



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Pulsed-dose rate brachytherapy in prostate cancer

Pieters, B.R.

Publication date
2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):


Pieters, B. R. (2010). *Pulsed-dose rate brachytherapy in prostate cancer*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

A large, light grey number '9' is centered on the page. Inside the upper loop of the '9', the words 'SUMMARY', 'SAMENVATTING', and 'RESUMEN' are stacked vertically in a bold, black, sans-serif font.

SUMMARY
SAMENVATTING
RESUMEN

SUMMARY

In **chapter 1** a description of the most common radiotherapeutic modalities for prostate cancer treatment is presented and the evolution of brachytherapy for prostate cancer is given. Several phase III randomized trials have shown better biochemical control for dose-escalated external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of prostate cancer. However, with higher doses late toxicity is also increased. With brachytherapy also high doses can be applied to the prostate, resulting in biochemical control figures equal to even better than those after dose-escalated EBRT. The advantage of brachytherapy is that the treated volume can be limited resulting in low dose to neighboring organs and structures. In case of intermediate- and high-risk prostate cancer addition of EBRT to brachytherapy is often recommended. Various techniques of brachytherapy are in use. At the Academic Medical Center pulsed-dose rate (PDR) brachytherapy is chosen in this regard.

One of the aims of this thesis is to develop a technique for the treatment of prostate cancer with EBRT combined with PDR brachytherapy. A second aim is to explore the possibilities and conditions to deliver this treatment. The third aim is to investigate the results of this treatment.

In **chapter 2** a planning study is described comparing intensity modulated radiotherapy (IMRT) alone to IMRT with a high-dose rate (HDR) boost and to IMRT with a PDR boost. This study shows that the minimal EQD₂ to 90% of the prostate is equal for either modality. However, 50% of the prostate receives 7-13 Gy more dose with brachytherapy and can be a significant determinant in local control. Rectum and bladder doses are significantly higher for the IMRT-only plans. Urethra doses for the brachytherapy plans are higher than for the IMRT-only plans. The urethra dose for the IMRT-HDR plan will only be lower than the IMRT-only plan if an α/β -ratio of 1.5 Gy is assumed for prostate cancer cells, because a physical dose reduction is than possible. Dose escalation for prostate tumors is more easily achieved with brachytherapy than with IMRT alone. Therefore brachytherapy might be the preferred modality to achieve further dose escalation in certain situations.

In **chapter 3** a systematic review is performed on all published studies of dose-escalated EBRT (≥ 75 Gy), EBRT with HDR boost, and EBRT with permanent radioactive seeds implants. Forty articles are used for this review. Comparison of survival curves is done by metaregression analysis. EBRT with HDR boost appears to result in better biochemical control than EBRT-only (HR 1.40) and better to EBRT with permanent implants (HR 1.37). The overall survival figures for EBRT with HDR are also better; HR 1.50 and 2.33, respectively. The combination of EBRT and HDR brachytherapy results in a superior biochemical control and overall survival found in a systematic review on radiotherapy for prostate cancer.

In **chapter 4** a novel technique for PDR prostate brachytherapy is presented. A combination of self-anchoring catheters and an open template technique is described specially designed for this application. The self-anchoring catheters are introduced to prevent assessment of catheter position before each pulse. Mean absolute catheter

movement appears to be 1.0-mm and 1.2-mm 24 and 48 hours after implantation, respectively. The displacements of catheters have a small influence on cumulative dose-volume parameters and are of no clinical importance.

In **chapter 5** the first clinical results of a cohort of 106 patients treated in the period 2002-2007 with EBRT and PDR brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer are presented. The EBRT dose is 46 Gy and the PDR dose is in the mentioned period increased from 24 times 1.04 Gy (period time 2.2 hours) to 24 times 1.2 Gy (period time 2.0 hours). The 3- and 5-year biochemical non-evidence of disease rates are 92.8% and 89.5%, respectively. Overall survival at 3 and 5 years are 99% and 96%, respectively.

The 3- and 5-year grade 2 gastrointestinal (GI) toxicity are 5.3% and 12.0 %, respectively. No grade 3 or higher GI toxicity is observed. The 3- and 5-year grade 2 or higher genitourinary (GU) toxicity are 18.7% and 26.9%, respectively. Results on tumor control and late toxicity of EBRT combined with PDR brachytherapy are good and comparable to results obtained with dose-escalated EBRT and EBRT combined with HDR brachytherapy for the treatment of prostate cancer.

In **chapter 6** a further evaluation of late toxicity is described. GI toxicity, GU toxicity, erectile dysfunction, and International Prostate Symptom Score (IPSS) are prospectively documented and analyzed. Association between time and the outcome variables is assessed using generalized linear models. No statistically significant association is found between time (continuous variable) and GI toxicity (OR 0.97), GU toxicity (OR 0.97), erectile dysfunction (OR 1.06), and IPSS (regression coefficient -0.11). Also, no statistically significant association is found between these variables and time as a categorical variable. No accumulation of high-grade late toxicity over time can be established for a group of patients treated with EBRT and PDR brachytherapy for prostate cancer, probably because high-grade late toxicity resolves with time.

In **chapter 7** the usability of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) techniques is investigated in conjunction with brachytherapy treatment planning. With CEUS a better identification and localization of tumor lesions are obtained than with conventional ultrasound. This information is used to adapt a brachytherapy treatment plan. The coverage of intraprostatic lesions (IL) by the 140% reference dose is increased from mean 66.0%-67.7% for the standard plan to mean 92.5%-95.7% for the adapted plan. The mean D90 of the IL's is increased from 1.49-1.57 Gy/pulse to 1.76-1.81 Gy/pulse. The dose-volume parameters for prostate, rectum, and urethra are not changed. Also the total reference air kerma at 1 m is not altered. Adaptation of brachytherapy treatment plans with the aid of CEUS results in better coverage of IL's, without increasing the dose to organs at risk.

In **chapter 8** a general discussion commenting the outcome of the studies is presented with consideration of other radiotherapeutic treatment modalities and a preview on future developments.

SAMENVATTING

In **hoofdstuk 1** wordt een beschrijving gegeven van de meest voorkomende radiotherapeutische modaliteiten van prostaatkanker en een behandeling van de ontwikkeling van brachytherapie voor prostaatkanker. Verscheidene fase III gerandomiseerde studies hebben een betere biochemische controle voor dosis geëscaleerde uitwendige radiotherapie (EBRT) bij de behandeling van prostaatkanker aangetoond. Echter, bij hogere doses wordt meer late toxiciteit waargenomen. Met brachytherapie kunnen ook hoge doses op de prostaat gegeven worden met als resultaat biochemische controlecijfers gelijk aan of zelfs iets beter dan dosis geëscaleerde EBRT. Een voordeel van brachytherapie is dat het behandeld volume beperkt kan worden met als gevolg een lage dosis op naburige organen en structuren. In het geval van intermediair en hoog risico prostaatkanker wordt toevoeging van EBRT vaak aangeraden. Er zijn verschillende vormen van brachytherapie in gebruik. In het Academisch Medisch Centrum is in dit verband voor pulsed-dose rate (PDR) brachytherapie gekozen.

Eén van de doelen van dit proefschrift is om een systeem te ontwikkelen voor de behandeling van prostaatkanker met PDR brachytherapie gecombineerd met EBRT. Het tweede doel is de mogelijkheden en voorwaarden voor deze behandeling te onderzoeken. Het derde doel is de bestudering van de resultaten van deze behandeling.

In **hoofdstuk 2** wordt een planningsstudie beschreven dat alleen intensity modulated radiotherapie (IMRT) vergelijkt met IMRT en high-dose rate (HDR) surdosage en met IMRT en PDR surdosage. Deze studie laat zien dat de minimale EQD₂ op 90% van de prostaat gelijk is voor alle modaliteiten. Echter, 50% van de prostaat krijgt 7-13 Gy meer met brachytherapie, hetgeen een significante factor kan zijn voor lokale controle. De endeldarm- en blaasdosissen zijn significant hoger in de IMRT-alleen plannen. De urethradosis in de brachytherapieplannen is hoger dan in de IMRT-alleen plannen. De urethradosis in de IMRT-HDR plan zal alleen lager zijn dan de IMRT-alleen plan indien een α/β -ratio van 1,5 Gy aangenomen wordt voor prostaatkankercellen. Deze lagere urethradosis in de IMRT-HDR plan wordt veroorzaakt vanwege de dan toegepaste fysische dosisreductie. Dosisescalatie bij de behandeling van prostaattumoren is gemakkelijker te realiseren met brachytherapie dan met IMRT alleen. Daarom verdient brachytherapie in sommige situaties de voorkeur bij verdere dosisescalatie.

In **hoofdstuk 3** wordt een systematische review gedaan van alle gepubliceerde studies aangaande dosisescalatie met EBRT (≥ 75 Gy), EBRT met HDR surdosage en EBRT met permanente implantatie met radioactieve zaadjes. Veertig artikelen zijn gebruikt voor deze review. Een vergelijking van de overlevingscurven is gedaan middels metaregressieanalyse. EBRT met HDR surdosage resulteert in een beter biochemische overleving dan EBRT alleen (HR 1,40) en beter dan EBRT met een permanente implantatie (HR 1,37). De totale overleving van EBRT met HDR is eveneens beter; HR respectievelijk 1,50 en 2,33. In deze systematische review voor de behandeling van prostaatkanker

resulteert de combinatie van EBRT met HDR brachytherapie in een beter biochemische controle en totale overleving.

In **hoofdstuk 4** wordt een nieuwe techniek voor PDR prostaat brachytherapie gepresenteerd. Een combinatie van zelfverankerde katheters en een open template, speciaal ontworpen voor deze toepassing, wordt beschreven. De zelfverankerde katheters worden geïntroduceerd om positieverificatie van de katheters voor iedere puls te voorkomen. De gemiddelde absolute katheterverplaatsing blijkt 1,0 en 1,2 mm te zijn respectievelijk 24 en 48 uur na de implantatie. De katheterverplaatsingen hebben een geringe invloed op de cumulatieve dosisvolumeparameters, welke klinisch niet belangrijk is .

In **hoofdstuk 5** worden de eerste klinische resultaten van een cohort van 106 patiënten met intermediair en hoog risico prostaatkanker, behandeld in de periode 2002-2007, beschreven. De EBRT dosis bedraagt 46 Gy en de PDR dosis is tijdens genoemde periode verhoogd van 24 keer 1,04 Gy (intervaltijd 2,2 uur) naar 24 keer 1,2 Gy (intervaltijd 2,0 uur). De 3- en 5-jaars biochemische ziektevrije overleving zijn respectievelijk 92,8% en 89,5%. De totale overleving na 3 en 5 jaar waren respectievelijk 99% en 96%.

De 3- en 5-jaars graad 2 gastrointestinale (GI) toxiciteit zijn respectievelijk 5,3% en 12,0%. Er is geen graad 3 of hoger GI toxiciteit waargenomen. De 3- en 5-jaars graad 2 of hoger genitourinaire (GU) toxiciteit zijn respectievelijk 18,7% en 26,9%. De resultaten betreffende tumorcontrole en late toxiciteit voor EBRT met PDR brachytherapie zijn goed en vergelijkbaar met de resultaten bij dosisescalatie met EBRT en EBRT gecombineerd met HDR brachytherapie voor de behandeling van prostaatkanker.

In **hoofdstuk 6** wordt een aanvullende evaluatie van de late toxiciteit beschreven. GI-toxiciteit, GU-toxiciteit, erectiele disfunctie en International Prostate Symptom Score (IPSS) worden prospectief gedocumenteerd en geanalyseerd. De associatie tussen tijd en de uitkomstvariabelen zijn geanalyseerd met generalized linear models. Er zijn geen statistisch significante associaties gevonden tussen tijd (continue variabele) en GI-toxiciteit (OR 0,97), GU-toxiciteit (OR 0,97), erectiele disfunctie (OR 1,06) en IPSS (regressiecoëfficiënt -0,11). Tevens zijn er geen statistisch significante associaties gevonden tussen deze variabelen en tijd als categorale variabele. Er is geen accumulatie van ernstige late toxiciteit in de tijd waargenomen voor een groep patiënten die behandeld is met EBRT en PDR brachytherapie voor prostaatkanker. Een reden daarvan is dat ernstige late toxiciteit in de loop der tijd verdwijnt.

In **hoofdstuk 7** wordt de bruikbaarheid van contrast verhogende echografische (CEUS) technieken in combinatie met brachytherapie behandelingsplannen onderzocht. Met CEUS worden tumor laesies beter geïdentificeerd en gelokaliseerd dan met conventionele echografie. Deze informatie wordt gebruikt om een brachytherapie behandelingsplan aan te passen. De omhulling van de intraprostatische laesies (IL) door de 140% referentiedosis neemt van gemiddeld 66,0%-67,7% voor het oorspronkelijke plan tot gemiddeld 92,5%-95,7% toe voor het aangepast plan. De gemiddelde D90 neemt van 1,49-1,57 Gy/puls tot

1,76-1,81 Gy/puls toe. De dosis-volume parameters voor de prostaat, rectum en urethra veranderen niet. De totale referentie lucht kerma op 1 m (TRAK) verandert ook niet. Aanpassing van brachytherapie behandelingsplannen met behulp van CEUS resulteert in beter omhulling van de ILS zonder toename van dosis in de kritische organen.

In **hoofdstuk 8** wordt een algemene discussie over de resultaten van de studies beschreven met beschouwing van andere radiotherapiemodaliteiten en een vooruitblik op toekomstige ontwikkelingen.

RESUMEN

Den **kapítulo 1** ta diskribí e modalidatnan mas komun pa tratamentu di kanser di prostat i ta presentá e desaroyo di bragiterapia di kanser di prostat. Diferente estudio fase III a demonstrá un mihó kontròl biokímiko ku radioterapia eksterno (EBRT) ku dosis eskalá pa tratamentu di kanser di prostat. Pero, ku dosis haltu tin mas toksisidat tardá. Ku bragiterapia por duna un dosis haltu riba prostat ku resultado biokímiko igual, òf asta, mihó ku EBRT ku dosis eskalá. Un bentaha di bragiterapia ta ku por redusí volúmen di tratamentu, ku resultado di un dosis abou riba organonan i strukturanan serkano. Den kaso di kanser di prostat ku riesgo intermedio i haltu ta rekomendá agregashon di EBRT. Tin diferente manera pa bragiterapia di prostat. Na Sentro Akadémiko Médiko (AMC) ta skohe pulsed-dose rate (PDR) bragiterapia en relashon ku esaki.

Un di e metanan di e tesis aki ta pa desaroyá un sistema pa tratamentu di kanser di prostat ku PDR bragiterapia kombiná ku EBRT. E di dos meta ta pa investigá posibilidatnan i kondishonan pa e tratamentu aki. E di tres meta ta pa analisá e resultado di e tratamentu.

Den **kapítulo 2** ta deskribí un estudio di planifikashon pa kompará solamente radioterapia ku intensidat modulá (IMRT), ku IMRT i high-dose rate (HDR) bust, i ku IMRT i PDR bust. E estudio aki ta demonstrá ku e EQD₂ minimal riba 90% di e prostat ta igual pa tur modalidat. Pero, 50% di e prostat ta haña 7-13 Gy mas ku bragiterapia, lokual por ta un faktor signifikante pa kontròl lokal. E dosis di rekto i blas ta significativamente mas haltu den e plannan ku solamente IMRT. E dosis di uretra den e plannan di bragiterapia ta mas haltu ku e plannan di solamente IMRT. E dosis di uretra den e IMRT-HDR plan lo ta solamente menor ku e plan di solamente IMRT, si asumí un proposhon α/β di 1.5 Gy pa sélulanan di kanser di prostat. E dosis menor aki na uretra den kaso di e plan di solamente IMRT-HDR ta kousá pa e redukshon di e dosis físiko. Eskalashon di dosis pa tratamentu di kanser di prostat por realisá mas fasil ku bragiterapia kompará ku solamente IMRT. Pesei bragiterapia ta meresé den sierto situashon preferensha pa siguiente eskalahon di dosis.

Den **kapítulo 3** ta hasí un reseña sistemátiko tokante tur estudionan publiká ku ta konserní eskalason di dosis ku EBRT (≥ 75 Gy), EBRT ku HDR bust i EBRT ku implantashon permanente ku simia radioaktivo. A usa kuarenta artíkulo pa e reseña aki. A usa análisis di metaregreshon pa kompará e kurvanan di sobrevivensia. EBRT ku HDR bust a resultá den un mihó sobrevivensia biokímiko kompará ku solamente IMRT (HR 1.40) i tambe mihó ku EBRT ku implantashon permanente (HR 1.37). E sobrevivensia total di EBRT ku HDR ta mihó tambe; HR 1.50 i 2.33 respektivamente. De e reseña sistemátiko aki pa tratamentu di kanser di prostat e kombinashon di EBRT ku HDR bragiterapia ta resultá den un mihó kontròl biokímiko i sobrevivensia total.

Den **kapítulo 4** ta presentá un téknika nobo pa bragiterapia di prostat ku PDR. Ta deskribí un kombinashon di un kateter ku mekanismo pa keda wantá huntu ku un template habrí. Speshal pa e aplikashon aki ta diseñá e téknika. Ta introdusí e kateternan ku e mekanismo pa keda wantá pa prevení verifikashon di e posishon di e kateternan

promé ku kada puls. Bintikuater i 48 ora despues di implantashon e moveshon apsoluto promedio di e kateternan ta 1.0 i 1.2 mm, respektivamente. E moveshon di e kateternan tin poko influensha riba e parametronan di dosisvolumen i nò ta klínikamente importante.

Den **kapítulo 5** ta presentá e promé resultadonan klíniko di un kohòrt di 106 pashènt ku kanser di prostat ku un riesgo intermédio i haltu, tratá den e periodo 2002-2007. E dosis di EBRT ta 46 Gy i den e periodo menshoná ta oumentá e dosis di PDR di 24 bes 1.04 Gy (2.2 ora entre puls) pa 24 bes 1.2 Gy (2.0 ora entre puls). E sobrevivensia biokímiko liber di malesa na 3 i 5 aña ta respektivamente 92.8% i 89.5%. E sobrevivensia total na 3 i 5 aña ta respektivamente 99% i 96%.

E toksisidat grado 2 gastrointestinal (GI) na 3 i 5 aña ta respektivamente 5.3% i 12.0%. No tin toksisidat GI grado 3 of mas opservá. E toksisidat grado 2 òf mas genitourinario (GU) na 3 i 5 aña ta respektivamente 18.7% i 26.9%. E resultadonan tokante kòntrol di tumor i toksisidat tardá pa EBRT ku PDR bragiterapia ta bon i komparabel ku e resultadonan di dosis eskalá ku EBRT i EBRT kombiná ku HDR bragiterapia pa tratamentu di kanser di prostat.

Den **kapítulo 6** ta deskribí un evaluashon adishonal di toksisidat tardá. Ta dokumentá i analisá prospektivamente toksisidat GI, toksisidat GU, disfunshon erektil i International Prostate Symptom Score (IPSS). Ta analisá ku generalized linear models e asosiasion entre tempu i variantenan. No ta haña ningun asosiasion estadística signifikante entre tempu (variante kontinu) i toksisidat GI (OR 0.97), toksisidat GU (OR 0.97), disfunshon erektil (OR 1.06) i IPSS (ko-eficiente di regreshon -0.11). Ademas no ta haña ningun asosiasion estadística signifikante entre e variantenan aki i tempu komo un variante kategorial. No a opservá ningun akumulashon di toksisidat tardá grave den tempu despues ku a trata un grupo di pashènt ku EBRT ku bragiterapia PDR pa kanser di prostat. Un rason por ta ku toksisidat tardá grave ta desaparecé den kurso di tempu.

Den **kapítulo 7** ta investigá e utilisashon di ekografia ku kontraste oumentá (CEUS) den kombinashon ku plannan di tratamentu di bragiterapia. Ku CEUS por identifiká i lokalísá leshonan tumoral mas mihó, ku ekografia konvenshonal. Ta usa e informashon aki pa adaptá plannan di tratamentu di bragiterapia. E 140% dosis referenshal ku ta kubri e lesionan intraprostatal (IL) ta oumentá di promedio 66.0%-67.7% den kaso di e plan original te ku promedio 92.5%-95.7% de kaso di e plan adaptá. E promedio D90 ta oumentá di 1.49-1.57 Gy/puls te ku 1.76-1.81 Gy/puls. E parametronan di dosisvolumen di prostat, rekto i uretra no ta kambia. E kerma total di referensha den airu na 1 m (TRAK) no ta kambia tampoko. Adaptashon di e plannan di tratamentu di bragiterapia ku CEUS ta resultá den mihó kubierto di e ILnan sin oumentá e dosis den e órganonan krítiko.

Den **kapítulo 8** ta deskribí un diskusion general riba e resultadonan di e estudionan huntu ku konsiderashon di otro modalidatnan pa radioterapia i un bista pa desaroyo den futuro.