

Effekt
Bivirkninger × *pris* = *Rationel Farmakoterapi*

Nr. 9 • September 2009

Diagnostik og behandling af prostatacancer

Af Peter Iversen og Martin Andreas Rød*

Som i mange vestlige lande har prostatacancer (PCa) også i Danmark (DK) overhalet lungecancer som den mest almindelige cancer hos mænd (undtaget hudcancer). I 2006 blev der i DK diagnosticeret 3.080 nye tilfælde. Mens dette repræsenterer en fordobling på 10 år, er mortaliteten 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 incidensstigning skal findes i en øget opmærksomhed omkring sygdommen og anvendelsen af prostataspecifikt antigen (PSA) i tidlig diagnostik.

PCa 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, stadiemdeling og prognostisering, 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.

Lokaliseret PCa

TNM-klassifikation: T1-2, N0(x), M0 (se Tabel 1).

Selvom både ekstern strålebehandling og brakyterapi (implantation af radioaktive korn i prostata, typisk transperinealt under ultralydvejledning) har været anvendt tidligere i behandlingen af lokaliseret PCa i DK, var det først efter introduktionen af radikal prostatektomi (RP) og PSA-drevet diagnostik i sidste halvdel af 90'erne, at intenderet kurativ behandling af lokaliseret PCa tog fart. RP 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 PCA. Brakyterapi og kryobehandling tilbydes et mindre antal patienter.

RP kan på selekterede patienter udføres uni- eller bilateralt nervebesparende, hvor nervi erigentes forsøges skånet på den ene eller begge sider af prostata. Indgrebet kan udføres laparoskopisk, og flere afdelinger råder nu over en operationsrobot, hvor operatøren fra en konsol via 3D billedmonitorering kontrollerer op til fire robotarme, der styrer de laparoskopiske instrumenter. Teknikken repræsente-

rer en yderligere udvikling og raffinering af den laparoskopiske teknik. Den dyre teknologi fascinerer, men om den resulterer i færre recidiver og mindre morbiditet, herunder specielt inkontinens og erektil dysfunktion, end den åbne kirurgi, savner endnu solid evidens. Afhængigt af patientseleksion vil en betydelig del af de opererede patienter igen opleve måleligt og stigende PSA, der enten kan skyldes lokalt tumorrecidiv eller mikrometastaser. Strålebehandling er effektiv hos den førstnævnte gruppe, mens behandlingen hos sidstnævnte primært er endokrin behandling. Det optimale tidspunkt for initiering af behandling hos begge patientkategorier er ikke klart defineret.

Ikke alle patienter med lokaliseret PCa behøver behandling. Canceren vokser langsomt, og mange patienter vil aldrig opleve PCa-relateret morbiditet/mortalitet, før de rammes af konkurrerende mortalitet.

Der skelnes i dag mellem to forskellige observationsstrategier – (de engelske betegnelser synes at have bidt sig fast og må nok accepteres):

1. *Watchful waiting* – hvor forsøg på kurativ behandling ikke overvejes. Patienten observeres, og ved progression – typisk symptomatisk/metastatisk eller ved stejl PSA –

* Urologisk afdeling D, Rigshospitalet

Tabel 1. TMN-klassifikationen fra 2002 for prostatacancer.

T beskriver primærtumor, **N** beskriver status af regionære lymfeknuder, og **M** hvorvidt der er fjerne metastaser eller ej. Suffixet **X** anvendes, hvor en kategori ikke er undersøgt.

T0	Tumor kan ikke erkendes
T1	Tumor er ikke palpabel og kan ikke visualiseres
T1a	Tumor fundet tilfældigt i < 5 % af væv fjernet ved resektion af prostata
T1b	Tumor fundet tilfældigt i > 5 % af væv fjernet ved resektion af prostata
T1c	Tumor fundet ved biopsi pga. forhøjet PSA
T2	Tumor begrænset til selve prostata
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 ekstraprostatisk
T3a	Tumor vokser ekstraprostatisk – både uni- og bilateralt
T3b	Tumor vokser ind i vesikula seminalis – uni- eller bilateralt
T4	Tumor vokser ind i naboorgane/strukturer: Blære, sfinkter, rektum, levatorerne og/eller bækkenvæg
N0	Ingen regionære lymfeknudemetastaser
N1	Regionære lymfeknudemetastaser
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

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

Lav risiko:	T1c - T2a og PSA ≤ 10 µg/l og Gleason-score ≤ 6
Intermediær risiko:	T2b eller 10 µg/l < PSA < 20 µg/l eller Gleason-score 7
Høj risiko:	> T2c eller PSA > 20 µg/l eller Gleason-score ≥ 8

stigning – påbegyndes endokrin behandling. Denne strategi anvendes typisk hos patienter > 70 år, der ikke skønnes at være kandidater til kurativ behandling (betydelig ko-morbiditet, < 10 års forventet restlevetid).

2. *Active surveillance* – hvor kurativ behandling stadig er en mulighed, når/hvis canceren viser tegn på hastig progression vurderet ved PSA, histologi og T-kategori. Denne strategi kan anvendes hos mænd > 65 år med lav-risiko tumorer (se nedenfor), hvor cance-

rens progression vurderes så langsom, at kurativ behandling formentlig ikke behøves.

Gleason har udviklet et histologisk graderingssystem, der ikke omfatter cytologiske kriterier, men alene bygger på glandelstrukturernes vækst-mønstre vurderet ved lav forstørrelse. Den såkaldte Gleason-score går fra 2-10 og har vist sig at have stor prognostisk værdi med score 10 repræsenterende den lavt differentierede og ofte anaplastiske tumor. Baseret på kombinationer af Gleason-score, PSA

og T-kategori ved diagnose har d'Amico undersøgt risiko for progression og opdelt patienter med lokaliseret PCa i 3 risikogrupper (Tabel 2). Selvom risiko-stratificeringen kan optimeres med tilføjelse af yderligere parametre som antal positive biopsier, dominerende og sekundær Gleason-score etc, har denne simple opdeling stor praktisk anvendelse og bruges i valg af behandlingsstrategi – fx active surveillance *versus* kurativ behandling, og nervebesparende *versus* ikke-nervebesparende kirurgi. Ved anvendelse af ekstern strålebehandling afgør patientens risiko, hvorvidt samtidig endokrin behandling skal anvendes og i givet fald hvor længe.

Den store interesse og entusiasme, der aktuelt omgiver intenderet kurativ behandling, har medført en stærkt øget anvendelse af PSA i tidlig diagnostik med en stejlt stigende incidens som resultat. En meget stor andel af de »nytilkomne« PCa-tilfælde er lavrisiko lokaliserede tumorer. Da det for den enkelte patient er vanskeligt med tilstrækkelig sikkerhed at udtale sig om prognosen, er en vis overdiagnostik og overbehandling uundgåelig. Herved forstås diagnostik, respektive behandling, af tumorer, der forblevet ikke-diagnosticerede aldrig ville forårsage morbiditet endelige mortalitet.

Resultaterne af et nyligt publiceret europæisk screeningsstudie illustrerer disse bekymringer. Ca. 160.000 55-69-årige mænd blev randomiseret mellem PSA-baseret screening og kontrol. Efter knap 9 år var risiko for PCa-død i screeningsgruppen reduceret med 20 %, men for hver mand »reddet« fra PCa-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 overbehandling, at der ikke synes at være grund til at ændre den danske beslutning om ikke at rekommandere PSA-screening af den mandlige befolkning. PSA bør fortsat kun anvendes, hvor symptomer eller fund gør

PCa til en diagnostisk mulighed. En undtagelse er massiv familiær disposition med 2 eller flere nære slægtninge med PCa. Hos sådanne mænd anbefales årlig PSA.

Lokal avanceret PCa

TNM-klassifikation: T3-4, N0(x), M0 (se Tabel 1).

Primærtumor vokser ekstraprostatisk og demonstrerer dermed et aggressivt potentiale, men har endnu ikke metastaseret. Efter flere store og godt designede randomiserede undersøgelser er der international konsensus om, at den optimale behandling er ekstern strålebehandling kombineret med tre måneders neoadjuvant (administreret før strålebehandling) endokrin behandling fortsat under strålebehandlingen og derefter som 2-3 års adjuverende behandling. De fleste studier har som endokrin komponent anvendt LHRH- (luteinizing hormone-releasing hormone, også benævnt Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)) agonister, som derfor aktuelt betegnes som standardbehandling. Antiandrogenet bicalutamid i monoterapi synes dog i ét studie at have tilsvarende effekt med en mere favorabel bivirkningsprofil, men et direkte sammenlignende studie mangler.

Hos alderssvækkede eller patienter

ramt af komplicerende ko-morbiditet kan strålebehandling dog undlades og endokrin behandling benyttes alene.

PCa med regionære lymfeknudemetastaser, men uden fjernmetastaser

TNM-klassifikation: N1,M0 (se Tabel 1)

Disse patienter har en gennemsnitsoverlevelse på 6-8 år. Tidlig endokrin behandling er forbundet med en overlevelsesgevinst sammenlignet med sen behandling påbegyndt ved metastatisk progression. Præcist hvor tidligt er dog ikke klart. Kan man fx afvente PSA-stigning, inden behandling iværksættes efter kirurgisk verifikation af lymfogen spredning? Den anvendte endokrine behandling er den samme, som anvendes ved fjernmetastaserende PCa, om end mindre bivirkningsfyldt antiandrogenmonoterapi med bicalutamid 150 mg hos N+ patienter med en begrænset tumorbyrde synes ligeværdig med kastrationsbaseret behandling (bilateral orkiektomi eller LHRH-agonist).

Hvorvidt RP med udvidet lymfadenektomi eller strålebehandling med større felt har en plads i behandlingen af disse patienter diskuteres. Sikkert er, at nye behandlingsformer gør multimodale terapeutiske strategier mere

interessante. Randomiserede studier savnes dog.

PCa med fjernmetastaser

TNM-klassifikation: M1 (se Tabel 1)

Den metastaserende PCa domineres af knoglemetastaser, typisk i bækken, columna lumbalis og ribben. Behandlingen er umiddelbar endokrin behandling, hvad enten patienten har symptomer eller ej. Tidlig behandling er vist at reducere risikoen for de frygtede komplicerende manifestationer af metastatisk sygdom, medullær kompression og patologiske frakturer.

Standardbehandling er en kastrationsbaseret endokrin terapi enten i form af bilateral orkiektomi eller anvendelse af en LHRH-agonist, som findes i injektions-depotpræparater til anvendelse med 1, 3 og 6 måneders mellemrum (12 måneders depot bliver tilgængeligt i DK i 2009). Flere LHRH-agonister anvendes i DK, og der synes ikke at være evidens for kvalitative forskelle. Ved start af LHRH-agonistbehandling ses en initial stimulering af testosteronproduktionen, som kan give anledning til et såkaldt *flare* af ugers varighed, hvor symptomer og objektive manifestationer af PCa forværres. Dette kan helt undgås ved anvendelse af en LHRH-antagonist, som umiddelbart fører til kastrationsniveau af testosteron i serum. Det er

Tabel 3. Medicinsk behandling af prostatacancer med fjernmetastaser.

Virkningsmekanisme	Indholdsstof	Præparat	Lægemiddelform	Doseringshyppighed
LHRH-agonister med primær stimulation efterfulgt af suppression	buserelin	Suprefact	implantat	hver 3. måned
	goserelin	Zoladex	implantat	hver måned
	leuprorelin	Procren, Depot, Eligard	injektion	hver måned
	triptorelin	Decapeptyl, Depot Pamorelin, Salvacyl	injektion	hver måned
LHRH-antagonist	degarelix	Firmagon	injektion	hver 3. måned
Antiandrogen	bicalutamid	Casodex, Nycolutamid	tabl.	dgl.
	cyproteronacetat	Androcur	tabl./inj.	dgl./2x månedligt
	flutamid	Fluprostin, Profamid	tabl.	dgl.
Hæmning af steroidsyntesen	ketoconazol	Nizoral		
Østrogen				

derfor af stor interesse, at en LHRH-antagonist, degarelix (Firmagon) for nyligt er godkendt til behandling af avanceret og metastatisk prostata-cancer.

Non-steroide antiandrogener uden andre endokrine effekter end kompetitiv blokade af androgenreceptorerne kan anvendes i monoterapi og er bedst undersøgt med antiandrogenet bicalutamid i doseringen 150 mg dagligt. Denne behandling synes ligeværdig med kastrationsbaseret behandling hos patienter med begrænset tumorbyrde – som ved lokal avanceret/lymfeknude-positiv PCa eller ved M1 sygdom med få metastaser.

Endokrin behandling har en overbevisende effekt både symptomatisk og objektivt. Anvendes behandlingen optimalt, er den forbundet med forlænget overlevelse. Effekten er dog tidsbegrænset, og ny progression indtræder typisk efter 18-24 måneder. Progredierer sygdommen (stigende PSA, tumorvækst, forværring af symptomer) trods serum-testosteron i kastrationsniveau (<1,7 nmol/l), taler man om *kastrationsresistent* PCa. Ofte vil canceren dog respondere på andre former for endokrin manipula-

tion (antiandrogener, østrogen, steroidsyntesehæmmeren 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 prednisolon) er vist at have en beskedent livsforlængende effekt.

De nyeste generationer af bisfosfonater har vist sig at kunne reducere incidensen af komplikationer forårsaget af ossøs metastasering (spinal kompression, patologisk fraktur) med op til 25 % hos patienter med knoglemetastaserende kastrationsresistent PCa. Zoledronsyre 4 mg som i.v. infusion hver 4. uge anvendes. Det undersøges aktuelt i et stor europæisk studie, hvorvidt zoledronsyre kan reducere forekomsten af knoglemetastasering.

Den medicinske behandling er summeret i Tabel 3.

Nye behandlingsformer er under klinisk afprøvning. Typisk inkluderer sådanne undersøgelser kastrationsresistente eller hormonrefraktære pa-



tienter, som endnu ikke er kommet i kemoterapi. Det gælder således flere fase 3 undersøgelser, som har betydelig bevågenhed. Abiraterone hæmmer androgensyntesen overalt i organismen (testes, binyrer, tumorvæv), og hvis præparatet, som tages som tabletter, lever op til forventningerne, kan det blive et vigtigt element i fremtidens endokrine behandling af PCa. I tre fase 3 studier undersøges en ny endotelinreceptor-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.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Ucyku ilaci anksiyete giderici ilaclari birakma

Overskriften betyder ophør med sove-midler og angstdæmpende midler på tyrkisk, og det er netop IRF's sidste nye indsats i forbindelse med at inspirere læger og patienter til at komme ud af afhængighed af sovemedicin og angstdæmpende medicin eller til at forhindre, at en afhængighed opstår.

Brochuren, som blev udformet i efteråret 2008 i forbindelse med IRF's indsats mod overforbrug af benzodiazepiner, er nu blevet oversat til tyrkisk og arabisk. Brochurerne kan bestilles hos IRF på irf@dkma.dk.

