

Diagnostik og behandling af prostatakraft

Af Peter Iversen, professor, overlæge og Martin Andreas Røder, reservelæge Urologisk afdeling D, Rigshospitalet

Modificeret af redaktionen

Som i mange vestlige lande har prostatakraft også i Danmark overhalet lungekræft som den mest almindelige kræftform hos mænd (undtaget hudkræft). I 2006 blev der i Danmark diagnosticeret 3.080 nye tilfælde. Mens dette repræsenterer en fordobling på 10 år, er dødeligheden nærmest uændret med 1.105 dødsfald i 2005. Selvom øget levetid og ændret alderssammensætning af den mandlige befolkning spiller en vis rolle, er der ingen tvivl om, at den helt dominerende årsag til den voldsomme stigning i nye tilfælde skal findes i en øget opmærksomhed omkring sygdommen og anvendelsen af PSA (prostata specifikt antigen) i tidlig diagnostik.

Prostatakraft har været genstand for en ganske betydelig forskningsindsats de seneste årtier. Nogle vil

mene, at de store gennembrud indtil nu er udeblevet, men der er dog sket væsentlige forbedringer inden for diagnostik, stadietildeling og bedømmelse af prognosen (fremtidsudsigterne), ligesom behandling og håndtering af bivirkninger i de enkelte stadier er optimeret og forbedret.

I det følgende giver vi en kort oversigt over behandlingsmulighederne i de forskellige faser af sygdommen.

Tabel 1. TMN klassifikationen fra 2002 for prostatakraft

T beskriver primærtumor, **N** beskriver status af regionale lymfeknuder og **M** hvorvidt der er fjermetastaser eller ej.

T0		Tumor kan ikke erkendes
T1		Tumor kan ikke føles og kan ikke visualiseres
	T1a	Tumor fundet tilfældigt i $\leq 5\%$ af væv fjernet ved skrælning af prostata (behandling af godartet forstørrelse af prostata)
	T1b	Tumor fundet tilfældigt i $> 5\%$ af væv fjernet ved skrælning af prostata (behandling af godartet forstørrelse af prostata)
	T1c	Tumor fundet ved biopsi pga. forhøjet PSA
T2		Tumor begrænset til selve prostatakirtlen
	T2a	Tumor involverer maksimalt halvdelen af en lap
	T2b	Tumor involverer mere end halvdelen af en lap
	T2c	Tumor involverer begge lapper
T3		Tumor vokser udenfor prostata
	T3a	Tumor vokser udenfor prostata – både ensidigt og dobbeltsidigt
	T3b	Tumor vokser ind i sædblæren – både ensidigt og dobbeltsidigt
T4		Tumor vokser ind i naboorganer/strukturer: Blære, lukkemuskel, endetarm og/eller bækkenvæg
N0		Ingen lymfeknudemetastaser i området
N1		Lymfeknudemetastaser i området
M0		Ingen metastaser udenfor området
M1		Metastaser udenfor området



Peter Iversen (tv) og Martin Andreas Røder

Jørgen Jørgensen Fotografi ©

Lokaliseret prostatakraft – TNM klassifikation: T1-2, N0(x), M0 (se tabel 1)

Selvom både ekstern strålebehandling og brakyterapi (implantation af radioaktive korn i prostata) har været anvendt tidligere i behandlingen af lokaliseret prostatakraft i Danmark, var det først efter introduktionen af radikal prostatektomi (fjernelse af hele prostata med sædblærer) og PSA-drevet diagnostik i sidste halvdel af 90'erne at behandling med henblik på helbredelse af lokaliseret prostatakraft tog fart. Prostatatektomi tilbydes aktuelt på flere urologiske afdelinger, og i 2009 forventes udført tæt på 1.000 operationer.

Omtrent det samme antal eksterne strålebehandlinger forventes gennemført for lokaliseret/lokal avanceret prostatakraft. Brakyterapi og kryobehandling (frysebehandling) tilbydes et mindre antal patienter.

Prostatektomi kan på udvalgte patienter udføres nervebesparende. Indgrebet kan udføres som kikkertoperation, og flere afdelinger råder nu over en operationsrobot, hvor operatøren fra en konsol via 3D billedmonitorering kontrollerer op til fire robotarme, der styrer de indførte instrumenter. Teknikken repræsenterer en

yderligere udvikling og raffinering af kikkerteknikken. Den dyre teknologi fascinerer, men om den resulterer i færre tilfælde, hvor sygdommen vender tilbage, og mindre sygelighed, herunder specielt utæthed og nedsat rejsningsevne, end den åbne kirurgi savnes der endnu konkrete beviser for. Afhængigt af hvilke patienter der udvælges vil en betydelig del af opererede patienter igen opleve måleligt og stigende PSA, der enten kan skyldes lokal genvækst af tumorceller eller små metastaser. Strålebehandling er effektiv hos den førstnævnte gruppe, mens behandlingen hos sidstnævnte primært er hormonbehandling. Det bedste tidspunkt for start af behandling hos begge patientkategorier er ikke klart defineret.

Ikke alle patienter med lokaliseret prostatakraft behøver behandling. Canceren vokser langsomt, og mange patienter vil aldrig opleve prostatakraft relateret sygdom eller dødelighed, før de rammes af konkurrerende dødelighed. Der skelnes i dag mellem to forskellige observationsstrategier – (de engelske betegnelser synes at have bidt sig fast og må nok accepteres):

- 1) **Watchful waiting** (afventende observation) – hvor forsøg på helbredende behandling ikke overvejes. Patienten observeres, og ved forværring eller ved stejl PSA stigning påbegyndes hormonbehandling. Denne strategi anvendes typisk hos patienter > 70 år, der ikke skønnes at være kandidater til helbredende behandling (patienten lider af andre sygdomme i betydelig grad, < 10 års forventet restlevetid).
- 2) **Active surveillance** (aktiv overvågning) – hvor helbredende behandling stadig er en mulighed, når/hvis kræften viser tegn på hastig forværring vurderet ved PSA, vævsprøver og T-kategori (se nedenfor). Denne strategi kan anvendes hos mænd > 65 år med lav-risiko svulster (se nedenfor), hvor kræftens udvikling vurderes så langsom, at helbredende behandling formentlig ikke behøves.

Gleason har udviklet et graderingsystem baseret på vævsprøver (biopsier), som bygger på kirtelstrukturernes vækstmønstre vurderet ved lav forstørrelse. Den såkaldte Gleason score går fra 2-10 og har vist sig at have stor værdi til bedømmelse af prognosen. Baseret på kombinationer af Gleason score, PSA og T-kategori ved diagnose har d'Amico undersøgt risiko for forværring og opdelt patienter med lokaliseret prostatakraft i 3 risiko grupper (tabel 2). Selvom opdeling af patienter i risikogrupper kan forbedres med tilføjelse af yderligere faktorer såsom antal positive biopsier mm. har denne simple opdeling stor praktisk anvendelse og bruges i valg af behandlingsstrategi – f. eks. active surveillance eller helbredende behandling, og nervebesparende eller ikke-nervebesparende kirurgi. Ved anvendelse af ekstern strålebehandling afgør patientens risiko, hvorvidt samtidig hormonbehandling skal anvendes og i givet fald hvor længe.

Tabel 2. Risikogruppering af patienter med lokaliseret prostatakraft som beskrevet af d'Amico

Lav risiko:	T1c – T2a og PSA \leq 10 μ /l og Gleason score \leq 6
Intermediær risiko:	T2b eller 10 μ g/l < PSA \leq 20 μ g/l eller Gleason score 7
Høj risiko:	> T2c eller PSA > 20 μ g/l eller Gleason score \geq 8

Den store interesse og entusiasme, der aktuelt omgiver behandling med henblik på helbredelse, har medført en stærkt øget anvendelse af PSA i tidlig diagnostik med et stejlt stigende antal nye tilfælde som resultat. En meget stor andel af de ”nytilkomne” prostatakraft

tilfælde er lav-risiko lokaliserede svulster. Da det for den enkelte patient er vanskeligt med tilstrækkelig sikkerhed at udtale sig om prognosen, er en vis over-diagnostik og over-behandling uundgåelig. Herved forstås diagnostik, respektive behandling, af tilfælde, der hvis de var forblevet ikke-diagnosticerede aldrig ville forårsage sygdom endside dødelighed.

Resultaterne af et nyligt publiceret europæisk screeningsstudie illustrerer disse bekymringer. Ca. 160.000 55-69 årige mænd blev tilfældigt udvalgt til to grupper, den ene med PSA baseret screening, den anden uden screening. Efter knap 9 år var risiko for prostatakraft død i screeningsgruppen reduceret med 20 %, men for hver mand ”reddet” fra prostatakraft død, blev 1.410 screenet og 48 behandlet. Om end den efterfølgende internationale diskussion viser, at disse resultater af nogle opfattes som en støtte for PSA baseret screening, gør den massive over-behandling, at der ikke synes at være grund til at ændre den danske beslutning om ikke at anbefale PSA-screening af den mandlige befolkning. PSA bør fortsat kun anvendes, hvor symptomer eller fund gør prostatakraft til en diagnostisk mulighed. En undtagelse er massiv familiær arvelig disposition med 2 eller flere nære slægtninge med prostatakraft. Hos sådanne mænd anbefales årlig PSA.

Lokal avanceret prostatakraft - TNM klassifikation: T3-4, N0(x), M0 (se tabel 1)

Den oprindelige svulst vokser udenfor prostatakirtlen og viser dermed en vis aggressivitet, men har endnu ikke metastaseret. Efter flere store og godt designede randomiserede undersøgelser er der international enighed om, at den optimale behandling er ekstern strålebehandling kombineret med tre måneders hormonbehandling (administreret **før** strålebehandling) og fortsat under strålebehandlingen og derefter som 2-3 års behandling. De fleste studier har som hormonkomponent anvendt LHRH (Luteinizing-Hormone Releasing Hormone agonist også benævnt Gonadotropin-

Releasing Hormone analoger (GnRH)), agonister, som derfor aktuelt betegnes som standardbehandling. Anti-androgenet (stof som reducerer mandlige kønshormoner) *bicalutamid* som eneste behandling synes dog i ét studie at have tilsvarende effekt med en mere favora-

bel bivirkningsprofil, men et direkte sammenlignende studie mangler.

Hos alderssvækkede eller patienter ramt af komplicerede sygelighed kan strålebehandling dog undlades og hormonbehandling benyttes alene.

Prostatakræft med regionære lymfeknudemetastaser, men uden fjernmetastaser - TMN klassifikation: N1, M0 (se tabel 1)

Disse patienter har en gennemsnitsoverlevelse på 6-8 år. Tidlig hormonbehandling er forbundet med en overlevelsesgevinst sammenlignet med sen behandling påbegyndt ved metastaser udenfor lokalkområdet. Præcist hvor tidligt er dog ikke klart. Kan man f.eks. afvente PSA stigning inden behandling iværksættes efter kirurgisk bekræftelse af spredning til lymfeknuder? Den anvendte hormonbehandling er den samme som anvendes ved prostatakræft med spredning udenfor lokalområdet, omend mindre bivirkningsfyldt behandling med bicalutamid hos N+ patienter med en begrænset mængde kræftvæv synes ligeværdig med kastrationsbaseret behandling (fjernelse af begge testikler eller behandling med LHRH agonist).

Hvorvidt prostatektomi med udvidet fjernelse af lymfeknuder eller strålebehandling i et større område har en plads i behandlingen af disse patienter diskuteres. Sikkert er, at nye behandlingsformer gør kombinerede behandlingsstrategier mere interessante. Korrekt udførte studier savnes dog.

Prostatakræft med fjernmetastaser – TNM klassifikation: M1 (se tabel 1)

Den metastaserende prostatakræft domineres af knoglemetastaser, typisk i bækken, lænderygsøjlen og ribben. Behandlingen er umiddelbar hormonbehandling hvad enten patienten har symptomer eller ej. Tidlig behandling har vist sig at reducere risikoen for de frygtede resultater af metastatisk sygdom, rygmarvskompression og knoglebrud.

Standardbehandling er en *kastrationsbaseret* hormonbehandling enten i form af fjernelse af begge testikler eller anvendelse af en LHRH, som findes i injektionsdepotpræparater til anvendelse med 1, 3 og 6 måneders mellemrum (12 måneders depot bliver tilgængeligt i Danmark i 2009). Flere LHRH agonister anvendes i Danmark, og der synes ikke at være bevis på kvalitative forskelle. Ved start af LHRH agonist behandling ses, i begyndelsen, en stimulering af testosteron produktionen, som kan give anledning til et såkaldt *flare* af ugers varighed, hvor symptomer på prostatakræft forværres. Dette kan helt undgås ved anvendelse af en LHRH antagonist, som umiddelbart fører til kastrati-

onsniveau af testosteron i serum. Det er derfor af stor interesse, at en LHRH antagonist, degarelix (Firmagon), nyligt er godkendt til behandling af fremskreden og metastatisk prostatakræft.

Antiandrogener, som ikke har andre effekter end en blokade af modtagesystemet for mandlige kønshormoner, kan anvendes alene og er bedst undersøgt med bicalutamid i doseringen 150 mg dagligt. Denne behandling synes ligeværdig med kastrationsbaseret behandling hos patienter med en begrænset mængde kræftvæv – som ved lokal avanceret/lymfeknude-positiv prostatakræft eller ved M1 sygdom med få metastaser.

Hormonbehandling har en overbevisende effekt, både symptomatisk og objektivt. Anvendes behandlingen optimalt, er den forbundet med forlænget overlevelse. Effekten er dog tidsbegrænset, og ny forværring indtræder typisk efter 18-24 måneder. Hvis sygdommen forværres (stigende PSA, tumørvækst, forværring af symptomer) trods indhold af mandligt kønshormon (testosteron) i kastrationsniveau (<1.7 mmol/l), taler man om *kastrationsresistent* prostatakræft. Ofte vil sygdommen dog vise forbedring med andre former for hormonbehandling (antiandrogener, østrogen (kvindeligt kønshormon) og ketoconazol), og når disse behandlinger heller ikke har effekt benævnes sygdommen *hormonrefraktær*. Prognosen for disse patienter er alvorlig. Tidligere var behandlingen i denne fase centreret omkring symptomlindring, men kemoterapi med docetaxel hver 3. uge (kombineret med binyrebarkhormon) er vist at have en livsforlængende effekt. De nyeste generationer af bisfosfonater har vist sig at kunne reducere hyppigheden af komplikationer forårsaget af knoglemetastaser (rygmarvskompression, knoglebrud) med op til 25 % hos patienter med knoglemetastaser og kastrationsresistent prostatakræft. Zoledronsyre (4 mg som intravenøst drop) hver 4. uge anvendes. Det undersøges aktuelt i et stort europæisk studie, hvorvidt zoledronsyre kan reducere forekomsten af knoglemetastaser.

Den medicinske behandling er vist samlet i tabel 3.

Nye behandlingsformer er under klinisk afprøvning. Typisk inkluderer sådanne undersøgelser kastrationsresistente eller hormonrefraktære patienter, som endnu ikke er kommet i kemoterapi. Det gælder således flere fase 3 undersøgelser, som har betydelig bevågenhed. Abiraterone hæmmer fremstillingen af mandlige kønshormoner overalt i organismen (testikler, binyrer, kræftvæv), og hvis præparatet, som tages som tabletter, lever op til forventningerne, kan det blive et vigtigt element i fremtidens hormonbehandling af prostatakræft.

I tre fase 3 studier undersøges en ny endothelinreceptor-antagonist (ZD4054) efter lovende fase 2 resultater. Det samme gælder den knoglesøgende isotop Radium 223, ligesom terapeutiske vacciner rettet mod prostata-specifikke antigener er under afprøvning i patienter.

Tabel 3. Medicinsk behandling af prostatacancer med fjerne metastaser

	Indhold	Firmanavn	Type	Tid
LHRH agonister med primær stimulation efterfulgt af suppression	goserelin	Zoladex	implantat	hver 3 md.
	leuprorelin	Procren Depot Eligard	injektion	hver md. eller 3. md.
LHRH antagonist	degarelix	Firmagon	injektion	hver md.
Antiandrogen	bicalutamid	Casodex	tabl.	dgl.
	cyproteronacetat	Androcur	tabl/inj.	dgl/2 x md.
	flutamid	Fluprosin, Profamid	tabl.	dgl.
Hæmning af steroidsyntesen	ketokonazol	Nizoral	tabl.	dgl.
Østrogen	polyestradiolphosphat	Estradurin	injektion	hver md.
Cytostatikum	docetaxel	Taxotere	injektion	
Bisfosfonat	zoledronsyre	Zometa	Injektion	hver md.
Binyrebarkhormon	prednisolon		tabl.	dgl.

Denne artikel har i sin oprindelige form været publiceret i Rationel Farmakoterapi