldstift i prostata används rutinmässigt på alla prostatacancerpatienter som erhåller kurativ strålning om det inte föreligger särskilda kontraindikationer.

Syfte

Den nya rutinen att förskriva dagligt bulkmedel har inneburit en ökad arbetsbörda för personalen och kan vara besvärlig för patienterna. Å andra sidan kan mycket lidande, både på kort och lång sikt, undvikas om strålbiverkningar från rektum minskas. Det är därför angeläget att utvärdera om rutinen haft önskad effekt. Syftet med denna retrospektiva studie är att undersöka huruvida rutinen har lett till mätbara förändringar på rektums storlek och läge i förhållande till prostata under strålbehandlingen genom att jämföra patienter som fått behandling före respektive efter införandet. Eftersom det inte bara är den absoluta storleken på rektum som påverkar risken för negativa utfall, utan också om denna varierar mellan varje strålbehandlingstillfälle, kommer studien även titta på måttens spridning hos varje enskild patient.

Material och metod

Studiepopulation

Studien inkluderar två oberoende patientpopulationer som jämförs. Data erhålls från det onkologiska informationssystemet Aria med tillhörande dosplaneringssystem Eclipse (Varian Medical systems) samt patienternas journaler i Cambio Cosmic. Först identifieras samtliga patienter som erhållit kurativt syftande extern strålbehandling mot prostatakörteln på strålbehandlingsenheten i Växjö under åren 2022 respektive 2024. Därefter görs ett urval med följande exklusionskriterier:

- tidigare prostatektomi
- tidigare strålbehandling mot prostata och/eller rektum
- tidigare genomgången rektal kirurgi

Dessa faktorer bedöms påverka anatomin och behandlingsstrategin så pass mycket att det riskerar att göra mätningar missvisande. Även patienter som erhåller ultrahypofraktionerad strålbehandling

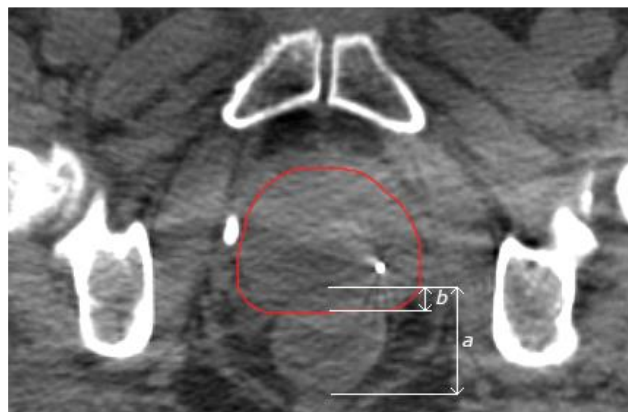
exkluderas då upplägget medför att CBCT-bildtagning sker enligt ett annat schema jämfört med daglig strålbehandling vilket kan påverka tolkningen.

Datainsamling

Mätningar görs i bilder från fem olika tidpunkter under behandlingen: dosplan-DT samt på CBCT-bilder från behandlingsdag 2,3,4 och 7. När CBCT-bilderna sparas i systemet följer matchningen mot dosplan-DT, inklusive inritade strukturer, med. Följande mäts: antero-dorsal diameter av rektum i nivå med prostata-CTV:s mitt, hädanefter benämnt "mitt-CTV-diameter". På CBCT-bilderna mäts överlapp av rektum in i prostata-CTV på samma nivå, hädanefter benämnt "mitt-CTV-överlapp". Mitt-CTV definieras som den nivå som befinner sig mitt emellan prostata-CTV:s övre och nedre begränsning. Mitt-CTV-överlapp mäts eftersom det utgör en indikation på att rektum ändrat läge jämfört med dosplan-DT. Om det inte föreligger överlapp anges värdet till 0 mm. Se figur 1 och 2 för illustration av måtten. För att ta hänsyn till att rektum till sin natur inte har en enhetlig form mäts även största rektumdiameter som förekommer mellan prostata-CTV:s övre och nedre begränsning. Kompletterande patientkaraktäristika som samlas in är ålder, tumörklassifikation, slutlig stråldos, fraktionering samt om patienten fått recept på tarmreglerande medel.



Figur 1. DT-sagittalsnitt. Prostata-CTV är markerat med röd linje och rektum med brun linje. De heldragna linjerna representerar prostata-CTV:s övre och nedre begränsning. Den streckade linjen markerar mitt-CTV-nivån.



Figur 2. CBCT-axialsnitt. Prostata-CTV är markerat med röd linje. Sträcka a motsvarar antero-dorsal diameter av rektum. Sträcka b motsvarar överlapp av rektum in i CTV-prostata

Statistisk metod

De primära utfallsmåtten är mitt-CTV-diameter och största rektumdiameter. Sekundära utfallsmått är mitt-CTV-överlapp och måttens spridning per patient.

Vid analysen används medelvärdet, per patient, på mitt-CTV-diameter, största rektumdiameter och mitt-CTV-överlapp. Måttens spridning för varje patient anges i range, dvs det största värdet minus det minsta värdet. För jämförelse mellan de två populationerna, patienterna som behandlades 2022 respektive 2024, används Mann-Whitneys U-test. Ett p-värde $\leq 0,05$ anses som statistiskt signifikant. För beräkningarna används statistikprogrammet SPSS version 29 (IBM).

Etik

Denna studie genomförs inom ramen för kursen ”Medicinsk Vetenskap” under specialistläkarutbildning, och är att betrakta som ett studentarbete. Den är därför undantagen från obligatorisk prövning av Etikprövningsmyndigheten. Arbetet används för intern kvalitetssäkring och planeras inte att publiceras. Uppgifterna som samlas in aidentifieras och analyser görs på gruppnivå. Utifrån studiens utformning bedöms att det inte föreligger något behov av etikprövning. Tillstånd att genomföra datauttag inhämtas från verksamhetschefen på onkologkliniken, och en vetenskaplig sammanfattning skickas till FoU Kronoberg varifrån ett diarienummer för studien erhålls. I samband med journalgranskning anges diarienumret i en särskild anteckning.

Tidsplan

Om arbetet genomförs kommer data sannolikt samlas in och analyseras under hösten 2025 samt våren 2026 med mål att studien är färdigställd innan sommaren 2026.

Referenser

1. Association of the Nordic Cancer Registries - NORDCAN [Available from: <https://nordcan.iarc.fr/en>.
2. Nationellt vårdprogram för prostatacancer; version 9.0: Regionala cancercentrum i samverkan; [Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/>.
3. Groen VH, Zuithoff NPA, van Schie M, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer HCJ, et al. Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2021;162:98-104.
4. Groen VH, van Schie M, Zuithoff NPA, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer JCJ, et al. Urethral and bladder dose-effect relations for late genitourinary toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2022;167:127-32.
5. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2009;74(5):1405-18.
6. Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Michalski JM. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):297-307.
7. Oates R, Jones D, Foroudi F, Gill S, Ramachandran P, Schneider M, et al. Geographical miss of the prostate during image-guided radiotherapy with a 6-mm posterior expansion margin. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(2):97-105.
8. Wang S, Tang W, Luo H, Jin F, Wang Y. The role of image-guided radiotherapy in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;38:81-9.
9. Dang A, Kupelian PA, Cao M, Agazaryan N, Kishan AU. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):308-20.
10. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):265-78.
11. Pearson D, Gill SK, Campbell N, Reddy K. Dosimetric and volumetric changes in the rectum and bladder in patients receiving CBCT-guided prostate IMRT: analysis based on daily CBCT dose calculation. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):107-17.
12. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe MB, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):406-17.
13. Chen L, Paskalev K, Xu X, Zhu J, Wang L, Price RA, et al. Rectal dose variation during the course of image-guided radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2010;95(2):198-202.
14. Chen Z, Yang Z, Wang J, Hu W. Dosimetric impact of different bladder and rectum filling during prostate cancer radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2016;11:103.

15. Padhani AR, Khoo VS, Suckling J, Husband JE, Leach MO, Dearnaley DP. Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44(3):525-33.
16. Yahya S, Zarkar A, Southgate E, Nightingale P, Webster G. Which bowel preparation is best? Comparison of a high-fibre diet leaflet, daily microenema and no preparation in prostate cancer patients treated with radical radiotherapy to assess the effect on planned target volume shifts due to rectal distension. *Br J Radiol.* 2013;86(1031):20130457.
17. Maggio A, Gabriele D, Garibaldi E, Bresciani S, Delmastro E, Di Dia A, et al. Impact of a rectal and bladder preparation protocol on prostate cancer outcome in patients treated with external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(9):722-32.
18. Heng SP, Low SH, Sivamany K. The influence of the bowel and bladder preparation protocol for radiotherapy of prostate cancer using kilo-voltage cone beam CT: Our experience. *Indian J Cancer.* 2015;52(4):639-44.
19. Schaefer C, Zamboglou C, Volegova-Neher N, Martini C, Nicolay NH, Schmidt-Hegemann NS, et al. Impact of a low FODMAP diet on the amount of rectal gas and rectal volume during radiotherapy in patients with prostate cancer - a prospective pilot study. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):27.
20. Yaver M, Foo A, Larsen T, Fineberg H, Zeng G, McGowan T, et al. Consistency of Organ Geometries during Prostate Radiotherapy with Two Different Bladder and Bowel Regimens. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2015;46(4):380-7.
21. McGuffin M, Devji N, Kehoe L, Carty A, Russell S, Di Prospero L, et al. To prep or not to prep - that is the question: A randomized trial on the use of antifoatulent medication as part of bowel preparation for patients having image guided external beam radiation therapy to the prostate. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(2):116-22.
22. Ward J, Gill S, Armstrong K, Fogarty T, Tan D, Scott A, et al. Randomised controlled trial on the effect of simethicone bowel preparation on rectal variability during image-guided radiation therapy for prostate cancer (SPoRT study). *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022;66(6):866-73.
23. Hosni A, Rosewall T, Craig T, Kong V, Bayley A, Berlin A, et al. The effect of bowel preparation regime on interfraction rectal filling variation during image guided radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):50.
24. McNair HA, Wedlake L, Lips IM, Andreyev J, Van Vulpen M, Dearnaley D. A systematic review: effectiveness of rectal emptying preparation in prostate cancer patients. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(6):437-47.
25. Miller LE, Efstathiou JA, Bhattacharyya SK, Payne HA, Woodward E, Pinkawa M. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e208221.