

Prostatakræft

Borre, Michael; Brodersen, John Brandt; Jakobsen, Henrik; Søndergaard, Jimmi; Poulsen, Mads Hvid Aaberg

Published in:
Ugeskrift for Læger

Publication date:
2023

Document version:
Forlagets udgivne version

Document license:
CC BY-NC-ND

Citation for pulished version (APA):
Borre, M., Brodersen, J. B., Jakobsen, H., Søndergaard, J., & Poulsen, M. H. A. (2023). Prostatakræft. *Ugeskrift for Læger*, 185(7A), Artikel V10220588. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/prostatakraeft>

Go to publication entry in University of Southern Denmark's Research Portal

Terms of use

This work is brought to you by the University of Southern Denmark.
Unless otherwise specified it has been shared according to the terms for self-archiving.
If no other license is stated, these terms apply:

- You may download this work for personal use only.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying this open access version

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details and we will investigate your claim.
Please direct all enquiries to puresupport@bib.sdu.dk

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220588

Prostatakræft

Michael Borre^{1, 2}, John Brandt Brodersen^{3, 4, 5}, Henrik Jakobsen⁶, Jimmi Søndergaard⁷, Mads Hvid Poulsen^{8, 9, 10} & Andreas Røder^{11, 12}

1) Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 3) Center for Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 4) Forskningsenheden for Almen Praksis, Region Sjælland, 5) Allmenmedisinsk Forskningsenhed, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø, 6) Afdeling for Urinvejssygdomme, Københavns Universitetshospital - Herlev og Gentofte Hospital, 7) Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 8) Urinvejskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 9) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 10) Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, 11) Afdeling for Urinvejskirurgi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 12) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V10220588

Prostatakræft (PC) er den hyppigst forekommende kræftform hos mænd, og der diagnosticeres herhjemme ca. 4.500 nye tilfælde årligt [1], hvilket må forventes at stige kraftigt pga. den demografiske udvikling. Dogmet om, at man ikke dør »af«, men »med« PC, skal ses i lyset af, at forandringerne kan have en fredelig naturhistorie uden progression til dødelig eller symptomatisk sygdom, hvorfor overdiagnostik og overbehandling er en af sygdommens største udfordringer [2]. Der er aktuelt ikke konsensus om definitionen af den hhv. sygdomsforvoldende »klinisk signifikante« PC og den fredelige »klinisk insignifikante« sygdom. Alt imens den lokaliserede sygdom i udgangspunktet antageligvis kan helbredes ved operation eller strålebehandling, er dette ikke tilfældet ved metastasering. Til gengæld har de seneste års nye medicinske behandlinger og ikke mindst kombinationer heraf vist sig at øge såvel levetiden som livskvaliteten betydeligt hos disse patienter.

HOVEDBUDSKABER

- Opportunistisk og systematisk prostataspecifikt antigen (PSA)-screening anbefales ikke, ligesom PSA ikke anbefales anvendt som led i standardudredning af vandladningsgener.
- Ny diagnostisk tilgang baseret på MR-skanning og færre samt målrettede transperineale biopsier.
- Stadigt flere kombinationsbehandlinger tilbydes i den uheldredelige fase af sygdommen.

DIAGNOSTIK

Lokaliseret PC er sjældent forbundet med symptomer, hvorfor diagnosen oftest stilles efter fund af en forhøjet forekomst af prostataspecifikt antigen (PSA). Dette er typisk sket under udredning for aldersrelaterede vandladningsgener (LUTS) eller ved opportunistisk screening. Begge dele er fortsat kontroversielt, da der ikke er nogen påvist sammenhæng mellem hverken benign prostatahyperplasi [3] eller LUTS [4] og sygdommen prostatakræft. PSA-screening medfører en beviselig risiko for falsk positive svar, overdiagnostik og overbehandling, hvorfor skadevirkningen fortsat ikke opvejer effekten på mortalitet [5, 6]. PSA-screening har i bedste fald ført til en lille reduktion i sygdomsspecifik dødelighed over 10 år, men har ikke påvirket den samlede dødelighed [6]. PSA er et fysiologisk organspecifikt glykopeptid, som ud over ved PC kan findes forhøjet ved en

række benigne tilstande som f.eks. prostatahyperplasi, LUTS, urinretention, urinvejsinfektion og prostatitis. Ved suspekt prostatapalpation eller to på hinanden følgende forhøjede PSA-værdier eller symptomer på avanceret sygdom henvises manden til udredning i et kræftpakkeforløb [7].

Kandidater til helbredende behandling anbefales udredt med en multiparametrisk MR-skanning (mpMR) af prostata, og suspekter skanningslæsioner tildeles en score med PIRADS 1-5. De højest scorede læsioner biopteres målrettet i en senere seance under fusion af MR- og transrektal ultralydsskanning (TRUS) [7]. Proceduren har typisk medført en reduktion af antallet af biopsier, og afledte iatrogene infektioner uden samtidig at påvise færre klinisk signifikante kræftformer [8]. Den traditionelle transrektale biopsiadgang er under omlægning til en steril transperineal adgang (**Figur 1**). Da man har fundet ud af, at mpMR overser klinisk signifikant PC hos 5-10%, bør man ved individuel afvejning overveje at følge patienten med PSA-måling og evt. standardbiopsier.

FIGUR 1 Steril transperineal biopsiprocedure i lokalanæstesi. Foto venligst udlånt af *Mads Hvid Poulsen*, Odense Universitetshospital.



STADIEINDELING OG KLASSIFIKATION

Primær tumor stadieinddeles efter Union for International Cancer Control TNM-klassifikation [9] og graderes efter Gleason-score (GS). Siden 2014 skal der ligeledes graderes 1-5 i henhold til International Society of Urological Pathology (ISUP)-grad, idet der er klinisk betydende prognostisk forskel mellem GS 7 fremkommet ved (3 + 4/ISUP-grad 2) og (4 + 3/ISUP-grad 3) [10]. Herefter risikostratificeres i henhold til European Association of Urologys risikogruppering (**Tabel 1**) i hhv. lav, intermediær og høj risikogruppe for risiko for recidiv efter primær kurativt intenderet behandling. Høj intermediær risikogruppe (GS 4+3/ISUP-grad 3) eller højrisikopatienter metastaseudredes med minimum knogleskintigrafi og CT (thorax, abdomen og bækken) [9, 11].

TABEL 1 Gruppering af risiko for recidiv efter primær kurativt intenderet behandling af prostatakæft ifølge European Association of Urology [9].

	Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko	
	lokaliseret sygdom	lokaliseret sygdom	lokaliseret sygdom	lokalavanceret sygdom
PSA-koncentration, ng/ml	< 10 <i>Og</i>	10-20 <i>Eller</i>	> 20 <i>Eller</i>	Alle værdier <i>Og</i>
ISUP-grad ^a	1 <i>Og</i>	2-3 <i>Eller</i>	4-5 <i>Eller</i>	Alle værdier <i>Og</i>
Klinisk tumorstadie	cT1c-cT2a	cT2b	cT2c	cT3-4 eller cN1

ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = prostataspecifikt antigen.

a) Skala 1-5.

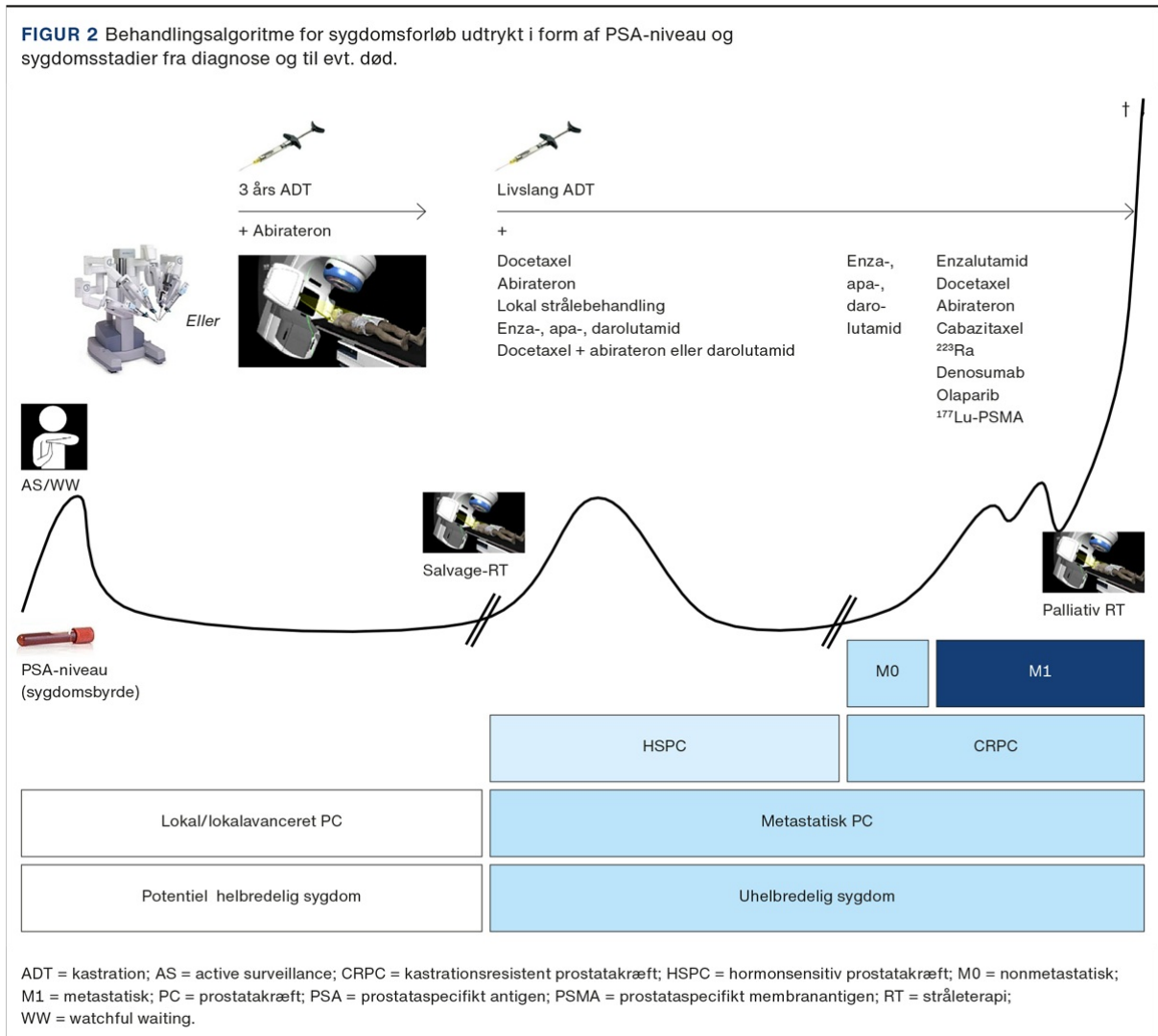
Det sensitive prostataspecifikke membranantigen (PSMA)-PET/CT er endnu ikke en rekommanderet del af den initiale stadieinddeling, da den kliniske konsekvens af den afledte »stage-migration« ikke er kendt.

BEHANDLING

Observation i active surveillance eller watchful waiting

Active surveillance

For at reducere overbehandling, bivirkninger og evt. udskyde tiden til behandling kan patienter med lavrisiko-/insignifikant PC ved diagnose tilbydes active surveillance (AS). Denne form for observation består af gentagne undersøgelser af tumorens biologi ved sekventielle kliniske undersøgelser, MR-skanning, PSA og evt. biopsier i et på forhånd fastlagt program. AS har til formål at følge patienter med henblik på senere kurativ behandling, og såfremt det ikke skønnes nødvendigt efter en periode i programmet, skal patienterne overgå til watchful waiting (ww) [1, 12] (**Figur 2**).



Watchful waiting

Ved WW observeres patienter med henblik på behov for medicinsk livsforlængende behandling [12]. Gruppen består typisk af patienter med en forventet restlevetid < 10 år, betydende komorbiditet, patientpræference eller minimal sygdomsspredning – og dermed en gruppe af mænd med høj risiko for overdiagnostik [2].

Behandling af lokaliseret/lokalavanceret sygdom

Patienter med formodet klinisk signifikant lokalsygdom samt en forventet restlevetid på over 10 år kan tilbydes intenderet kurativ behandling med enten robotassisteret laparoskopisk prostatakтоми (RALP) eller stråleterapi (RT).

Der opereres herhjemme ca. 1.200 mænd årligt. Ved operationen (Figur 3) fjernes prostata og vesiculae seminales. I egnede tilfælde kan tilbydes nervebevarende kirurgi med henblik på at reducere skade vedrørende erektil funktion og urinkontinens [13]. Ved øget risiko for sygdomsspredning til regionale lymfeknuder foretages peroperativ udvidet lymfeknudeeksaisere med risiko for lymfeødem. Patienterne udskrives typisk dagen efter indgrebet. Ca. hver tredje udvikler inden for de første år et biokemisk tilbagefald (PSA > 0,2 ng/ml), hvoraf nogle vil kunne tilbydes salvage-RT. Denne bør gives optimalt tidligt (PSA 0,2-0,5 ng/ml), evt. med tillæg af midlertidig endokrinterapi.

FIGUR 3 Robotassisteret laparoskopisk prostatektomi. Operationsopstilling med assistent ved patienten under robotarmene, som operatøren styrer fra konsollen i baggrunden. Foto venligst udlånt af *Mads Hvid Poulsen*, Odense Universitetshospital.



Årligt behandles herhjemme 500-600 patienter med kurativ RT [1, 14] ved såvel lokaliseret som lokalavanceret sygdom. Sammenlignet med operationspatienterne er disse typisk ældre og med mere avanceret sygdomsstadie. Der anvendes billedstyret teknik med MR-baseret indtegnning og intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT). Der behandles oftest med 78 Gy, som gives i fraktioner på 2 Gy fem gange ugentligt. Ved lokalavanceret sygdomsstadie ($\geq T3$) udgør RT standardbehandlingen, som rettes mod prostata, vesiculae seminales og regionale lymfeknuder. Der gives i tillæg tre års medicinsk kastration påbegyndt tre måneder før strålebehandlingen. Bivirkninger til RT opdeles i akutte og sent forekommende, hvoraf de første er hyppigt forekommende og opstår under stråleforløbet og aftager i løbet af få måneder og forsvinder. Det drejer sig om urge, pollakisuri, dysuri, imperios afføringstrang samt diarré. Betydende senfølger er mindre hyppige og kan opstå flere år efter endt behandling. Afhængig af stadiet og klassifikation ses biokemisk recidiv efter RT hos omkring 50% af patienterne og defineres som PSA-nadir + 2,0 ng/ml, hvoraf nogle vil kunne tilbydes salvagebehandling med ekstern RT eller i klinisk protokol i form af prostatektomi eller brachyterapi. Disse behandlinger bør optimalt gives tidligt (PSA < 5 ng/ml).

LIVSFORLÆNGENDE BEHANDLING

Hormonsensitiv prostatakræft

Medicinsk eller kirurgisk kastration (ADT) er fortsat hjørnестenen som livsforlængende behandling ved metastatisk PC. Behandlingen er bivirkningsfyldt og medfører hedeture, fatigue, tab af libido, erektionsevne, knogle- og muskelmasse samt vægtøgning og metabolisk syndrom inkl. hjerte-kar-sygdom. ADT gives i dag sjældent som monoterapi (Figur 1).

Ved oligometastatisk sygdom, også kaldet »lav volumen-sygdom«, kan ADT kombineres med typisk 20 fraktioner RT a 3 Gy mod prostata alene [15]. »Høj volumen-sygdom« (& 4 knoglemetastaser eller visceral spredning) behandles i kombination med kemoterapi (docetaxel) og/eller androgenbiosyntesehæmmeren abirateron. Docetaxel gives i.v. med tre ugers mellemrum 6 gange i alt med typisk kemoterapeutisk bivirkningsprofil. Et alternativ til denne kombination er andengenerations androgenreceptorantagonister i form af enza-, apa- eller darolutamid. Kombinationsbehandling ved hormonsensitiv PC (HSPC) er i hastig udvikling med flere randomiserede studier undervejs, hvor kemoterapi, immunterapi, radioligandterapi eller ny hormonbehandling kombineres.

Kastrationsresistent prostatakræft

På et tidspunkt udvikles behandlingsresistens, og PSA vil stige på ny trods ADT og tillægsbehandlinger. Kastrationsresistent PC (CRPC) forudsætter enten biokemisk eller radiologisk progression med plasmatestosteron i kastrationsniveau. Patienter med nonmetastatisk CRPC og en PSA-fordoblingstid < 10 måneder kan med fordel tilbydes behandling med en af tre nærtbeslægtede 2.-generations androgenreceptorantagonister [16] (Figur 1), som hæmmer flere trin i androgenreceptorsignalvejen. Der er generelt påvist en > 40% metastasefri overlevelsesgevinst sammenlignet med placebo, mens CNS-bivirkninger som fatigue, kognitive forstyrrelser og svimmelhed er afhængige af, hvorvidt det enkelte præparat krydser blod-hjerne-barrieren [17].

Patienter med metastatisk CRPC (mCRPC) kan alt efter tidligere behandlingsforløb i tillæg til ADT tilbydes enzalutamid, abirateron, docetaxel, cabazitaxel, radium(223-ra)-dichlorid, olaparib eller lutetium (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 som led i en livsforlængende behandling [17]. Præparatvalg og frekvens vil afhænge af tidligere behandlinger, performancestatus samt sygdomsomsfang og karakter. Der er de senere år tilkommet en række nye behandlingsmuligheder.

Alfastrålepartiklen radium(223-ra)-dichlorid indgives intravenøst og indbygges i knoglerne [17]. Det tilbydes kun få, da smertende knoglemetastaser uden samtidig lymfeknudemetastaser > 3 cm eller viscerale metastaser er en forudsætning. Herudover skal der have været progression efter mindst to tidligere CRPC-behandlingslinjer. En hæmning af poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) kan lede til kræftcellers død, idet PARP er nødvendig for reparation af enkeltstrengsbrud på DNA. Disse kan være enten medfødte eller opstået ved mutation i reparationsgenerne [17]. *BRCA2* er det mest velbeskrevne af disse og anvendelsen er veldokumenteret ved bl.a. æggestok- og brystkræft. I tilfælde af disse mutationer leder behandlingen til en letal ophobning af DNA skader i kræftcellerne. PARP-inhibitoren olaparib er netop blevet godkendt som sidstelinjebehandling ved mCRPC i samtidig god performancestatus (0-1). Tilladelsen åbner herved kun op for et behandlingstilbud hos ganske få patienter. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 er en radio-ligand terapi, hvor det radioaktive stof bindes og afgiver strålebehandling til de celler, som udtrykker PSMA [18]. Behandlingen er herhjemme endnu ikke godkendt som standardbehandling.

Palliation

Når patienten er i for dårlig almen tilstand til at kunne modtage yderligere behandling, eller sådanne er sluppet op, overgår man til palliativ symptomlindrende behandling. Der vil være behov for bl.a. smertestillende medicin, RT, blodtransfusion samt aflastning af urinvejene.

KONKLUSION

Diagnosticering, udredning og behandling af særligt metastaseret PC udvikler sig hurtigt. MR-skanning af prostata er et lovende element i diagnostikken, som muligvis kan reducere overdiagnostik blandt mænd med en

normal skanning, men som fortsat ikke kan anvendes som screeningsredskab. Behandlingen af metastatisk PC er i en rivende udvikling, hvor nye behandlinger og kombinationer heraf vil medføre markant stigning i overlevelsen de kommende år. Dertil stiger forståelsen for PC's biologi gennem molekylærdiagnostik, hvorfor personlig medicin også vil få en plads i fremtidens behandling af den alvorlige PC.

Korrespondance *Michael Borre*. E-mail: borre@clin.au.dk

Antaget 29. november 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. april 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V10220588

SUMMARY

Prostate cancer

Michael Borre, John Brandt Brodersen, Henrik Jakobsen, Jimmi Søndergaard, Mads Hvid Poulsen & Andreas Røder

Ugeskr Læger 2023;185:V10220588

This review investigates prostate cancer which with approx. 4,500 new cases annually is the most frequent male cancer, and the incidence is expected to increase due to demographic developments. Prostate cancer can have a natural history without progression to symptomatic or fatal disease, which is why overdiagnosis is one of the disease's biggest challenges. In contrast to potential curable localized clinically significant disease, this is not the case after metastasis. Fortunately, new treatments, and not least combinations thereof, have increased both lifespan and quality of life in these patients significantly.

REFERENCER

1. Dansk Prostata Cancer Database. Årsrapport 2021, 2022. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_daproca-aarsrapport-2021_offentligjort_28062022.pdf (23. jan 2023).
2. Jønsson ABR, Brodersen JB. Snart er vi alle patienter. Overdiagnostik i et medicinsk og samfundsfagligt perspektiv. Samfundslitteratur, 2022.
3. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB et al. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2011;173:1419-28.
4. Jákupsstovu JÓÍ, Brodersen J. Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer? *BMJ.* 2018;361:k1202.
5. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:k3519.
6. Martin RM, Donovan JL, Turner EL et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(9):883-895.
7. DaProCa-retningslinje: Opsporing og diagnostisk udredning af prostatacancer, 2023. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer_v.1.0_admgodk_12012023.pdf. (23. jan 2023).
8. Ahmed HU, Bosaily AES, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer

- (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-822.
9. DaProCa-retningslinje: Klassifikation-og-stadieinddeling, 2022. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_klassifikation-og-stadieinddeling_v.2.1_admgodk031221.pdf (23. jan 2023).
 10. DaProCa-retningslinje: Patoanatomisk diagnostik af prostatacancer, 2022. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_patoana_diagn_prostatac_v.1.1_admgodk030122.pdf (23. jan 2023).
 11. DaProCa-retningslinje: Billeddiagnostik, 2022. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_billeddiagnostik_v.4.0_admgodk_161222.pdf (23. jan 2023).
 12. DaProCa-retningslinje: Active Surveillance, 2023. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_active-surveillance-watchful_v.2.1_admgodk190422.pdf (23. jan 2022).
 13. DaProCa-retningslinje: Radikal Prostataktomi, 2022. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_radikal-prostataktomi_-v2.1_admgodk_161222.pdf (23. jan 2023).
 14. DaProCa-retningslinje: Kurativ strålebehandling for prostatakræft, 2023. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_stralebehandling_v.2.0_admgodk_020123.pdf (28. jan 2023).
 15. DaProCa-retningslinje: Behandling af hormonsensitiv prostatacancer, 2022. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_behandling_hormon_sens_prostatacancer_vs_3.0_admgodk_13092022.pdf (23. jan 2023).
 16. DaProCa-retningslinje: Behandling ved CRPC, 2023. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_behandling-ved-crpc_v.4.0_admgodk_12012023.pdf (28. jan 2023).
 17. Mori K, Mostafaei H, Pradere B et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020 Nov;25(11):1892-1900.
 18. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103.