
Riktlinjer för behandling av lokal prostatacancer. Bör man sålla för prostatacancer?

MIRJA RUUTU

Prostatacancer är den vanligaste cancer hos västerländska män. Dess incidens gick i Finland förbi bröstcancerincidensen redan år 2002, då man konstaterade nästan 4 000 nya fall av prostatacancer. År 2005 var fallen redan över 5 000 (1). Prostatacancer är nu vanligare än till exempel alla cancerformer i mag-tarmkanalen sammanlagt. Det är alltså frågan om ett betydande folkhälsoproblem, men det finns många osäkra faktorer när det gäller behandlingen av sjukdomen. Det har förts en livlig, ofta hätsk och känslomässig diskussion kring prostatacancer under de senaste åren – inte bara inom läkarkåren utan också i medierna och även bland politikerna.

Varför upptäcks så många fall av prostatacancer?

Åldern är den viktigaste riskfaktorn för prostatacancer. Obduktionsmaterial har visat att mer än hälften av alla män som fyllt 50 år har prostatacancer (2). Sporadiska cancerfall har upptäckts redan hos män under 30 år, men förekomsten stiger kraftigt med åldern. Männens medellivslängd har stadigt stigit i och med den ökande levnadsstandarden, och andelen gamla män i befolkningen växer. Prostatacancerpatienternas medelålder vid diagnostillfället är fortfarande rätt hög hos oss, 71 år.

Ärftliga faktorer inverkar – prostatacancer hos fadern eller hos en bror ökar risken två- eller trefalt. Hur hormoner, diet och miljö inverkar är oklart, men det verkar som om riklig förtäring av kött och fett skulle öka risken och en vegetariskt inriktad diet skulle minska den. I Fjärran östern förekommer det också

betydligt färre fall av klinisk prostatacancer än hos oss, men ockult cancer är lika vanlig på basis av obduktionsmaterial.

Då bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) togs i allmänt bruk ökade prostatacancers incidens kraftigt. Det är frågan om det enda organspecifika proteinet som utsöndras både av normal prostatavävnad vid godartad hyperplasi och av prostatacanceravvävnad. Flerfaldigt mer protein kommer dock ut i blodomloppet ur canceravvävnad än ur godartad vävnad, eftersom permeabiliteten i cancercellernas membran är stor. Urineringsbesvär är vanliga hos åldrande män. De beror ofta på godartad prostatahyperplasi som utvecklas i den inre delen av prostata runt urinröret, som blir förträngt. Cancer börjar å andra sidan vanligen i prostatas yttersta zon och ger inga som helst symtom så länge den är liten. PSA kan vara förhöjt vid båda tillstånden, och prostatacancer som upptäckts på grund av "symtomen" är ofta ett sidofynd.

Den stora europeiska undersökning om sållning för prostatacancer som fortfarande pågår i Helsingfors och Tammerfors distrikt (ERSPC = European randomized study for screening of prostate cancer) har producerat rikligt med nya patienter också i Finland (3). Denna undersökning inleddes hos oss år 1996, och män i en viss ålder som slumpmässigt har valts ur befolkningsregistret har kallats att delta i den vart fjärde år.

FÖRFATTAREN

Mirja Ruutu är professor i urologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid urologiska kliniken vid HUCS. Hon forskar i prostatacancer, njurcancer och interstitiell cystit.

Den allmänna propagandan har gjort att ett kraftigt ökande antal också helt symtomfria män utanför undersökningen har låtit göra PSA-testet. Företagsläkare och hälsocentral-läkare verkar i stor utsträckning mäta PSA i samband med hälsokontroller – ofta utan att ens ha diskuterat saken med patienten. Man hittar alltså allt fler fall av prostatacancer ju mer man söker efter dem. En stor del av de cancertumörer man nu för tiden hittar, har ingen betydelse med avseende på sin bärarens livscykel, och därför talar man om en tilltagande överdiagnostik.

PSA och biopsier

Traditionellt har man satt PSA-testets gränsvärde vid 4 µg/l – om värdet är större har man rekommenderat prostatabiopsi. Man kan dock hitta prostatacancer vid mycket lägre värden, och också av dessa cancerfall kan en del vara aggressiva. Man analyserade därför i en amerikansk undersökning (4) 2 950 män med ett PSA-värde på högst 4. Det hittades rikligt med cancerfall också vid mycket låga PSA-värden (Tabell I). Det prediktiva värdet av PSA är rätt obetydligt också i intervallet 4–10; cancer konstateras hos 20–30 procent av dessa män, men 70–80 procent har negativa biopsier (5, 6). Tyvärr kan man inte konstatera små cancertumörer med ultraljudsundersökning, eftersom prostata ger ett ojämnt eko. Användningen av ultraljud grundar sig också på att man med hjälp av undersökningen kan rikta in biopsin på det önskade området. Biopsin riktas lateralt i den perifera zonen, flera biopsier tas om prostata är stor, och i specialfall skall prov tas också från den centrala zonen. Ju fler biopsier som tas, desto fler cancerfall hittar man (7). Också hos oss tas nu rutinemässigt 12 biopsier (sex från vardera loben) i stället för tidigare sex, både på patienter som sållats och på patienter som kommer av andra orsaker.

Att bestämma förhållande mellan fritt och totalt PSA ökar i någon mån PSA:s diagnostiska noggrannhet (8, 9). Hastigheten med vilken PSA-värdet stiger kan också ange när det lönar sig att ta prostatabiopsier – för att tillförlitligt kunna bedöma stigningshastigheten, måste man dock ta flera prov med högst ett och ett halvt års intervall (10).

PSA-densiteten (förhållandet mellan PSA och prostatas volym) är till nytta för att särskilja cancer och godartad hyperplasi, men undersökningen har ännu inte etablerat sig i primärvården eftersom den kräver att pro-

Tabell I. PSA-nivåer och antal upptäckta cancerfall (4).

PSA, ng/ml	Män	Prostatacancer (%)
< 0,5	486	32 (6,6)
0,6–1,0	791	80 (10,1)
1,1–2,0	998	170 (17,0)
2,1–3,0	482	115 (23,9)
3,1–4,0	193	52 (26,9)
Sammanlagt	2 950	449 (15,2)

statans vikt bedöms noggrant med hjälp av transrektalt ultraljud. Ultraljudsundersökning genom bukväggen är en för inexakt metod att bestämma prostatas storlek.

Riktlinjer för behandling av lokal prostatacancer

Intrakapsulär (T1–T2) prostatacancer går i princip att bota med radikalbehandling. Alternativen är då radikal prostatektomi och extern eller intern strålbehandling. Om man bedömer att canceren är liten och icke-aggressiv kan man rekommendera patienten enbart uppföljning.

Radikal prostatektomi

Den första radikala prostatektomin gjordes redan för mer än 100 år sedan, men denna operation blev verkligt populär först i slutet av 1980-talet då en operationsteknik som sparade erektionsnerverna hade beskrivits (11). Vid operationen avlägsnas hela prostata och sädesblåsorna, och urinblåsans hals förenas med det avskurna urinröret. Operationen görs i allmänhet retropubiskt via ett nedre medellinjensnitt utan att peritoneum öppnas. Den kan göras också via perineum som vid den ursprungliga tekniken, men detta tillvägagångssätt är inte i allmänt bruk. Att avlägsna lymfknutorna i samband med radikal prostatektomi är kontroversiellt. I praktiken gör man hos oss lymfadenektomi kring arteria och vena iliaca communis och obturatornerven, där man ytterst sällan hittar lymfknutemetastaser om PSA är under 10. I och med att den endoskopiska kirurgin har utvecklats, kan radikal prostatektomi göras också laparoskopiskt. Metoden är skonsam för patienten men kräver betydligt längre tid i operationssalen än öppen kirurgi. Från cancerbehandlingens synvinkel

är metoderna likvärdiga. En robotassisterad operationsmetod håller på att vinna terräng. Efter öppen operation har patienten i allmänhet kateter i två veckor och efter endoskopisk kirurgi bara några dagar. Laparoskopiska radikala prostatektomier har redan börjat göras i Finland, och vid HUCS har det redan gjorts mer än ett hundratal. Robotassisterade operationer påbörjas senast år 2008.

Öppen operation ger ofta rätt riklig blödning. Skador på ändtarmen, urinledarna eller obturatornerven är sällsynta. En liten risk för venös trombos och lungemboli finns alltid, trots att man använder lågmolekylära heparinpreparat (12). Anastomosruptur eller utdraget lymfläckage förekommer sällan.

Typiska komplikationer är urininkontinens och erektionsimpotens. Den rapporterade urininkontinensförekomsten varierar mycket, eftersom det inte finns en enhetlig definition på inkontinens. Det har också visats att patienterna har en tendens att vara tillmötesgående mot den behandlande läkaren när denna frågar hur det står till, vilket gör att patienten kan underskatta symtomets svårighetsgrad. I praktiken kan man säga att bara 1–2 procent av patienterna har svår inkontinens ett år efter operationen. Efter ett år behöver största delen av patienterna inte inkontinensskydd, men hos de flesta kan det vid fylld blåsa komma någon droppe vid kraftig ansträngning.

Den rapporterade erektionsimpotensförekomsten varierar också kraftigt, mellan 20 och 100 procent. Resultaten påverkas av patientens ålder och erektionskapacitet före operationen, cancers utbredning, den använda operationstekniken och kirurgens erfarenhet. Radikal prostatektomi är en mycket teknisk operation, och det är absolut skäl att koncentrera ingreppen till urologer med stor operationsvolym.

Strålbehandling

Strålbehandlingsteknikerna har utvecklats den senaste tiden. Extern strålbehandling är rutinpraxis, men intern strålbehandling (brachyterapi) har också blivit vanligare.

Akuta biverkningar av extern strålbehandling på tarm och urinblåsa är i allmänhet övergående. Enligt olika material får upp till 20 procent av patienter som har behandlats med höga stråldoser svåra eller medelsvåra tarmbiverkningar (13). Uretrastrikturer och betydligt minskad blåskapaciteten är sällsynta men besvärliga och svårbehandlade. Cirka en tredjedel av patienterna utvecklar erektionsstörning, men det är svårt att säga

om detta beror på försämrad blodcirkulation i penis orsakad av strålbehandlingen eller på andra faktorer i samband med åldrandet. Brachyterapi orsakar ofta avsevärda lokala irritationssymtom i början, men det finns ännu inte tillräcklig kunskap om dess sena biverkningar.

Prognos efter radikalbehandling

Efter radikaloperation sjunker PSA-värdet under gränsen för det mätbara. Ett PSA-värde som på nytt blir mätbart innebär sjukdomsrecidiv. Detta händer grovt taget en tredjedel av patienterna inom 10 år. Trots det dör bara få patienter i sin sjukdom. Den cancerspecifika överlevnaden efter radikaloperation är 90 procent efter 10 år och 82 procent efter 15 år (14).

Efter strålbehandling har patienten kvar sin prostata, och PSA sjunker inte alltid till det omätbara. Värdet stiger ofta något under årens lopp, utan att sjukdomen ger kliniska symtom eller fynd. Utöver strålbehandlingen får patienter med hög recidivrisk i allmänhet också adjuvant hormonbehandling under ett par års tid, vilket verkar sänkande på PSA-nivån ännu långt efter avslutad behandling.

Tyvär finns det inte en enda ordentlig prospektiv undersökning där man skulle ha jämfört radikal prostatektomi och strålbehandling. I retrospektiva analyser verkar radikal prostatektomi vara en något bättre cancerbehandling (15), men resultaten kan innehålla felkällor, eftersom strålbehandling används för flera patienter i dåligt allmäntillstånd och vid lokalt större tumörer. Effekterna av strålbehandling och av operation vid prostatacancer ligger sannolikt så nära varandra, att det skulle behövas ett material med tusentals patienter för att påvisa stora skillnader.

På basis av olika faktorer (klinisk T-klasificering, PSA-värde, Gleasongradering av biopsier) kan man göra en prognosuppskattning av sannolikheten för att tumören inte längre är intrakapsulär. Partinis nomogram används mest (16). Enligt dem kan man indela lokal prostatacancer i tre riskkategorier (Tabell II).

Gleasons gamla gradering är fortfarande den bästa histologiska mätaren, trots att den grundar sig på patologens subjektiva uppskattning. Vi har i det praktiska arbetet ofta märkt att om en erfaren uropatolog tolkar tidigare undersökta biopsier, kan biopsigraderingen stiga märkbart. De mycket låga Gleasongraderna 2–4 borde i praktiken förekomma ytterst sällan. Omgradering kan leda till systematiskt fel vid rapporterad cancer mortalitet (17).

Tabell II. Riskgrupper med avseende på progression vid lokal prostatacancer. Enligt Partinis tabeller (16)

	PSA	Gleason	Klinisk klass
Låg risk	< 10 och	< 6 och	T1c eller T2a
Medelstor risk	10–20 eller	7 eller	T2b
Hög risk	> 20 eller	8–10 eller	T2c

I preparat från radikal prostatektomi är cancer ofta större eller multifokal i större omfattning än man kunde ha antagit utgående från biopsierna. En exakt jämförelse av prognosen efter strålbehandling och radikal prostatektomi är alltså omöjlig också av den orsaken att den slutliga stadiindelningen hos strålbehandlade inte är känd, utan bedömningen baserar sig bara på klinisk undersökning och biopsier.

Radikal prostatektomi och adjuvant strålbehandling

Strålbehandling efter radikal operation låter hårt, men undersökningar visar redan att den är till nytta för patienten då man i operationspreparatet konstaterat att cancer invaderar kapseln eller har spritt sig till sädesblåsorna eller att det finns cancervävnad i preparatets marginaler. I den randomiserade undersökningen av EORTC kunde man således visa att såväl biokemisk som klinisk progression och lokala recidiv minskade statistiskt signifikant hos patienter som fick postoperativ strålbehandling (n = 502) jämfört med de som inte fick behandlingen (n = 503) (18). Ytterligare prospektiva undersökningar om ämnet är på gång, bland andra av den finländska forskningsgruppen FinnProstata.

Exspektans utan omedelbar behandling

Enbart exspektans efter diagnostiserad lokal prostatacancer håller på att bli vanligare. Exspektansen kan uppdelas i två markant olika kategorier: en linje med avvaktande exspektans som redan länge har varit i kliniskt bruk, där man handlar först om patienten får symptom eller om man annars bedömer att det är motiverat att bromsa cancer (WW = Watchful Waiting). Det är då frågan om palliativ behandling. Aktiv exspektans (AS = Active Surveillance) är å andra sidan något

helt annat – man har hos en patient i gott skick hittat cancer som bedöms vara liten och indolent, som man inte genast vill (över)behandla, men det måste ännu finnas möjlighet till radikalbehandling om sjukdomen progredierar.

Watchful waiting

Man har redan riklig erfarenhet av WW. Kliniskt lokal prostatacancer med låg Gleasongradering innebär bara en minimal risk för patienten att dö i sjukdomen under 20 års uppföljning (6 dödsfall per 1 000 personår), medan dödsrisken under 10 år för patienter med cancer med hög Gleasongradering (8–10) är stor (121 dödsfall per 1 000 personår) (19). Den nordiska samarbetsundersökningen är den enda kritiskt genomförda randomiserade jämförande studien av radikal prostatektomi jämfört med avvaktande uppföljning. Dåligt differentierade cancerfall ingick inte alls i undersökningen. Radikal prostatektomi förbättrade statistiskt signifikant både den sjukdomsspecifika mortaliteten och totalmortaliteten under 10 års uppföljning – 9 procent av de opererade och 14 procent av de uppföljda dog i prostatacancer under denna tid (20). Det konstaterades dock inte längre några skillnader för patienter över 65 år. Man kunde räkna ut att 19 patienter måste opereras för att förhindra att en patient dör i prostatacancer under ett tidsspänn på tio år. Största delen av patienterna hade ändå kliniskt påvisbar cancer (T2) i diagnosfasen. Om samma undersökning gjordes med den nuvarande minicancer, kan det hända att man inte skulle se någon skillnad ens efter en längre uppföljningsperiod. Man har också uppskattat att det med avseende på de små cancertumörer som nu upptäcks skulle bli nödvändigt att radikalt operera 100 patienter för att förhindra ett cancerdödsfall (21). I den nyaste analysen av cancerfall som har opererats på 2000-talet kan faktiskt klart konstateras så kallad stage migration, vilket innebär att andelen små tumörer och tumörer med bättre prognos har ökat (22).

Active surveillance

Det är alltså tydligt att AS nu håller på att vinna allt mer terräng, för att undvika överbehandling och biverkningar orsakade av behandlingarna. Inom FinnProstata har man gått med i en internationell undersökning av aktiv exspektans (23). Patienter som i fråga

om allmäntillståndet och cancer lämpar sig för radikal operation eller radikal strålbehandling ingår i undersökningen sedan de gett sitt samtycke. Cancer måste enligt klinisk bedömning vara lokal (T1–2), PSA-värdet mindre än 10 µg/ml och PSA-densiteten högst 0,2 µg/l/ml. Det får finnas cancer i högst två av minst 12 biopsier och dess Gleasongrading får vara högst 6. Man har inte fastställt en övre åldersgräns, men i praktiken lönar det sig sällan att ta med män över 70 år i en dylik undersökning.

Patienterna gör sedan kontrollbesök jämlikt ofta. Om man konstaterar definierade tecken på progression, rekommenderas patienten kurativ behandling. Enligt förhandsuppskattningar kan man helt undvika eller i alla fall senarelägga behandling hos cirka hälften av patienterna med aktiv expektans. Utöver faktorer som direkt har med cancer att göra, kommer man att omfattande kartlägga patienternas livskvalitet.

Bör man sälla för prostatacancer eller inte?

För att sällning på populationsnivå ska vara meningsfull, måste den aktuella sjukdomen vara vanlig, sällningsmetoderna tillförlitliga och lätta att genomföra samt behandlingslinjerna klara samtidigt som de måste inverka positivt på prognosen. För prostatacancers del uppfylls endast villkoret att den är vanlig. I Europa är urologernas inställning till sällning klart mer negativ än i Förenta staterna. Faran med överdiagnostik och överbehandling är uppenbar. Finlands urologförening rekommenderar inte heller tills vidare allmänna undersökningar av befolkningen. Å andra sidan har PSA-snöbollen redan rullat sig så stor att det lär vara omöjligt att stoppa den. Man kan förstås göra PSA-bestämningar efter behag, bara man inser vad de kan leda till. Det är också viktigt att förstå att om cancer upptäcks, så behöver och bör den inte nödvändigtvis automatiskt behandlas. I och med en allmän attitydförändring kommer man förhoppningsvis fram till en förnuftig balans.

Mirja Ruutu
HUCS, Urologiska kliniken
PB 340
00029 HNS
mirja.ruutu@hus.fi

Referenser

1. www.cancerregistry.fi
2. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8:439-443.
3. Määttänen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. European randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trial. *Br J Cancer*;1999;79:1210-14.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
5. Määttänen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:552-553.
6. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63:316-320.
7. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430-435.
8. Finne P, Auvinen A, Aro J, et al. Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. *Eur Urol* 2002;41:619-626.
9. Koddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-399.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Early Detection V.1.2006. www.nccn.org.
11. Lepor H, Gregerman M, Crosby B, et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985;133:207-212.
12. Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS study. *Eur Urol* 2007;51:130-135.
13. Pisansky TM. External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1583-91.
14. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-57.
15. 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.
16. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.
17. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1248-53.
18. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-2101.
20. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No.4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
21. Klotz L, Nam R. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and "a number needed to treat" analysis. *Can J Urol* 2006;13:48-55.
22. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-1101.
23. Rannikko A, Ruutu M. Eturauhassyöväen aktiiviseurantana tutkimuksellista. *Finlands Läkartidning* 2007;22:2161-64.