

Radikal behandling av prostatakreft i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. I Norge påvises og behandles stadig flere tilfeller av prostatakreft i tidlig stadium. Valg av behandlingsform er basert på publiserte erfaringer om virkninger og bivirkninger.

Materiale og metode. I denne artikkelen gis en oversikt over publiserte norske erfaringer fra tidsrommet 1982–2003. Aktuelle behandlingsformer har vært transurethral reseksjon av prostata etterfulgt av laserkoagulasjon, radikal prostatektomi, radikal strålebehandling, kryoterapi, brakyterapi og ingen behandling.

Resultater og fortolkning. Det finnes ingen kontrollerte studier som kan vise om behandlingen gir helsegevinst for pasienten. Observasjonstiden er som regel meget kort. Forekomsten av bivirkninger er betydelig. Kirurgisk behandling følges av urininkontinens hos 8–77 %, ereksjonssvikt hos 38–96 % og andre komplikasjoner hos ca. 25 %. Strålebehandling fører til vannlatingsbesvær hos 20 %, ereksjonssvikt hos 51 % og tarmsymptomer hos 13–86 %. Kryoterapi gir ingen urininkontinens, men ereksjonssvikt hos 74 % og andre komplikasjoner hos 10–43 %.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Truls E. Bjerkland Johansen

tebj@sthf.no

Urologisk seksjon
Sykehuset Telemark
3901 Porsgrunn
og
Universitetet i Tromsø

Som følge av PSA-måling påvises stadig flere tilfeller av prostatakreft. De fleste av disse pasientene har sykdom som antas å være begrenset til prostata, de er dermed kandidater for helbredende, radikal behandling. I dag er det vanlig at pasienten og hans livsledsager tar aktivt del i beslutningen om hvorvidt sykdommen skal behandles eller ikke, dernest i valg av behandlingsform. Som rådgiver må legen støtte seg til publiserte behandlingsresultater og erfaring fra egen praksis.

Det er vist at leger som regel anbefaler den behandlingen de selv kan utføre (1). Urologer vil gjerne anbefale radikal prostatektomi, onkologer anbefaler ekstern strålebehandling og de som driver med brakyterapi, vil anbefale den metoden. I noen land har dette store økonomiske implikasjoner for legen.

De mest siterte artikler om effekten av radikal behandling tar som regel utgangspunkt i sterkt selekterte pasientmaterialer (2, 3). Dette har stor betydning for resultatene som blir oppnådd. I noen grad skyldes de beste resultatene at leger ved spesielle sentre er dyktigere enn andre fordi de får mer trening. De fleste pasienter vil imidlertid bli behandlet ved alminnelige sykehus av alminnelige urologer som ikke foretar seleksjon av pasientene for å sikre seg best mulige resultater og høyest mulig inntekt. Behandlingsresultatene ved slike sykehus avviker fra såkalte «centers of excellence» (3, 4).

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over foreliggende dokumentasjon om radikal behandling av prostatakreft i Norge. Dokumentasjon er det viktigste grunnlaget for valg av behandling for norske pasienter.

Materiale og metode

Materialet omfatter norske arbeider med relevans for radikal behandling av prostatakreft som er publisert i tidsrommet 1982–2004 i Vitenskapelige forhandlinger, som utgis av Norsk kirurgisk forening (5), og i medisinsk-vitenskapelige tidsskrifter. I tillegg til virkninger og bivirkninger er det

registrert behandlingsmetode, type studie, inklusjonskriterier og observasjonstid.

Vurdering av virkninger

Prostatakreft er en dødelig sykdom. Pasientens viktigste anliggende er om behandlingen vil forlenge livet, dvs. gi økt overlevelse sammenliknet med ingen behandling, ev. andre behandlingsmetoder. Prostatakreft kan være en langsomtvoksende sykdom som kan forringe livskvaliteten over lang tid. Derfor er sykdomsfri overlevelse en viktig variabel.

Vurdering av bivirkninger

De viktigste komplikasjoner og korttidsbivirkninger av radikal kirurgisk behandling av prostatakreft er operasjonsmortalitet, blodtap, tromboemboli, infeksjoner, urininkontinens, ereksjonssvikt og forandringer i urinblærens funksjon. Langtidsbivirkninger er i tillegg urinrørsforsnevring og lyskebrokk. Etter operasjonen blir den fjernede prostata undersøkt av patolog. Hvis det påvises gjennomvekst av kapselen, dvs. T3-tumor, har behandlingen ikke vært radikal. Dette er en vond beskjed å få.

Bivirkninger under strålebehandling er kvalme, tretthet, abdominalsmerter og endringer i tarmens og urinblærens funksjon. Langtidsbivirkninger er skrumping av urinblæren, urinrørsforsnevring, symptomer fra endetarmen, ereksjonssvikt og sekundærcancer.

Resultater

I tidsrommet 1982–2003 er det presentert 30 arbeider om radikal behandling av prostatakreft under årsmøtene til Norsk kirurgisk forening (5). Fem radikale behandlings-



Hovedbudskap

- Valg av radikal behandling for prostatakreft bør treffes på grunnlag av dokumenterte resultater fra den institusjon der pasienten skal behandles
- Fra norske sykehus er det publisert resultater av transurethral reseksjon av prostata etterfulgt av laserkoagulasjon, radikal strålebehandling, radikal operasjon, brakyterapi og kryoterapi
- Publiserte erfaringer fra norske sykehus er ikke i stand til å vise virkning av behandlingen definert som økt total eller sykdomsfri overlevelse. Forekomsten av bivirkninger er betydelig

Tabell 2 Sammenfatning av norske erfaringer med radikal behandling av lokalisert prostatakrefte (T1–2, No-Nx, Mo-Mx). Modalitetene er omtalt i alfabetisk rekkefølge

Modalitet	Virkning	Behandlingsomfang	Bivirkninger	Spesielle forhold
Brakyterapi	32 % av pasientene har negative biopsier etter 6 måneder	Ikke beskrevet	Ukjent En svært alvorlig komplikasjon er beskrevet	Publiserte erfaringer er basert på 29 pasienter
Ekstern strålebehandling	35–67 % klinisk progredieringsfri overlevelse i 7 år og 3 måneder (median observasjonstid)	7–8 ukers behandling i avdeling for stråleterapi i regionsykehus	13–86 % vedvarende symptomer fra blære/rectum 20 % vannlatingsbesvær 51 % ereksjonssvikt	Langtidsbivirkninger ikke rapportert
Ingen behandling	Ca. 78 % anslått relativ overlevelse etter 5 år	Intet sykehusopphold	Ingen	Økt fare for progrediering?
Kryoterapi	86 % negative biopsier etter 3 måneder	Innleggelse i 2–3 dager Suprapubisk kateter i inntil en uke	Urinlekkasje 0 % Ereksjonssvikt 74 % Diverse komplikasjoner 10–43 %	Meget kort observasjonstid
Radikal retropubisk prostatektomi	82 % residivfri etter 1 år og 3 måneder	Tre ukers innleggelse i sentral/regionsykehus Urethratkateter i tre uker	Perioperativ død < 0,3 % Blødning 3–3,7 enheter Diverse komplikasjoner < 24,6 % Urininkontinens 8–77 % Ereksjonssvikt 38–96 % 27 % redusert livskvalitet	Beskjed om at operasjonen likevel ikke er radikal, 13–62 % Ca. 10 % får umiddelbar tilleggsbehandling med stråler og/ eller hormoner Meget kort observasjonstid
Transurethral reseksjon av prostata etterfulgt av laser	83 % klinisk sykdomsfri overlevelse etter 3–6 år 97,5 % total overlevelse etter 5 år	1–2 transurethrale inngrep etterfulgt av laserkoagulasjon, 2 sykehusopphold på ca. 1 uke	Ukjent	14 års observasjonstid

metoder er evaluert. Radikal kirurgisk behandling er omtalt i 16 arbeider, hvorav ett om perineal tilgang, resten med retropubisk tilgang. Radikal ekstern strålebehandling, kryoterapi og transurethral reseksjon etterfulgt av laserkoagulasjon er omtalt i tre arbeider hver. Brakyterapi er omtalt i to arbeider, hvorav ett er en kasuistikk.

Det største pasientmaterialet om kirurgisk behandling fra én enkelt institusjon omfatter 129 pasienter som er behandlet med transurethral reseksjon av prostata etterfulgt av koagulasjon av prostatakaviteten med neodymium-yag-laser. Dette arbeidet av Hans Olav Beisland fra Aker universitetssykehus skiller seg også ut med lengst observasjonstid – 14 år (6).

Det største pasientmaterialet om strålebehandling er Wolfgang Lillebys arbeid over 203 pasienter som er fulgt gjennom sju år (7).

I samme tidsrom er det identifisert fem engelskspråklige arbeider med utgangspunkt i norske pasienter. Fire av disse pasientmaterialetene er også presentert på årsmøtet i Norsk kirurgisk forening.

Virkinger

Det finnes ingen kontrollerte studier. Det følger av studienes design at ingen arbeider kan gi svar på om behandlingen øker totaloverlevelsen eller sykdomsfri overlevelse (e-tab 1). Med unntak av Beislands og Lillebys arbeider er gjennomsnittlig observasjonstid 2,5 år for 16 av de 18 arbeidene der man har oppgitt dette. Med så kort oppfølging er det ikke mulig å vurdere om behandlingen øker overlevelsen. Beisland viste at 97,5 % av pasientene med WHO-grad 1-svulster var i live etter 15 år. I et arbeid fra

Ullevål universitetssykehus i 1983 var 64 % av pasientene med høyt differensierte svulster i live etter ti år. Dette understreker at histologisk grad, og spesielt Gleason-skåre, er den viktigste prognostiske faktor, slik det senere er vist i fire norske doktoravhandlinger fra det aktuelle tidsrom (6–9).

Bivirkninger

Det finnes ett sammenliknende arbeid over bivirkninger ett år etter radikal retropubisk prostatektomi og definitiv strålebehandling (50–66 Gy) (7). I operasjonsgruppen hadde 12 % av pasientene moderate eller alvorlige vannlatingsplager, 35 % hadde moderat eller alvorlig urinlekkasje og 71 % moderat eller alvorlig seksualfunksjonsforstyrrelse. Tilsvarende tall etter strålebehandling var 20 % med vannlatingsbesvær og 51 % med seksualproblemer. 13–38 % av strålebehandlede pasienter hadde moderate eller alvorlige bivirkninger fra tarmen.

Radikal retropubisk og perineal prostatektomi. Bortsett fra ett arbeid om perineal prostatektomi hos åtte pasienter varierer størrelsen på pasientmaterialetene fra 14 til 110 pasienter. Det største materialet er fra Haukeland Universitetssykehus og er samlet i tiårsperioden 1984–93, med gjennomsnitt 11 behandlede pasienter per år.

I en metanalyse av alle pasientmaterialer før 1998 er det oppgitt 0,5 % perioperativ mortalitet hos 350 opererte. 5 % av pasientene er imidlertid døde etter en median observasjonstid på 15,5 måneder. Forekomsten av T3-svulster etter patologisk-anatomisk vurdering av prostatapreparatet varierer fra 13 % til 62 %. Siste refererte arbeid fra Aker universitetssykehus i 2000 oppgir positive

marginer, dvs. T3-tumor, hos 48 % av pasientene.

Inkontinens rapporteres hos 9–77 % av pasientene. Graden av inkontinens er usikker. Tap av ereksjonsevne varierer fra 38 % til 75 %. Også disse tallene er usikre. Det laveste tallet omfatter pasienter som ikke oppnår ereksjon med bruk av tilgjengelige hjelpemidler. Ingen arbeider gir opplysninger om forekomst av urinrørsfornevring.

Radikal strålebehandling. I de eldste arbeidene er forekomsten av bivirkninger betydelig, hos opptil 86 %. Det er grunn til å tro at materialetene omfatter pasienter med mer fremskreden sykdom enn for de andre behandlingsmodalitetene. I en nyere artikkel rapporteres 11 % moderate gastrointestinale og 19 % moderate urogenitale bivirkninger hos 26 pasienter som er strålebehandlet for lokalisert prostatakancer med 70 Gy (10).

Brakyterapi. Begge arbeidene er fra Radiumhospitalet. Det er omtalt en pasient som fikk katastrofale komplikasjoner og et materiale på 28 pasienter hvor det hos 68 % fortsatt var malignitet i biopsier etter seks måneder.

Kryoterapi. To arbeider fra Radiumhospitalet er presentert. Det ble lagt frem optimistiske erfaringer etter de første 19 behandlingene, senere er det presentert et materiale på 107 pasienter. Det ble benyttet flytende nitrogen og førstegenerasjons kryonåler med diameter 3,5 mm. Etter tre måneder var 86 % av pasientene uten malignitet i biopsier, 39 % hadde PSA-verdi < 0,2 ng/ml og 88 % en verdi på < 2 ng/ml. 74 % hadde ereksjonssvikt, og en pasient hadde fistel mellom urethra og rectum etter tre måneder. I et arbeid fra 2003 så man ikke alvorlige kompli-

kasjoner hos noen av de 25 pasientene som var behandlet med argonbasert kryoterapi og 1,4 mm tykke nåler. I en artikkel i dette nummer av Tidsskriftet presenteres foreløpige resultater etter kryoterapi for lokalisert prostatakreft hos 40 pasienter (11).

Diskusjon

Virkninger

Når pasientansvarlig lege skal gi råd til en norsk pasient om radikal behandling av prostatakreft, er det nødvendig å opplyse om resultatene som oppnås ved den institusjon der pasienten skal behandles. Det finnes ingen norske vitenskapelige arbeider som slår fast at behandling av prostatakreft øker totaloverlevelsen eller sykdomsfri overlevelse. Det finnes heller ingen norske studier som viser at én bestemt metode har bedre virkning på sykdommen enn andre metoder. Vi må konstatere at ingen norske arbeider er egnet til å vurdere virkninger av behandlingen, slik «virkninger» er definert i denne presentasjonen. Også internasjonal litteratur er svak når det gjelder dokumentasjon av virkninger. Radikal behandling kombineres ofte med hormonbehandling fra start eller når det kommer tegn på progrediering. Hormonbehandling kan være så effektivt at den overskygger effekten av radikalbehandlingen. Da blir resultatene vanskelig å vurdere (12).

Vi har heller ikke pålitelige data som sier hvordan det går med pasienter som ikke får radikal behandling. Slik behandling ble for alvor tatt i bruk i midten av 1990-årene. Kreftregisterets observasjoner fra før denne tid er det nærmeste vi kommer data for overlevelse for lokalisert prostatakreft som ikke er forsøkt radikalbehandlet (13). Vanligvis tilbys ikke radikal behandling til pasienter over 75 år. Derfor vil overlevelsen i denne gruppen også være tilnærmet lik overlevelsen ved ikke-radikalbehandlet prostatakreft i de nærmeste aldersgruppene.

Basert på ovenstående antas femårsoverlevelsen for pasienter med ikke-radikalbehandlet prostatakreft og normalfordelt Gleason-skåre å ligge på 75–80%. Tabell 2 viser at opsjonen «ingen behandling» har best overlevelse og ingen bivirkninger av radikale behandlingsforsøk. Imidlertid vil pasienter som dør av lokalisert prostatakreft før det er gått fem år enten ha fått gal stadiemndeling eller ha hatt en meget rasktvoksende svulst. Veksthastighet og malignitetsgrad uttrykkes best i Gleason-skåre, som er en sterk prognostisk indikator enn T-stadium. Man må derfor være varsom med å trekke slutninger ut fra overlevelsedata for pasienter med prostatakreft som ikke er stratifisert etter Gleason-skåre.

Bivirkninger

Når dokumentasjonen av virkninger er usikker, blir spørsmålet om bivirkninger desto viktigere. Vi har et godt grunnlag for å vurdere antall inngrep som utføres per behandler

per institusjon per år og korttidsbivirkninger av behandlingene. I det største kirurgiske materialet fra Haukeland Universitetssykehus ble det utført omtrent ti inngrep per år. Den europeiske urologforeningen anbefaler minimum 25 inngrep per operatør per år for å sikre kvaliteten (3).

En mann som vurderer å la seg radikaloperere for prostatakreft, må være forberedt på at det er opptil 60% sannsynlighet for at han etter inngrepet vil få beskjed om at man ikke har fått med seg alt svulstvev under operasjonen. Dette kan bety at det er operert til ingen nytte. Denne andelen er sannsynligvis lavere i dag enn i begynnelsen av tidsrommet som er vurdert, fordi PSA-måling er tatt i bruk i stadiemndelingen. I de eldste pasientmateriale baserte man seg kun på klinisk og bildediagnostisk bedømmelse av T-stadium.

Urinlekkasje forekommer forbigående eller permanent hos omtrent halvparten av pasientene. Dette kan være en invaliderende bivirkning. Det er mulig å behandle urinlekkasje ved å operere inn en kunstig lukkemuskel. Ingen resultater er publisert. Ekstern strålebehandling, kryoterapi og laserkoagulasjon gir minst fare for urininkontinens.

Forekomsten av ereksjonssvikt er så høy at ingen bør la seg behandle med noen modalitet uten å være forberedt på at ereksjonsevnen kan gå tapt. Hos en stor del av pasientene kan dette avhjelpest med perorale fosfodiesterasehemmere eller intraurethral instillasjon, ev. intrakavernøs injeksjon, av alprostadil. Ereksjonssvikt antas å være mindre hyppig etter strålebehandling, men i dag kombineres strålebehandling svært ofte med kastrasjonsbehandling, og da tapes både ereksjon og libido. Forekomsten av urinlekkasje etter kirurgi er omtrent like høy som forekomsten av bivirkninger fra tarmen etter strålebehandling.

De fleste som i dag tilbys radikal behandling av prostatakreft, er ellers friske menn med god livskvalitet. Ca. 30% får dårligere livskvalitet etter kirurgisk behandling. Det knytter seg imidlertid usikkerhet til registrering av komplikasjoner og livskvalitet. Det er sannsynlig at man rapporterer for gode resultater. Som regel er det behandleren selv som står for evalueringen, hvilket er vitenskapelig betenkelig. På den annen side kan reduksjon i livskvalitet være en akseptabel pris hvis man blir helbredet for en dødelig sykdom. Ereksjonens betydning for livskvaliteten er overdrevet (7).

Perspektiver

Det kan være meget vanskelig å bestemme om en pasient med prostatakreft skal radikalbehandles eller ikke (14). PSA-måling har endret populasjonen av pasienter som får stilt diagnosen og som blir behandlet. Det er mange faktorer å ta hensyn til. Ofte vil histologisk grad være avgjørende. I de senere år er et nytt moment kommet til i denne vurderingen. Pasientenes aktive medvirkning i diagnostiske og terapeutiske overveielser

har vist at vissheten om å ha prostatakreft i seg selv er en tungtveiende grunn for behandling. Som en følge av dette behandles stadig flere pasienter med sykdom i tidlig fase og med gunstig prognose. Norsk praksis selekterer nå pasienter etter modell av «centers of excellence».

Transurethral reseksjon etterfulgt av laserkoagulasjon benyttes ikke lenger, til tross for at det er den metoden som har de beste dokumenterte resultatene. Strålebehandling anvendes mer og mer, uten at det er lagt frem resultater som viser at metoden har bedre virkning og totalt sett færre bivirkninger enn andre. Det er tankevekkende at vi i løpet av 22 år med moderne behandling og ca. 30 000 nyoppdagede tilfeller av prostatakreft ikke er i stand til å dokumentere vitenskapelig om behandlingen som tilbys, gir helsegevinst for pasientene.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Fowler FJ jr., McNaughton CM, Albersen PC et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 3217–22.
2. Johansen TEB, Dahl O, Heikkilä R et al. Brakyterapi ved prostatakreft. Medisinsk metodevurdering basert på egen litteraturgranskning. SMM-rapport nr. 2/2002. Oslo: Sintef Helse, 2002.
3. Van Poppel H, Anderson J, Abbou C. Radical prostatectomy – which approach, complications and management. European School of Urology, Course book, Course 14. Wien: European Association of Urology, 2004.
4. Hu J, Gold KF, Pashos CL et al. Temporal trends in radical prostatectomy complications from 1991 to 1998. *J Urol* 2003; 169: 1443–8.
5. Vitenskapelige forhandlinger. De Norske Kirurgiske foreninger. Oslo: Norsk kirurgisk forening, 1982–2003.
6. Beisland HO. Neodymium-yag laser in the treatment of urinary bladder carcinoma and localized prostatic carcinoma. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 1986.
7. Lilleby W. Definitive external beam radiotherapy of patients with prostate cancer: prognostic parameters, quality of life and outcome. Doktoravhandling. Oslo: Unipub, 2003.
8. Waaler G. Prostatic cancer in Aust-Agder county, Norway. Doktoravhandling. Bergen: Universitetet i Bergen, 1994.
9. Berner A. Carcinoma of the prostate. A multivariate analysis of the prognostic significance of grade, DNA ploidy, prostate-specific antigen, p53 expression, extent of disease and age. Doktoravhandling. Oslo: Universitetet i Oslo, 1995.
10. Karlsdottir A, Johannesen DC, Muren LP et al. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 43–53.
11. Johansen TEB. Kryoterapi ved prostatakreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1661–3.
12. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–9.
13. Kreft i Norge 2000. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, 2002.
14. Stegenga SK, Occhipinti S, Gardiner RA et al. Making decisions about treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2002; 89: 255–60.