

Rapport fra ”Symposium on Focal Therapy of Prostate Cancer – a Scandinavian approach” i Ebeltoft 25.-26. september 2008.

Af Overlæge dr.med. Knud Venborg Pedersen,
Urinvejskirurgisk Afdeling,
Århus Universitetshospital, Skejby



I de seneste årtier er patienter i Danmark med lokaliseret prostatakraft blevet tilbudt behandling med det formål bedst muligt at sikre helbredelse.

Behandlingen, radikal prostatektomi eller strålebehandling, har udover den forventede gode effekt også en relativ stor risiko for besværlige bivirkninger som rammer blære- og tarmfunktion samt evnen til rejsning.

For at mindske risikoen for disse bivirkninger er der introduceret flere mindre radikale metoder som for eksempel brachyterapi (radioaktive korn), cryoterapi (frysning) og HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Det er hævdet at sådanne metoder er lige så effektive som de traditionelle behandlingsmetoder. Der savnes dog gode undersøgelser til sammenligning af de forskellige metoder.

Alle de ovenstående metoder har til fælles at der tilstræbes destruktion af *alle* dele af prostata. Årsagen hertil er, at det er almindeligt at kræftceller er spredt i prostatakirtelen, og at nogle er samlet i så små områder, at de ikke kan opdages ved de gængse undersøgelser forud for behandlingen.

I senere år har der været en tendens til at prostatakraften opdages tidligere, hvilket kan betyde at kræften kun findes i et enkelt område eller nogle få områder af prostatakirtelen.

Hvis det er tilfældet, kunne det måske lade sig gøre at behandle en mindre del af prostata for at destruere kræften og derved mindske risikoen for bivirkninger. Ideen med at behandle en mindre del af prostata er op-

stået ved at se på udviklingen af behandlingen af brystkræft, hvor man gennem årene med succes har vist at nogle patienter kan behandles med et mindre operativt indgreb end tidligere.

Kan vi så behandle prostatakraft på en lignende måde med en såkaldt fokal terapi (behandling ”i brændpunktet” – lokal behandling af et bestemt sted eller lille område), og er det lige så effektivt som anden helbredende behandling? Og kan vi opdage de små kræftsvulster som skal behandles, og er der risiko for at vi overser nogle kræftsvulster som derfor ikke bliver behandlet? Spørgsmålet om fokal terapi er således kontroversielt, ikke mindst fordi vi ikke ved om alle små cancersvulster er lige aggressive og derfor kræver behandling uanset størrelse.

Fokal terapi tilbydes allerede nogle steder i USA til udvalgte patienter, fordi behandlingen giver færre bivirkninger. Der savnes dog gode rapporter om effekten af fokal terapi.

Ovennævnte var baggrunden for at indkalde nøglepersoner fra Skandinavien, Europa og USA til at diskutere disse spørgsmål ved et symposium arrangeret af Urinvejskirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby. Mødet fandt sted som internat (deltagere overnatter på mødestedet) i 2 dage i slutningen af september 2008.

I det følgende præsenteres de behandlingsmetoder, som kan tænkes at blive brugt til fokal behandling.

Kryoterapi

Kryoterapi er en behandling hvorved væv fryses ned til minus 40-70 grader Celsius. Nedfrysningen af prostata sker ved placering af frysenåle i kirtlen under vejledning af ultralyd. Der anvendes 14-16 nåle for at fryse hele prostatakirtelen. Hvis kun en del af prostata skal fryses, anvendes færre nåle.

Nedfrysningen sker ved hjælp af gasarten argon som under højt tryk ledes ud gennem disse nåle. Når fryseprocessen skal afbrydes, skiftes der til gasarten helium som også ledes gennem nålene under højt tryk. Herved sker en øjeblikkelig opvarmning.

Udbredelsen af den iskugle som skabes kan meget præcist kontrolleres ved konstant ultralydsovervågning.

Hidtil er metoden blevet anvendt til at behandle *hele*



Kryoterapi

prostatakirtelen, og den litteratur som eksisterer på området er derfor også relateret til dette princip.

Overlæge Peter Nylund fra Vasa i Finland har den største erfaring i Norden. 173 patienter med en gennemsnitsalder på 73 år er behandlet. 110 patienter som før behandlingen havde PSA > 10 ng/ml havde alle efter behandlingen PSA < 0,5 ng/ml. Derimod er resultatet for patienter med PSA > 15 ng/ml ikke godt. Ligeledes er resultatet bedst for patienter med Gleason score på 6 eller derunder. Peter Nylund mener, at de patienter som kan have nytte af kryoterapi skal have en PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7 og højst et T2 klinisk stadium. Alle disse patienter fik behandlet hele prostata, og ingen patienter blev behandlet med fokal terapi.

Professor Tom Polascik fra Duke Universitetet i North Carolina, USA har også lang erfaring blandt andet med at behandle kun den ene halvdel af prostata, såkaldt hemiablation. På Duke Universitetet havde man set tilbage på godt 1000 mikroskopiske præparater (celleprøver) udtaget af de udopererede prostatakirtler fra radikale prostatektomier. I ca. 20 % skulle det være muligt at tilbyde en kryobehandling af kun den ene halvdel af prostata. Professor Polascik mente at fokal kryoterapi kan lade sig gøre som hemiablation. Herved kan en større andel af patienterne bevare den potens, som de havde før behandlingen. Behandlingen tilbydes derfor til patienter med et begrænset antal positive biopsier (biopsier med kræftceller), med lavt PSA og Gleason Score.

Professor Polascik mener at fokal terapi skal ses som et behandlingsalternativ mellem en afventende kontrol af sygdommen og den mere ekstensive radikale terapi som f.eks. radikal prostatektomi. Herved er det muligt at tilbyde en begrænset del af patienterne god kontrol over sygdommen med mulighed for at behandle igen, hvis sygdommen skulle komme tilbage.

Professor Damian Greene fra Newcastle i England diskuterede muligheden for at anvende kryoterapi som lokal terapi til patienter med tilbagefald efter stråleterapi. Han fandt at kryoterapi var ligeværdig med radikal prostatektomi efter strålebehandling med tilbagefald. Risikoen for behandlingsbivirkninger var klart mindre efter kryoterapi end efter operation med fjernelse af prostata i en sådan situation.

Alle tre foredragsholdere var enige om at kryoterapi har en plads som første behandlingsmulighed til en mindre gruppe af patienter med begrænset cancer-vækst. Hvorvidt det er forsvarligt at tilbyde behandlingen som fokal terapi må vises i kontrollerede studier. Som behandling ved tilbagefald efter stråleterapi synes kryoterapi at være et godt alternativ. Kryoterapi tilbydes til egnede patienter ved Urinvejskirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital Skejby.

HIFU

Professor Viktor Berge fra Oslo præsenterede HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) som behandlingsmetode. Ved denne metode anvendes højfrekvent ultralyds evne til at skabe varme. Gennem et kompliceret system er det muligt at koncentrere ultralydsenergien på en sådan måde at varmeeffekten udnyttes inde i prostatakirtlen til at destruere levende væv. Professor



High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Berge er hidtil alene i Norden om at tilbyde denne metode, mens den er udbredt i Tyskland og Frankrig. Metoden har været anvendt både til at behandle patienter som har tilbagefald efter stråleterapi og som primær metode til udvalgte patienter.

Ved HIFU ses mindre risiko for bivirkninger end ved de konventionelle behandlingsmetoder. Inkontinens efter HIFU opstår hos 5-6 %, og potensen kunne bevares hos ca. 60 % af de behandlede.

Publicerede data viser, at patienter med en lavrisikocancer kan forvente en 5 års overlevelse på 84 %. Dog havde mere end halvdelen af patienterne PSA over 2 ng/ml efter behandlingen. Endvidere er det problematisk at den del af prostata som ligger nærmest lukkemusklen ikke kan behandles med HIFU.

Professor Berge konkluderede at HIFU er en ideel metode for behandling af tilbagefald efter strålebehandling også som fokal behandling. Som primærbehandling kan HIFU tilbydes til patienter med begrænset risiko.

Brachyterapi

Professor Stephen Langley from Guildford, England har stor erfaring med brachyterapi til hele prostatakirtlen, mens erfaring med behandling af kun den del af tumor som er synlig på ultralydsscanning endnu ikke er opnået. Professor Langley gennemgik dog i et lysende foredrag mulighederne for at anvende brachyterapi til fokal behandling. Hans konklusion er, at det er muligt med bevaret effektivitet og med færre bivirkninger. Hans bekymring var mest relateret til muligheden for en relevant opfølgning af behandlingsresultatet.

Ekstern stråleterapi

Kan ekstern stråleterapi koncentreres således, at kun er en mindre del af prostata behandles? Dr. Eduardo Fernandez fra Florida fortalte om hvordan moderne udstyr kan anvendes stereotaktisk og dermed også til lokal behandling. Stråledosis er dog stadig det centrale i behandlingen. Der foregår studier i USA og England, hvor man med moderne teknik øger stråledosis per behandlingsdag for at kunne forkorte den tid som strålebehandlingen skal foregå i. Indledende resultater tyder på, at effektiviteten er lige så god som den traditionelle behandlingsmåde og tilsyneladende uden at bivirkningerne øges. Det skal dog påpeges, at resultaterne er foreløbige og derfor endnu ikke kan tænkes anvendt som en standardbehandling.

Vascular targeted photodynamic therapy

Overlæge Göran Ahlgren, Malmø præsenterede et nyt behandlingsprincip, hvor man med lys af en speciel



Jørgen Jørgensen Fotografi ©

Strålekanon til ekstern bestråling

bølgelængde kan destruere væv. Ved at indsprøjte et lysfølsomt kemisk stof, kan efterfølgende belysning skabe en varmeskade som destruerer vævet. I dette specielle tilfælde placeres lyskabler i prostata under vejledning af ultralyd. Problemet med behandlingen er at hele kroppen i dage til flere uger efter behandling er overfølsom for sollys, så patienten skal opholde sig i mørke rum eller dække alle hudområder for at undgå lys. Erfaringen er meget begrænset, og metoden er endnu ikke egnet til standardbehandling. Det er usikkert om metoden er fuldt destruktiv for cancercellen. Der er behov for mere udvikling af dette behandlingsprincip.

Hvori består begrænsningerne ved fokal terapi?

Hvorfor har det været så svært at indføre behandlinger mod prostatacancer som er mindre belastende for patienten? Først og fremmest går cancerbehandling jo ud på at fjerne det syge væv. Vi ved fra mange mikroskopiske undersøgelser af prostata efter radikal prostatektomi, at der meget ofte er mere cancer end først antaget, og at der ofte er små cancerområder som ikke kan identificeres før behandlingen. Det vil derfor være et problem at sikre, at den del af prostata som ikke behandles med fokal terapi er uden cancer.

Biopsier

Prostatacancerdiagnosen bestemmes ved biopsitagning vejledt af ultralyd. Overlæge dr. med. Peter Ottosen fra Århus viste, at biopsier som det udføres i dag er en sik-

ker metode til at stille diagnosen; men hvis der er tale om at lokalisere små kræftknuder, som kan behandles med fokal terapi, så er den gængse biopsimetode ikke tilstrækkelig god.

Det er derfor foreslået at biopsier bør udtages gennem huden bagved pungen under ultralydsvejledning. Da der kræves mange biopsier fra forskellige dele af prostata, skal patienten være helt slap. Derfor kræver denne metode fuld narkose. Kun når man meget præcist kan vise hvilke områder der indeholder cancerceller og hvilke der ikke gør det, kan fokal terapi være en mulighed.

Hvordan kan vi gøre det bedre?

De traditionelle metoder, ultralyd, CT scanning og MR scanning, er ikke gode nok til at vise hvilke områder i selve prostatakirtelen som indeholder cancerceller og hvilke som ikke gør det.

Det er nødvendigt at forfine disse metoder for at opnå en sådan præcision.

Forfatteren til denne artikel diskuterede hvordan det med kombinationen af ultralyd med doppler, elastisk modstand og kontrast er muligt at påvise forskelle mellem cancer og raskt væv. Det seneste er at bearbejde det ultralydsmæssige signal så nøje, at der kan påvises forskelle i det ultralydsmæssige ekko fra cancerceller og raskt væv.

Martin Biermann og Jarle Rørvik fra Bergen viste hvordan CT scanning og MR scanning kan kombineres med en eller anden form for kontrastmiddel for at kunne bruges til vurdering af de indre dele af prostata. Mest lovende er nok MR scanning i kombination med spektrometri – en kombination hvor det magnetiske signal kan vejes og vise forskelle i vævstæthed mellem cancervæv og raskt væv.

Mest lovende virker PET (Positron Emission Tomography) CT scanning at være. Overlæge Kirsten Bouchelouche fra Odense diskuterede metoden og dens begrænsninger. Kombinationen af CT scanninger og PET kan give præcise billeder af udbredningen af kræft. Metodens følsomhed er afhængig af sporstoffet (traceren), som skal søge prostatacancerceller. Hidtil har man mulighed for at anvende Cholin-11 og Fluor-18 som tracere. Ingen af disse to sporstoffer er dog

ideelle for rutinebrug ved prostatacancer, så der arbejdes intensivt for at udvikle den ideelle tracer, som kan bruges til at vise selv små tumorforandringer i selve prostata.

Kontroller

Et andet problem ved lokal terapi er at det er uklart hvordan de efterfølgende kontroller skal udføres. Hvis der efterlades normalt prostatavæv vil der også blive dannet PSA. Det er uklart hvor stor en koncentration af PSA i blodet der kan accepteres som udtryk for en normal produktion efter lokal terapi. Det er også uklart hvilke kriterier der skal gælde for efterfølgende billeddannende undersøgelser (scanninger) for at sikre at der ikke er tilbagefald af sygdommen. Det er således muligt, at det er nødvendigt med gentagne vævsprøver fra prostata for at sikre at behandlingen stadig er effektiv.

Hvornår er så fokal terapi en mulighed?

Symposiet afsluttedes med indlæg fra blandt andet professor Peter Iversen, som diskuterede om fokal terapi er et reelt alternativ til aktiv kontrol med mulighed for senere behandling. Med rette bør man udvise en stor grad af skepsis til behandlingen og reservere muligheden til en mindre andel af de patienter, som har en begrænset lokaliseret prostatacancer.

Professor Tom Polascik var enig i ovennævnte standpunkt og mente at fokal terapi bør være et alternativ i grænselandet mellem radikal prostatektomi/strålebehandling og aktiv kontrol.

Budskabet fra symposiet var, at tendensen går mod at udvikle mindre invasive metoder til behandling af lokaliseret prostatacancer; men ingen af de hidtil kendte metoder bør tilbydes som rutinebehandling ved fokal terapi. Der var også enighed om at alle forsøg med fokal terapi bør ske under strenge videnskabelige krav til protokollering (alle forsøg følger de samme nedskrevne regler).

Symposiet sponsoreredes af flere inklusive PROPA. Det gjorde det muligt at samle engagerede nøglepersoner på området til 2 stimulerende dage i et tidligt dansk efterårsklima.