

Behandling af lokaliseret prostatacancer

Overlæge Henrik Jakobsen, professor Peter Iversen, overlæge Kári J. Mikines, overlæge Nis Nørgaard & overlæge Morten Høyer

Herlev Hospital, Urologisk Afdeling H, Rigshospitalet, Urologisk Afdeling D, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Incidensen af prostatacancer (PC) i Danmark er i voldsom stigning, mens mortalitetsraten har været næsten konstant siden begyndelsen af 1990'erne. Andelen af patienter, som på diagnosetidspunktet har lokaliseret PC, er voksende. Nogle patienter, der har nydiagnosticeret sygdom, vil ubehandlet have så god prognose, at observation (= aktiv monitorering) vil være førstevalg. Overvejelser om patientens forventede restlevetid uden PC sammenholdt med morbiditets- og mortalitetsrisikoen ved den ubehandlede sygdom vil indgå i overvejelserne for og imod kurativ behandling. T-kategori, histologisk differentiering (Gleason score), prostataspecifikt antigen (PSA) og patientens alder er de vigtigste parametre for risiko for progression og sygdomsspecifik mortalitet. Patienter, der har lokaliseret prostatacancer (stadium T1/T2, N0/X, M0/X), kan tilbydes enten operation (radikal prostatektomi med total fjernelse af prostata og vesiculae seminales), brakyterapi (BT) (intern strålebehandling med implanterede radioaktive kilder) eller ekstern strålebehandling (EBRT). Valg af behandling afhænger af prognostiske parametre, patientens alder, komorbiditet og patientens præference.

Diagnosen stilles ved transrektal ultralydvejledt biopsi (TRUS). Hvor man tidligere tog seks biopsier fra prostata (sekstantbiopsier), tager man i dag ofte ti, 12 eller flere biopsier, hvilket medfører større diagnostisk sikkerhed, specielt ved et stort prostatavolumen, og forbedrer muligheden for korrekt Gleason-gradering af tumoren. Der kan suppleres med biopsi fra vesiculae seminales. Når diagnosen er stillet histologisk, vil den kliniske vurdering af T-kategori blive foretaget på baggrund af palpationsfund og histologisk tumorpåvisning intra- og evt. ekstraprostatisk. Yderligere udredning er den samme uanset terapeutisk modalitet. Hvis der på baggrund af T-kategori, Gleason-score og PSA-værdi skønnes at være risiko for knogle- eller lymfeknudemetastaser, udføres der supplerende knogleskintigrafi og evt. abdominal computertomografi.

Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi kan tilbydes mænd, der er i god almentilstand og ikke har væsentlig komorbiditet og en forven-

tet restlevetid (uden cancer) på mindst ti år. Tumoren skal være lokaliseret, men i visse tilfælde tilbydes der også operation ved lokalt avanceret PC med begrænset ekstraprostatisk tumorbækst. Operationen udføres i Danmark overvejende som åben retropubisk præperitoneal operation og i begrænset omfang som laparoskopisk eller laparoskopisk robotassisteret operation (da Vinci-metoden). Generel anæstesi er mest almindelig, men epidural/spinalanæstesi kan anvendes (vågen patient). Den åbne operation udføres igennem en 12-15 cm lang midtlinjeincision fra symfyse og kranialt, alternativt igennem en Pfannenstiel-incision. Prostata og vesiculae seminales fjernes (**Figur 1**), og der udføres sutureret anastomose imellem blære og urethra. Afhængigt af patientens præoperative erektile formåen og den statistiske risiko for ekstraprostatisk vækst kan operationen udføres med bevarelse af nervi erigentes, uni- eller bilateralt. Postoperativt vil patienten, afhængigt af operationsmetode, skulle være kateterbærer i en periode fra få dage til få uger. Indlæggelsestiden er få dage, lidt kortere ved laparoskopisk operation.

Efter kateterfjernelse vil en del patienter i starten være inkontinente i større eller mindre omfang. Langt de fleste opnår kontinens inden for de første 3-6 måneder, men tiden til kontinens kan hos visse være lang, og i helt op til 12-15 måneder postoperativt kan der ses forbedring. Det er i randomiserede studier påvist, at hvis man præoperativt påbegynder systematisk fysioterapeutunderstøttet optræning af bækkenbundens muskulatur, forkortes tiden til kontinens, og patientandelen, som opnår kontinens, øges. Ideelt bør færre end 5% være inkontinente (defineret som dagligt brug af inkontinenshjælpemidler) 12 måneder postoperativt.

Foruden kontinensmekanismen kan patientens erektionssevne påvirkes ved operationen. Forudsætningen for at opnå normal erektile funktion efter operationen er normal rejsningsevne præoperativt, en ikke for høj alder og muligheden for bevarelse af nervevæv (ideelt som bilateral nervebevarelse). I Danmark er medianalderen blandt radikalt prostatektoimerede patienter ca. 63 år. En tredjedel af disse er erektile dysfunktionelle præoperativt, og erektile funktion postoperativt uden hjælpemidler kan ikke forventes. Hos patienter med normal erektile funktion præoperativt ses en gradvis forbedring af rejsningsevnen over meget lang tid (12-36 måneder). Patienterne bør opfordres til at være seksuelt aktive, og meget tidligt i forløbet gives understøttende behandling med phosphodiesterase-5 (PDE-5)-hæmmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil) eller injektionsbehandling med f.eks. alprostadil. Ved langvarig denervation af corpus cavernosum indtræder der atrofi med senere risiko for venøs insufficiens. Rutinemæssig, regelmæssig brug af PDE-5-hæmmere eller injektionsbehandling med f.eks. alprostadil fra tidspunktet efter kateterfjernelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Radikalt prostatektomi præparat. Prostata med vesiculæ seminales.



sen synes at medføre større chance for tilbagevenden af den erektil funktion.

Den laparoskopiske metode har fordele frem for den åbne operation i form af kortere indlæggelsestid, mindre peroperativ blødning og kortere rekonvalescens, mens kurabilitet, kontinens og erektil funktion ikke adskiller sig ved de to metoder [1, 2]. Ved den åbne operation kan operatøren udnytte fordelene af bevaret taktile funktion. Den perioperative mortalitet er < 0,4% uanset valg af metode [3]. Af andre komplikationer kan nævnes incidensen af rectumlæsion: 0,1-1% ved åben operation vs. 0-1% ved laparoskopisk metode og anastomosestriktur: 0,5-16% ved åben operation vs. 2-5% ved laparoskopisk metode. Transfusionsraterne varierer meget i litteraturen (ved åben operation fra få procent til 100% vs. 0-12% ved laparoskopisk operation). Der foreligger kun få randomiserede undersøgelser, og direkte sammenligning af metoderne er derfor vanskelig.

Postoperativt kontrolleres patienterne årelangt (oftest i ti år), og den vigtigste parameter er måling af PSA, som skal være umåleligt lav.

Strålebehandling

Strålebehandling med kurativ intention af PC kan gives i form af EBRT eller BT eller som en kombination af de to.

Strålebehandling kan tilbydes mænd, der har PC og er under 75 år. Ved EBRT er det muligt at behandle patienter, hos hvem kræften er lokaliseret i prostata eller netop har gennembrudt kapslen. Ved BT kan man kun behandle patienter med kræft inden for prostatas kapsel.

I de seneste år er der sket en voldsom teknologisk udvikling inden for såvel EBRT som BT. Det er bl.a. pga. disse forbedringer, at antallet af patienter til strålebehandling er øget voldsomt.

Udvendig strålebehandling

EBRT gives i en samlet stråledosis på 74-78 Gy mod prostata og evt. vesiculæ seminales fordelt på 37-39 behandlinger i løbet af otte uger [4]. Ved moderne stråleteknik er det muligt at give en meget præcis bestråling af prostata med begrænset stråling af det normale væv. Prostata kan bevæge sig op til 10 mm i samtlige retninger, afhængigt af fyldning af blære og tarm og hoftelæddenes rotation. Bestrålingen gives derfor vej-

ledt af guldmarkører i prostata, der kan lokaliseres med stråleapparatets røntgenudstyr. Med billedvejledt teknik er det muligt med små strålefelter at sikre fuld stråledosis til prostata, hvilket minimerer skadevirkningen på rectum og blære.

Strålebehandlingen gives med 5-7 strålefelter fra forskellige vinkler rettet mod prostata (Figur 2). Med intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), hvor bestrålingen styres med en kompliceret computerbaseret teknik, er det muligt at beskytte rectum mod høj stråledosis [5].

Adjuverende endokrin behandling kombineret med høj stråledosis forbedrer såvel den sygdomsfrie som den samlede overlevelse. Patienter med lav PSA, små og veldifferentierede tumorer kan dog strålebehandles uden adjuverende endokrin behandling [6].

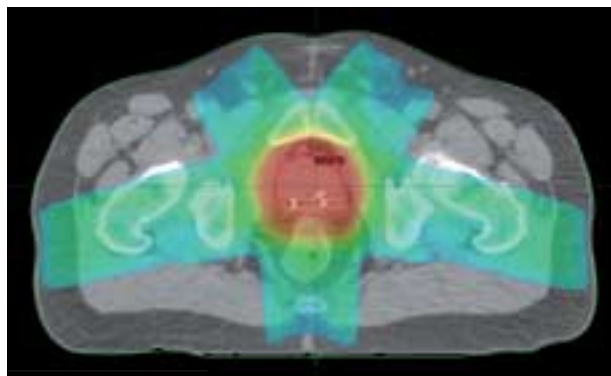
En del patienter får reversibel proktitis eller cystitis under og umiddelbart efter strålebehandlingen. På langt sigt er der risiko for irreversibel senskade i form af kronisk proktitis og erektil dysfunktion. Moderat til svær senskade udvikles hos færre end 10% af patienterne [7].

PSA er, som for de øvrige modaliteter, den vigtigste parameter for behandlingssucces. PSA falder ideelt til meget lave værdier, men kortvarig PSA-stigning (*bounce*) kan ses efter 18-21 måneder og har ikke prognostisk betydning. En PSA-stigning på $\geq 2,0$ ng/ml betragtes i dag som sikkert tegn på biokemisk recidiv af sygdommen.

Brakyterapi – indre strålebehandling

Behandlingen af PC med BT har været anvendt siden 1913, men den moderne æra startede på Herlev Amtssygehus i 1983 med Hans Henrik Holms ultralydvejledte implantation, som sikrede en præcis placering af radioaktive kilder (*seeds*) i prostata, og teknikken er videreudviklet i USA.

Som for anden behandling af lokaliseret PC er resultaterne bedst for lavrisikopatienter (Gleason-score < 7, PSA < 10 ng/ml, T-kategori < T2c), om end intermedieæriskopatienter



Figur 2. Eksempel på strålebehandlingsplan med fem strålefelter mod prostata. Prostata og anus markeret med hhv. rød og hvid streg. Guldmarkører i prostata bruges til onlinekorrektion af prostatas position i forhold til stråleapparatet før påbegyndelse af de enkelte strålebehandlinger. Der gives 39 behandlinger i løbet af otte uger.

Faktaboks

Kurativ behandling af prostatacancer (PC) kan tilbydes mænd med
Lokaliseret PC
Lokalt avanceret PC (uden metastaser)

Behandlingsmulighederne ved lokaliseret PC er

Operation (radikal prostatektomi) udført som:
åben operation
laparoskopisk operation
Brakyterapi (intern strålebehandling)
Ekstern strålebehandling

Behandlingsmulighederne ved lokalt avanceret PC er

Ekstern strålebehandling
Operation

(PSA 10-20 ng/ml, Gleason-score 7 (3 + 4), T < T3) også kan tilbydes behandling efter knogleskintigrafi, lymfeknude-*staging* og biopsi fra vesiculae seminales. Af tekniske grunde må kirtlen ikke være for stor (< 50-60 ml), da man ikke kan placere *seeds*, hvis symfyseknoglerne dækker for prostata. Selv mindre prostatae kan ligge uhensigtsmæssigt i forhold til symfyse, hvorfor patienterne bør ultralydskannes af dem, som gennemfører implantationen. Endelig medfører implantationen en hævelse af kirtlen, som kan medføre obstruktion, hvorfor patienterne forud skal vurderes med henblik på infra-vesikal obstruktion.

Patienterne får foretaget en præcis volumenmåling af prostata (planimetri) ved TRUS. Antal af *seeds* og placering af disse afgøres således, at der opnås en dækning af prostata med en specificeret dosis, under hensyntagen til urethra og rectum. Implantationen sker i generel anæstesi ved at man, vejledt af TRUS, transperinealt indfører nåle i prostata og placerer *seeds* i et forudbestemt tredimensionalt mønster. Det er muligt at placere *seeds* med få millimeters nøjagtighed og derved sikres en optimal strålebehandling. Opmåling og implantation kan nu foregå i samme bedøvelse. Der anlægges kateter, som fjernes ved udskrivelsen næste dag. Der udvikles ofte forbigående ødem af prostata, og der gives derfor rutinemæssigt en alfa-blokker i den første periode (1-3 måneder) efter implantationen.

Patienterne gennemgår ligesom efter operation og EBRT et årelangt kontrolforløb efter behandlingen, hvor der måles PSA og kontrolleres for bivirkninger/komplikationer (vandladnings-, erektions- og tarmproblemer). Vandladnings- og tarmproblemer er forbigående, men ca. 50% oplever påvirkning af erektionsevnen opgjort efter fem år. PSA-forløbet et oftest et jævnt faldende forløb over 3-5 år. En forbigående stigning i PSA (*PSA-bounce*) forekommer hos 20-40% af pa-

tienterne efter mediant 18 måneder og har ikke nogen prognostisk betydning, men det betyder, at man skal være meget forsigtig med at dømme patienterne til at have PSA-recidiv.

Valg af behandlingsmetode

Patienter med små lokaliserede tumorer med gunstig Gleason-score og lavt PSA-niveau vil ofte kunne tilbydes alle behandlingsmodaliteter. Store registerbaserede opgørelser har vist ligeværdig sygdomsfri overlevelse [8, 9]. Man skal dog være opmærksom på, at der ikke foreligger randomiserede undersøgelser. Det vil derfor ofte være patientens præference, som kan blive afgørende for behandlingsvalg. Ved lokaliseret PC med dårligere prognose er der oftest indikation for lymfeglandeleksairose med henblik på *staging*. Denne foretages enten samtidig med radikal prostatektomi eller forud for strålebehandling.

Korrespondance: Henrik Jakobsen, Urologisk Afdeling H, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: hjak@dadlnet.dk

Antaget: 12. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. El Hakim A, Leung RA, Tewari A. Robotic prostatectomy: a pooled analysis of published literature. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:11-20.
2. Toohar R, Swindle P, Woo H et al. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;175:2011-7.
3. Meraney AM, Haese A, Palisaar J et al. Surgical management of prostate cancer: advances based on a rational approach to the data. *Eur J Cancer* 2005; 41:888-907.
4. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24:1990-6.
5. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.
6. Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360: 103-3.
7. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
8. Potters L, Klein EA, Kattan MW et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71:29-33.