

Diagnose, udredning og opfølgning af patienter med prostatacancer

Overlæge Morten Jønler & overlæge Knud Venborg Pedersen

Regionshospitalet Viborg, Organkirurgisk Afdeling,
Urologisk Afsnit, og
Århus Universitetshospital, Skejby, Urinvejskirurgisk Afdeling K

Motiverne til at udrede for en mulig prostatacancer (PC) er mangfoldige. Mange mænd søger læge med lokale symptomer som f.eks. vandladningssymptomer (*lower urinary tract symptoms* (LUTS)). Andre har fået påvist en forhøjet prostatespecifikt antigen (PSA)-værdi i forbindelse med »helbredsundersøgelser« eller i forbindelse med udredning af anden sygdom. Det er fortsat ikke ualmindeligt, at patienter henvises med tegn på dissemineret sygdom (knoglesmerter fra metastaser, uræmi og hydronefrose, træthed, væggtab osv.) eller at der »tilfældigt« findes adenokarcinom i et TURP-resektat (transuretral resektion af prostata). Familiær disposition for PC er en stigende årsag til ønske om vurdering eller udredning for PC (Tabel 1).

De etablerede diagnostiske modaliteter er digital rektaleksploration (DRE), PSA og transrektal ultralydskanning (TRUS) af prostata med biopsier.

Udredning og diagnostik bør altid individualiseres, og intensiteten bør indrettes efter patientens samlede situation (alder, komorbiditet osv.) og det terapeutiske mål [1].

Diagnose

Digital rektaleksploration

Da den overvejende del af PC er beliggende perifert i prostata, er det muligt at erkende den ved palpation (DRE). Undersøgelsen er enkel at udføre, og det klassiske fund ved PC er en hård, uregelmæssig og dårligt afgrænset kirtel. Den positive prædiktive værdi (PPV) ved DRE er relativt lav, dog afhængig af tumorstadiet og PSA-værdi. Ved et objektive DRE-fund, der tyder på PC, og en PSA-værdi på 4-10 ng/ml, vil ca. 40% have PC, og er PSA > 10 vil man hos ca. 70% kunne verificere PC ved en efterfølgende biopsi [2]. Men trods den lave PPV er der fundet PC alene ved DRE. Undersøgelsen bør derfor udføres hos alle patienter, hvor PC er en diagnostisk mulighed.

Prostatespecifikt antigen er et proteolytisk og organspecifikt enzym, som produceres af epitelcellerne i prostata. PSA's væsentligste begrænsning er den manglende tumorspecificitet, dvs. at forhøjet PSA ikke er ensbetydende med PC. Benigne årsager til PSA-forhøjelse er mangfoldige (Tabel 2) og bør erindres, når man diagnosticerer patienter med forhøjet PSA, men benign årsag kan først godtgøres efter udelukkelse af

PC. For praktiske formål kan PSA < 4 ng/ml betragtes som normal. Men PC forekommer også ved lavere PSA-værdier, så grænseværdien på 4 ng/ml skal betragtes som relativ og sættes i relation til patientens øvrige helhed – alder, komorbiditet osv. Hos mænd, hvor rektaleksplorationen viser normale forhold, vil 25% have cancer i intervallet 4,1-10 ng/ml. Ved PSA > 10 ng/ml vil mindst 50% have cancer [3].

Transrektal ultralydskanning af prostata

TRUS er den anbefalede diagnostiske modalitet ved udredning af en potentiel prostatacancer. TRUS har to hovedfor-

Tabel 1. Symptomer og fund ved prostatacancer.

Stadie, fund ved digital rektaleksploration eller prostatespecifikt antigen	Symptomer, årsager eller fund
Lokaliserede prostatacancer	Oftest asymptomatisk Vandladningssymptomer (<i>lower urinary tract symptoms</i>) Hæmaturi Hæmospermi Nedsat eller manglende ejakulat Transuretral resektion af prostata-spåner med cancer
Lokalt avanceret prostatacancer	Smerter Impotens Hydronefrose evt. uræmi Lymfødem
Avanceret prostatacancer	Knoglesmerter Anæmi Træthed Vægttab
Forhøjet prostatespecifikt antigen	Udredning af vandladningssymptomer Helbredsundersøgelse Familiær disposition Opportunistisk screening
Fund ved digital rektaleksploration	Uregelmæssig form Fasthed Vingedannelse

Tabel 2. Benigne årsager til forhøjelse af prostatespecifikt antigen.

- Benign prostatahyperplasi
- Akut urinretention
- Stor mængde residualurin
- Instrumentering i urinvejene
- Transrektal ultralydskanning
- Cystitis
- Alder
- Prostatamassage
- Prostatitis
 - akut
 - kronisk

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mål: at lokalisere de prostataområder, der er suspekte for prostatacancer, og at sikre at der kan udhentes væv med størst mulig præcision og systematik. Traditionelt tages der 6-10 biopsier fra posterolateralzonen i prostata. Ved PSA > 10 ng/ml og et palpabelt fund ved DRE er det i reglen tilstrækkeligt med færre biopsier. Ca. 90% af alle PC findes ved det første sæt prostatabiopsier. Ved benigne biopsifund og vedvarende mistanke om PC (suspekt DRE, forhøjet PSA og fund ved tidligere TRUS) kan man foretage fornyet TRUS med et nyt sæt biopsier. Hos sådanne patienter diagnosticeres op til 35% med PC [2].

TRUS foregår oftest ambulant under antibiotikadække med eller uden lokalanæstesi og varer ca. ti minutter. Ud over

lokal smerte og ubehag må patienten påregne en forbigående mindre rektal blødning og varierende grader af hæmaturi og hæmospermi. Blødningen resulterer dog sjældent i indlæggelse og behov for transfusion. Som en anden bivirkning oplever nogle patienter en kortere febril periode.

Udredning

Den videre udredning af patientens PC bør også altid individualiseres og indrettes efter patientens samlede situation (dvs. alder, komorbiditet osv.) og det samlede terapeutiske mål. Udredningen hos den enkelte patient går således ud på at klassificere patientens tumorstadiet (T-stadie) og vurdere risikoen for lymfeknudemetastaser (N-stadie) og fjernmetastaser (M-stadie).

Tumorstadiet

Tumorstadiet beskrives ved den lokale udredning af tumoren. Det er af afgørende betydning at kende tumorstadiet, idet man ved formodet lokaliserede tumorer og enkelte lokalt avancerede tumorer kan tilbyde kurativt intenderet behandling. Tumor stadiet kan bedst bedømmes ved DRE og TRUS (se ovenstående). Supplerende undersøgelser med computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning giver ikke yderligere information og anbefales ikke [2].

Lymfeknudestadiet

Lymfeknudestadiet er af klinisk interesse, hvis man påtænker kurativt intenderet behandling. Patienter, som gennemgår radikal prostatektomi, får ofte i forbindelse med indgrebet foretaget kirurgisk lymfadenektomi i forbindelse med selve indgrebet. Ved påviste lymfeknudemetastaser er det regelen at afbryde det planlagte indgreb. Påtænkes kurativt intenderet strålebehandling, vil der hos højrisiko patienter (høj PSA, høj Gleason-score i biopsi og/eller T3-tumor) være indikation for lymfeknude-staging. Den diagnostiske sikkerhed for CT, MR- og ultralydskanning til påvisning af lymfeknudemetastaser er med den nuværende teknik for lav til, at metoderne kan anbefales som rutine [1, 2]. Hvis der alligevel er mistanke ved et fund af forstørrede lymfeknuder, kan metoderne kompletteres med finnålsaspiration til cytologisk diagnose. Positron-emissionstomografi mhp. påvisning af lymfeknudemetastaser hos patienter med PC må stadig betragtes som eksperimentel [2].

Fjernmetastaser

Knoglemetastaser (> 80%) ses hos den overvejende del af patienter med dissemineret PC, og tilstedeværelsen af disse metastaser reflekterer den aktuelle prognose for den enkelte patient [2]. Forhøjet PSA (PSA > 20 ng/ml) og alkaliske fosfataser er en kraftig indikator for forekomst af knoglemetastaser, men synes ikke at være specifik nok [2]. For praktiske formål udføres der derfor isotopknogleskintigrafi. Ved fund, der tyder på metastaser, og samtidig mistanke om anden genese end

Faktaboks

Udredning, diagnose og opfølgning af patienter med prostatacancer

Diagnose

- Undersøgelse for prostatacancer bør individualiseres og indrettes efter patientens samlede situation
- Hvis digital rektaleksploration viser abnorme forhold, eller hvis der konstateres forhøjet prostataspecifikt antigen, bør der laves transrektal ultralydskanning med biopsi
- Prostataspecifikt antigen < 4,0 ng/ml skal betragtes som normalt
- Prostataspecifikt antigen-screening anbefales ikke

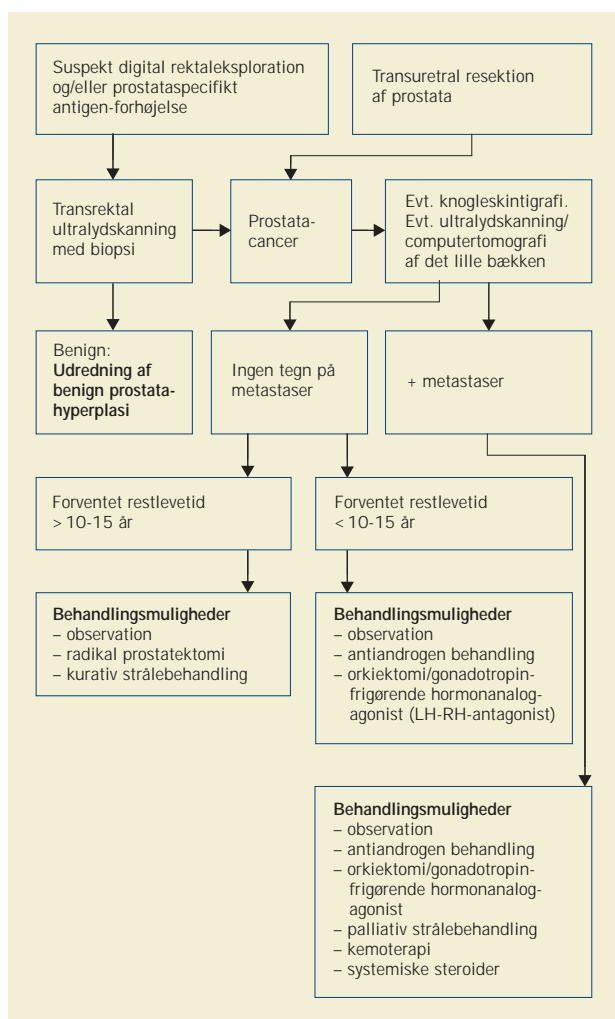
Udredning

- Udredning af patientens prostatacancer bør individualiseres
- Ved påvist prostatacancer bør man forsøge at vurdere T-stadie, N-stadie og M-stadie, hvis det har afgørende betydning for den fremtidige behandling af patienten
- Transrektal ultralydskanning og digital rektaleksploration er de bedste og billigste redskaber til at vurdere T-stadie med
- N-stadie skal kun undersøges, hvis det har terapeutisk konsekvens. Kirurgisk lymfadenektomi er bedst hertil
- M-status vurderes bedst og billigst ved isotopknogleskintigrafi

Opfølgning

- Succes efter kurativ behandling indebærer umåleligt eller stabilt lavt prostataspecifikt antigen
- Opfølgningsrutinen skal spejle formålet med sekundære behandlingsindsatser
- Opfølgningsintervaller skal være hver tredje måned i starten efter behandling med en senere individtilpasset frekvens
- Opfølgningen skal ud over cancerkontrollen omfatte vurdering af behandlingsrelaterede og sekundære komplikationer til prostatacancer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Udrednings- og behandlingsalgoritme ved formodet eller nydiagnosticeret prostatacancer. Figuren er venligst udlånt med tilladelse af overlæge, dr.med., ph.d. Michael Borre [4].

knoglemetastaser kan der suppleres med konventionel røntgen, CT eller MR-skanning. Ved påvisning af fjernmetastaser har udredning for lokaliseret sygdom og/eller lymfeknude-metastaser ingen plads.

En skematisk gennemgang af udredning af patienter med PC fremgår af **Figur 1** [4].

Opfølgning

Efter kurativ behandling

Ud over at sikre kvaliteten er intentionen ved opfølgning efter kurativ behandling at kunne finde tidlige recidiv med henblik på sekundær behandling. Det er velkendt at ca. en tredjedel af de behandlede patienter risikerer et recidiv af sygdommen enten som et lokalt recidiv eller som fjernmetastaser [2].

Opfølgningen består af kontrol af PSA og DRE hhv. tre, seks og 12 måneder efter afsluttet behandling og i de efterfølgende år med seks eller 12 måneders interval afhængig af pri-

mærtumorens stadium. Det er rimeligt at kontrollere patienterne i flere år, da sene recidiv ikke er ualmindelige.

Efter succesfuldt kirurgisk behandling skal PSA-værdien være umålelig (< 0,2 ng/ml). Efter stråleterapi skal PSA-værdien falde til en laveste værdi < 0,5 ng/ml og forblive på et stabilt laveste niveau. Dette sker dog over et langt tidsforløb, som kan strække sig over nogle år.

Konsekvensen af et stigende PSA fremgår af [5].

Lokale recidiv efter kirurgi kan ofte palperes. Palpationen efter stråleterapi er vanskelig at vurdere på grund af strålefibrosen. Ved mistanke om recidiv kan det i begge tilfælde være nødvendigt med en supplerende TRUS med biopsi.

Knogleskintigrafi, ultralyd, CT og MR-skanning er ikke indiceret som rutine ved opfølgning af disse patienter, men kan anvendes på individuel basis.

Efter hormonal behandling for avanceret prostatacancer

Formålet med opfølgning af patienter, der er i behandling for avanceret PC, er at sikre behandlingseffekten og at lokalisere symptomgivende metastaser og behandlingskrævende komplikationer. Opfølgningen må forventes at fortsætte livslangt med kontroller med tre, seks eller 12 måneders interval bestemt på individuel basis. Ved indledning af en hormonal behandling sker kontrollerne med korte intervaller for senere i et stabilt stadium at overgå til længere intervaller.

PSA-værdien er central som mål på behandlingseffekten, selv om patienter med udifferentieret PC ofte har progression uden PSA-stigning.

Ved progression af avanceret PC til hormonrefraktært stadium vil patienten ofte være alment påvirket. En klinisk undersøgelse, der også omfatter bestemmelse af biokemiske data til vurdering af den bloddannede kapacitet og nyrefunktionen, er afgørende for valg af sekundær cancerbehandling og behandling af komplikationer i forbindelse med sygdommen. I dette stadium af sygdommen vil opfølgningen være individuelt tilpasset og ofte med engagement af flere specialer.

Korrespondance: *Morten Jønler*, Urologisk Afsnit, Organkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Heibergs Allé 4, DK-8800 Viborg. E-mail: jonler@dadlnet.dk

Antaget: 14. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Prostata cancer betænkningen 2005. Klaringsrapport fra Dansk Urologisk Selskab. www.urologi.dk/menu/DUS.htm /november, 2006.
2. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-51.
3. Det Danske Råd for prostatasygdomme – Lægeinformation. www.DDRP.dk /november, 2006.
4. Borre M. PSA og prostata cancer. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2006;84:5-15.
5. Jakobsen H, Pedersen KV. Stigende prostataspecifikt antigen efter interderet kurativ behandling. *Ugeskr Læger* 2007;169:1907-9.