

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Behandling af anæmi**

Patienter med HRPC præges typisk af kronisk anæmi, som skyldes bl.a. blodtab, jernmangel og tumorinfiltration i knoglemarven. Patienternes behandling med androgen deprivation spiller også en rolle for udviklingen af anæmi, idet androgener aktiverer hæmatopoietiske stamceller og stimulerer produktionen af erythropoietin. Man har i adskillige studier påvist, at der er sammenhæng mellem livskvalitet og hæmoglobinniveau, idet en øgning i hæmoglobinniveauet typisk følges af en forbedret livskvalitet [9]. I Danmark er standardbehandlingen af cancerrelateret anæmi i dag blodtransfusion med røde blodlegemer. Et supplement til denne behandling er brugen af erythropoietin (EPO) en behandlingsform, som endnu ikke er godkendt i Danmark, men som er under evaluering.

**Smertebehandling**

For at patienterne opnår så stor smertelindring som muligt, er det vigtigt, at smerteproblematikken håndteres multidisciplinært, så patienterne kan få gavn af de forskellige behandlingsmodaliteter, der er til rådighed (palliativ strålebehandling, analgetika m.m.). Dette kræver en dygtigt koordineret indsats, hvorfor det kan være en fordel, at patienterne tilknyttes en lokal smerteklinik eller et palliativt team, som kan sørge for den basale smertebehandling og henvise til relevante yder-

ligere tiltag. På den måde sikrer man sig, at der er en rød tråd i behandlingen, og samtidig ved patienten, hvem han skal henvende sig til.

Korrespondance: *Lisa Sengeløv*, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: [lisa.sengelov@dadlnet.dk](mailto:lisa.sengelov@dadlnet.dk)

Antaget: 19. december 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Brasso K, Friis S, Juel K et al. Morbidity in patients with clinically localized prostate cancer managed with non-curative intent. A population-based case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2:253-6.
2. Prostatacancerbetænkningen København: Dansk Selskab for Urologi, 2005.
3. Fuse H, Nozaki T, Fujiuchi Y et al. Treatment with prednisolone of hormone-refractory prostate cancer. *Arch Androl* 2006;52:35-3.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
5. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
6. EAU Update Series. Novel Therapies in Advanced Prostate Cancer. 2006; 4:161-70.
7. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
9. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40: 2201-16.

## Stigende prostataspecifikt antigen efter intenderet kurativ behandling

Overlæge Henrik Jakobsen & overlæge Knud Venborg Pedersen

Herlev Hospital, Urologisk Afdeling, og  
Skejby Sygehus, Urinvejskirurgisk Afdeling

Efter intenderet kurativ behandling er måling af prostataspecifikt antigen (PSA) den mest følsomme parameter for behandlingens effekt, uanset om denne er udført som operation, ekstern strålebehandling, brakyterapi eller anden lokalbehandling. En del af de patienter, som behandles med kurativ intention, oplever, at sygdommen recidiverer, enten som et lokalt recidiv, som dissemineret sygdom eller som en kombination heraf. Derfor indgår patienterne i et mangeårigt kontrolforløb, hvor måling af PSA er den primære parameter for behandlingseffekt. Klinisk recidiv vil altid tidsmæssigt forudgås af stigende PSA. Størrelsen af de PSA-værdier, man kan forvente at måle efter behandlingen, vil afhænge af typen af

den givne behandling. For eksempel falder PSA efter veludført operation til umålelige værdier, mens dette ikke nødvendigvis er tilfældet efter strålebehandling eller brakyterapi. Generelt gælder det dog, at vedvarende stigende PSA efter behandling (evt. forudgået af et fald) altid vil være udtryk for recidiv af cancersygdommen.

PSA-recidiv vil langt fra altid være udtryk for behandlingskrævende klinisk progression. Klinisk progression (og ultimativt død) vil i mange tilfælde ligge så langt ude i fremtiden, at det tidsmæssigt kan ligge uden for patientens forventede restlevetid (uden cancersygdom). Det må derfor pointeres, at beslutningen om evt. aktiv intervention ved PSA-recidiv er en klinisk beslutning, som træffes på baggrund af mange parametre, inklusive patientens ønske om aktiv behandling.

### Stigende prostataspecifikt antigen (rediciv) efter radikal prostatektomi

Når alt prostatavæv er fjernet ved radikal prostatektomi, fal-



Figur 1. Transrektal ultralydsscanning af anastomoseområdet efter radikal prostatektomi. Anastomoseområdet er indtegnat (punktet streg) med lokalt recidiv (pile), der er histologisk verificeret ved biopsi. Prostata-specifikt antigen på biopsitids-punktet: 0,35 ng/ml, 475 dage postoperativt. Recidivets tværmål er 10,6 mm.

der PSA til umåleligt lave værdier ( $< 0,1$  ng/ml) inden for den første måned postoperativt. Ved fortsat måleligt PSA ved første kontrol (almindeligvis tre måneder postoperativt) er det udtryk for allerede dissemineret sygdom. Senere PSA-stigning vil være udtryk for enten lokalt sygdomsrecidiv, dissemineret sygdom eller en kombination af disse. I sjældne tilfælde kan efterladt benignt prostatavæv give anledning til små stigninger i PSA. Det er i dag internationalt accepteret, at to på hinanden følgende værdier  $> 0,2$  ng/ml skal tolkes som PSA-recidiv [1, 2]. Lokalrecidiv kan stadig med kurativ intention behandles med ekstern strålebehandling, hvorimod dissemineret sygdom kun kan pallieres, f.eks. med hormonmanipulation. Strålebehandling af lokalrecidiv giver langt de bedste resultater, når behandlingen påbegyndes, inden PSA-værdierne når 1,0-2,0 ng/ml [3, 4]. PSA-recidiv skal derfor afføde tidlige overvejelser om recidivets lokalisering, såfremt der i øvrigt skønnes at være behandlingsindikation.

Da PSA-værdierne er relateret til tumormængden, er lave PSA-værdier relateret til små tumorumlumina. Billeddiagnostiske metoder har derfor ofte kun begrænset anvendelse. Det kan dog være muligt f.eks. ved transrektal ultralydsscanning (TRUS) at se recidiv i anastomosen imellem blære og urethra (Figur 1). Diagnosen kan biopsiverificeres histologisk. Negative fund ved TRUS eller negative fund ved systematiske biopsier fra anastomoseområdet udelukker dog ikke tilstedeværelsen af lokalrecidiv.

Fjernmetastaserings til knogler kan oftest først påvises med knogleskintigrafi ved PSA-værdier på  $> 40$  ng/ml [5]. Positronemissionstomografisk skintigrafi og magnetisk resonansskintigrafi synes at have en vis værdi ved PSA-værdier  $> 1-2$  ng/ml [6, 7], men kan ikke anses for at være rutineundersøgelser.

Såvel den forløbne tid fra operation til PSA-recidiv som

PSA-stigningens hastighed (*velocity*) og fordoblingstid samt Gleasonscore (dysplasi-grad) i operationspræparatet har en prædiktiv værdi (lokalrecidiv vs. dissemineret sygdom). PSA-recidiv inden for 1-2 år, kort PSA-doblingstid (gennemsnit 4,3 måneder) og PSA-*velocity* på  $> 0,75$  ng/ml/år korrelerer til dissemineret sygdom, mens PSA-recidiv efter to år, lang PSA-fordoblingstid (gennemsnit 11,7 måneder) og PSA-*velocity* på  $< 0,75$  ng/ml/år i højere grad korrelerer til lokalrecidiv. Derfor anbefales det at vurdere PSA-forløbet og at undlade billeddiagnostik, når patienter med stigende PSA efter radikal prostatektomi skal rådgives om valg af behandling.

### Stigende prostata-specifikt antigen efter ekstern strålebehandling og brakyterapi

Ekstern strålebehandling (EBRT) med kurativt sigte tilbydes patienter med lokalt avanceret sygdom (T3, N0, M0) og i visse tilfælde patienter med lokaliseret sygdom (T1/T2, N0/X, M0). Behandlingen kan kombineres med neoadjuverende og/eller adjuverende endokrin behandling. Varigheden af den endokrine behandling afhænger af sygdomsstadium (T-kategori, Gleasonscore og PSA-niveau).

Hos patienter, som alene strålebehandles, er PSA-værdier  $< 0,5$  ng/ml (nadir) efter behandlingen ønskværdige, og værdier i denne størrelsesorden er stærkt korreleret til helbre-

#### Faktaboks

Klinisk recidiv efter intenderet kurativ behandling af lokaliseret eller lokalt avanceret prostatacancer forudgås altid af prostata-specifikt antigen (PSA)-stigning

Efter radikal operation falder PSA til umålelige værdier inden for en måned

Efter strålebehandling falder PSA langsomt til lave værdier

PSA-recidiv defineres forskelligt, afhængigt af den givne behandling:

- efter operation er PSA  $\geq 0,2$  ng/ml almindeligt accepteret som »sandt« PSA-recidiv
- efter strålebehandling (ekstern eller brakyterapi) defineres PSA-recidiv efter de seneste kriterier (Phoenix-kriterierne) som PSA-stigning til værdier på mindst 2 ng/ml over nadir. Det accepteres dog fortsat at anvende ASTRO-kriterierne, hvor PSA-recidiv defineres som tre på hinanden følgende stigninger i PSA over nadir (anbefales målt med tre måneders interval)
- PSA-*bounce* er forbigående stigning i PSA efter strålebehandling, hvilket ikke må forveksles med PSA-recidiv

Efter operation vil tidspunktet for PSA-recidiv, PSA-doblingstid og PSA-*velocity* kunne give et fingerpeg om, hvorvidt der foreligger lokalrecidiv eller dissemineret sygdom

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

delse. Samtidigt endokrint behandlede patienter vil kunne opnå lavere nadirværdier. Ideelt vil PSA ligge stabilt efter nadir, dog opleves der ofte en beskedent PSA-stigning, når den endokrine behandling afsluttes (95% af patienterne opnår testosteronværdier i normalområdet efter median 21 måneder). Ydermere ses median 21 måneder efter afsluttet strålebehandling en paradoks stigning i PSA hos mange, det såkaldte PSA-*bounce*, dvs. en uforklarlig korterevarende stigning på median 0,4-0,7 ng/ml, som ikke kan relateres til svigtende behandlingseffekt. Ved definition af PSA-recidiv efter strålebehandling må man derfor tage højde for disse »naturlige« udsving i PSA. Brakyterapi tilbydes patienter med lokaliseret sygdom (T1/T2, N0/X, M0), og også hos disse patienter indtræder der gradvis et PSA-fald til nadir. Ligesom ved EBRT, ses der ofte et PSA-*bounce* i efterforløbet.

Indtil 2005 defineredes PSA-recidiv efter EBRT eller brakyterapi som tre på hinanden følgende PSA-stigninger over nadir-værdien (ASTRO-kriterierne) [8]. Siden 2005 har man anvendt Phoenix-kriterierne [9], hvorefter PSA-recidiv efter strålebehandling defineres som enhver PSA-stigning på  $\geq 2$  ng/ml efter nadir. Hermed reduceres falsk positive værdier som følge af *bouncing* til skønsmæssigt 3-5% eller mindre. Fejlkilder bør udelukkes (f.eks. PSA-stigning som følge af prostatitis eller laboratoriefejl). Der er enighed om, at definitionen kan anvendes såvel hos patienter, som endokrint behandles i forbindelse med strålebehandling, som hos patienter, som ikke endokrint behandles. Efter EBRT og brakyterapi uden endokrin behandling er det dog muligt fortsat at anvende den tidligere ASTRO-definition [8, 9].

Ligesom efter radikal prostatektomi afføder stigende PSA efter EBRT overvejelser i retning af anden lokalbehandling (*salvage*-prostatektomi, højfrekvent ultralyd (HIFU) og cryoterapi) eller endokrin behandling. Efter brakyterapi er overvejelserne oftest *salvage*-prostatektomi eller endokrin behandling. Pallierende endokrin behandling er bedst dokumenteret og vil derfor ofte være den behandling, som tilbydes, når sygdommen progredierer. *Salvage*-prostatektomi er belastet med betydelig behandlingsmorbiditet, og HIFU og kryoterapi må stadig anses for at være eksperimentel behandling.

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

Antaget: 19. december 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7.
2. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-42.
3. Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002;59:726-31.
4. Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:281-7.

5. Cher ML, Bianco FJ Jr., Lam JS et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1387-91.
6. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-85.
7. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1415-9.
8. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.
9. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.