

An abstract painting of a person from the chest up, wearing a red dress. The person has a yellow face and is set against a blue background. The style is expressive with thick black outlines and textured brushstrokes.

midt
regionmidtjylland

Prostatacancer

Information til
praktiserende
læger

PSA-test af
asymptomatiske
mænd

Forfattere

Dr. Deborah C. Burford¹
Professor Michael Kirby²
Dr. Joan Austoker¹

¹ Cancer Research UK Primary Care
Education Research Group
Cancerepidemiologisk afdeling
Oxford Universitet

² Gæsteprofessor
Fakultetet for sundhed og humaniora
Hertfordshire Universitet

Oversættelse og bearbejdelse

Flemming Bro
praktiserende læge, dr.med
Centerleder Cancer i Praksis
Primær Sundhed, Region Midtjylland

Michael Borre
overlæge, ph.d, dr.med
Urinvejskirurgisk afdeling
Århus Universitetshospital, Skejby

Udgivet af

Cancer i Praksis, Region Midtjylland,
oktober 2009

Pjecen kan rekvireres hos:
Cancer i Praksis, Primær Sundhed,
Region Midtjylland
Tlf: 8728 4580
eller downloades på
www.canceripraksis.dk

Layout

Grafisk Service



Indledning	4
1 Baggrund	6
1.1 Hyppighed og dødelighed	6
1.2 Prostatacancers naturhistorie.....	9
1.3 Risikofaktorer for prostatacancer.....	10
1.4 Kliniske karakteristika	12
1.5 Symptomer i de nedre urinveje på prostatacancer	12
2 Diagnostik	13
2.1 PSA-testen	13
2.2 Digital rektal eksploration (DRE) af prostata	17
2.3 Transrektal ultralyd (TRUS)	17
2.4 TRUS-styret prostatabiopsi og Gleason-score	17
2.5 Billeddiagnostik.....	19
2.6 Fremtiden for påvisning af prostatacancer	19
3 Behandling	20
3.1 Lokaliseret prostatacancer	20
3.2 Lokalt fremskredet og metastatisk prostatacancer	23
3.3 Sygdomsmonitorering med PSA.....	23
4 Befolkningsscreening	24
5 Konklusioner	26
6 Kilder til yderligere information	27
7 Bilag	28
Bilag 1: Komplikationer ved TRUS-biopsi.....	28
Bilag 2: Komplikationer ved radikal prostatektomi	28
Bilag 3: Komplikationer ved strålebehandling	29
Bilag 4: Komplikationer ved adjuvant hormonbehandling	29
Ordliste	30
8 Referencer	31

Indledning



Denne pjece indeholder baggrundsinformation om diagnosticering og behandling af prostatacancer. Den beskriver problematikker ved anvendelse af PSA-testen. Pjecen er en del af en dialogpakke, som også indeholder et resumékort og et patientinformationsark.

Formålet med pjecen er at give praktiserende læger en lettilgængelig information om prostatacancer. Pjecen kan anvendes til støtte i samtalen med mænd om fordele og ulemper ved at få foretaget en test med prostataspecifikt antigen for prostatacancer.

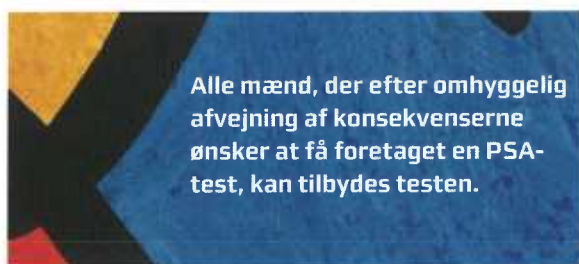
Dialogpakken er inspireret af erfaringer, hentet fra England »Prostate Cancer Risk Management Programme – an information pack for Primary Care»,



som blev publiceret i 2002 [1]. Informationspakken blev i 2009 revideret og opdateret med de nyeste forskningsresultater [2].

Projektgruppen 'Cancer i Praksis' har fungeret som tovholder på udarbejdelsen af et lignende tilbud til de praktiserende læger i Danmark. I samarbejde med de engelske forfattere, repræsentanter fra praksis og urologer fra urologiske afdelinger er informationspakken oversat og tilpasset danske forhold. Derudover har informationspakken været forelagt Dansk Urologisk Selskab (DUS) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM).

Prostatacancer er den næsthøypigste årsag til cancerrelaterede dødsfald blandt mænd i Danmark og der har været fokus på sygdommen i medierne [3]. PSA-testen er i øjeblikket den bedste tilgængelige test. Den kan medvirke til diagnosticering af lokaliseret prostatacancer, hvor det er muligt at tilbyde en potentielt helbredende behandling. Der er imidlertid en række usikkerhedsfaktorer i forbindelse med PSA-testen, diagnosticering og behandling af prostatacancer. Der findes aktuelt intet belæg for, at fordelene ved et PSA-baseret screeningsprogram vil være større end ulemperne.



Et af formålene med dialogpakken er at sikre, at mænd, der er bekymrede over risikoen for prostatacancer, får klar og nuanceret information om fordele og ulemper ved PSA-testen, udredning med biopsier og de forskellige behandlingsmuligheder for prostatacancer. Dette vil gøre mændene i stand til at foretage informerede beslutninger om, hvorvidt de vil have foretaget en PSA-test. En væsentlig andel af mænd har forkert eller utilstrækkelig viden om PSA-testen, som de enten har fået fra medier, vennekredse eller familie.

Det kan være en fordel for en mand at kende sit PSA-niveau og få konstateret cancer på et "tidligt" stadium, men der kan også være ulemper ved at blive testet. Patientens personlige præferencer bør være et vigtigt element i beslutningen.

Forskellige faktorer påvirker den enkelte mands beslutning om, hvorvidt han vil have foretaget en PSA-test. Det kan være frygt for cancer eller konsekvenserne ved at få diagnosticeret en sygdom, som sandsynligvis ikke vil blive symptomatisk. En anden faktor kan være, at potentielle komplikationer efter behandling kan have en indvirkning på livskvaliteten. Desuden kan det være væsentlig for mandens beslutning, at der ikke findes videnskabelige evidens for screening med PSA-test [4].

1. Baggrund

1.1 Hyppighed og dødelighed

Næst efter lungecancer er prostatacancer den hyppigste årsag til cancerrelaterede dødsfald blandt mænd i Danmark. Incidensen er stigende og i 2006 blev 3.087 mænd diagnosticeret med prostatacancer, hvilket er dobbelt så mange som 10 år tidligere. (tabel 1).

I tabel 2 ses, at 1.179 mænd døde af sygdommen i 2006 [3].

Tabel 1: Antal nye tilfælde af prostatacancer, incidens pr. år 1997-2006

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Incidens	1641	1800	1884	1996	2049	2261	2444	2652	3030	3087

Uddrag fra "Nye tal fra Sundhedstyrelsen". Årgang 12 nr. 14, oktober 2008, s. 13.

Den kraftige stigning i antallet af nye tilfælde af prostatacancer indenfor de seneste år skal især ses som et udtryk for udvidet diagnostik, men befolkningens ændrede alderssammensætning har også en effekt.

Tabel 2: Dødsfald forårsaget af prostatacancer i absolutte tal, 1995-2006

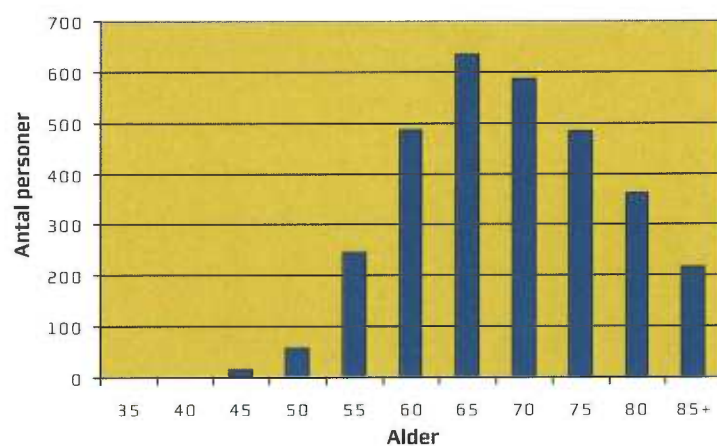
	1995	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Dødsfald	1050	1084	1126	1149	1065	1119	1108	1179

Uddrag fra "Nye tal fra Sundhedsstyrelsen". Årgang 12 Nr. 10, september 2008, s. 30.



Prostatacancer er en sygdom, der overvejende rammer ældre mænd. Den diagnosticeres sjældent hos mænd under 50 år (figur 1). Den gennemsnitlige alder ved diagnosen er 70-74 år, og den gennemsnitlige alder ved dødsfald med prostatacancer er 80-84 år.

Figur 1: Nye tilfælde af prostatacancer i Danmark fordelt på alder, 2006



Kilde: Nordcan [5].

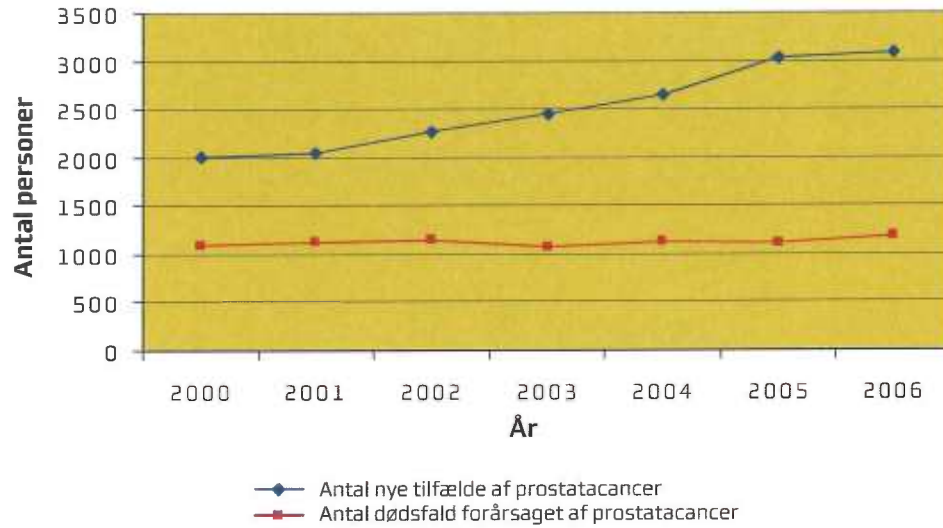
Den aldersstandardiserede dødsrate pga. prostatacancer i perioden 1995 til 2006 fremgår af tabel 3. Det ses, at raten er stabil trods den voldsomt stigende hyppighed af nye tilfælde (figur 2).

Tabel 3: Prostatacancer, aldersstandardiserede dødsrater pr. 100.000 indbyggere 1995-2006

	1995	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Dødsrate	20,0	20,3	21,0	21,2	19,7	20,4	20,1	21,1

Uddrag fra "Nye tal fra Sundhedstyrelsen". Årgang 12 nr. 10, september 2008, s. 6.

Figur 2. Udviklingen i prostatacancer for perioden 2002-2006



En 50-årig mands risiko for at udvikle prostatacancer er ca. 42 %, mens risikoen for at dø heraf er under 4 %. Af de dødsfald, der forårsages af prostatacancer, forekommer 93 % i aldersgruppen 65 og ældre. I en alder af 80 år vil ca. 80 % af alle mænd have cancerceller i deres prostata (tabel 4) [6].



Tabel 4. Tilstedeværelse af prostatacancer konstateret ved obduktion

Alder (år)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Andel af mænd med konstateret prostatacancer ved obduktion	8 %	28 %	39 %	53 %	66 %	80 %

Antallet af tilfælde med prostatacancer er steget støt gennem det sidste århundrede [3]. Stigningen skyldes til dels,

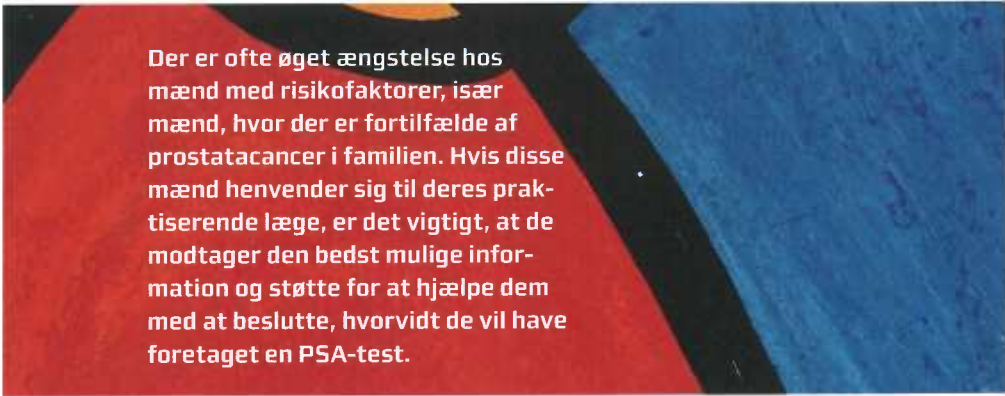
- 1) at befolkningen bliver ældre,
- 2) dels en forbedret registrering i cancerregistre
- 3) større præcision i diagnosticeringen og
- 4) nye metoder til påvisning af prostatacancer.

Oprindeligt blev prostatacancer typisk diagnosticeret ved transuretral resektion af prostata (TURP) ved behandling for intravesikal obstruktion, herunder obligatorisk histologisk undersøgelse af væv fjernet under TURP. Siden har den diagnostiske udredning været baseret på den udbredte stigning i anvendelsen af PSA-testen og ultralydsvejledte biopsier (TRUS) hos mænd med forhøjede PSA-niveauer. De sidstnævnte test har medført diagnosticering af flere cancertilfælde, hvoraf nogle ikke ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid [7].

1.2 Prostatacancers naturhistorie

Der er ikke fuldt kendskab til prostatacancers naturhistorie. Prostatacancer er ikke en enkeltstående sygdom, men snarere et spektrum af sygdomme, der varierer fra langsomt voksende tumorer, som ikke nødvendigvis medfører symptomer eller afkortelse af levetiden, til meget aggressive tumorer (se graduering i afsnit 2.4). Nogle tumorer kan udvikle sig fra lavrisiko til højrisiko. Den største andel af mænd med langsomt voksende tumorer dør med deres cancer snarere end af den.

1.3 Risikofaktorer for prostatacancer



Der er ofte øget ængstelse hos mænd med risikofaktorer, især mænd, hvor der er forekomst af prostatacancer i familien. Hvis disse mænd henvender sig til deres praktiserende læge, er det vigtigt, at de modtager den bedst mulige information og støtte for at hjælpe dem med at beslutte, hvorvidt de vil have foretaget en PSA-test.

Årsagerne til prostatacancer er ikke kendt med sikkerhed [8].

Den stærkeste risikofaktor er alder (se figur 1), men andre faktorer spiller også en rolle.

Fortilfælde i familien

Der ses nogle gange adskillige tilfælde af prostatacancer i den samme familie, og ca. 5-10 % af alle tilfælde antages at være arveligt betinget [9]. Det er blevet anslået, at et stærkt prædisponerende gen kan være ansvarligt for 43 % af tilfældene der opstår før 55-års alderen [10]. Der forskes i øjeblikket i at identificere prædisponeringsmarkører for prostatacancer [11]. Der er blevet påvist en sammenhæng mellem prostatacancer og tidligere tilfælde af brystcancer i familien, og denne sammenhæng formodes at skyldes generne BRCA1 og BRCA2 [12, 13].



Den relative risiko for prostatacancer stiger, jo flere slægtninge i første led, der er blevet diagnosticeret (tabel 5). Den relative risiko fra far til søn stiger med faktor 2,5, mens den relative risiko mellem brødre stiger med faktor 3,4 i forhold til baggrundsbefolkningen [14].

Tabel 5. Indvirkning af fortilfælde i familien på den relative risiko for prostatacancer

Antal diagnosticerede slægtninge i første led	Relativ risiko
1	2,5 gange, stigende til 4,3 gange, hvis slægtningen var under 60 år på diagnosticeringstidspunktet
2	3,5 gange

Dansk Urologisk Selskab og Dansk Prostata Cancer Gruppe anbefaler screening for prostatacancer med årlig PSA-test og rektaleksploration for mænd med familiær disposition, påbegyndt ved 50-årsalderen, men senest 5-10 år før den tidligste debutalder for prostatacancer i i familien. Kontrollerne bør ophøre når kurativ terapi ikke længere er aktuel på grund af alder [15].

Kost

Meget af den forskning, der er udført for at undersøge sammenhængen mellem kost og prostatacancer, er indtil videre resultatløs [16]. Nogle undersøgelser tyder på, at lycopen [17, 18] og muligvis selen [19] kan have en beskyttende virkning, mens dataene for rødt kød er tvetydige [16]. En kost med et højt indhold af protein eller kalcium fra mejeriprodukter kan øge risikoen for at udvikle prostatacancer [20]. Fedme er også blevet forbundet med prostatacancer, idet risikoen for alvorlige tilfælde af sygdommen stiger i takt med BMI-tallet [21]. En nylig gennemgang af 18 undersøgelser viste, at kønshormoner ikke har nogen indvirkning på risikoen for prostatacancer [22].

1.4 Kliniske karakteristika

Lokaliseret prostatacancer

I modsætning til benign prostata hypertrofi (BPH) har prostatacancer en tendens til at udvikles i den perifere del af prostata. Tidlige cancertilfælde forårsager derfor sjældent symptomer men kan hos nogle palperes ved hjælp af digital rektal eksploration (DRE).

Ved lokaliseret prostatacancer er cancercellerne indesluttet i kapslen og er normalt asymptomatisk.

Lokaliseret cancer varierer fra blot nogle få celler til mere udbredt sygdom, der betragtes som "klinisk vigtig".

Ved lokaliseret fremskredet prostatacancer har cancertilfælde bredt sig uden for prostatas kapsel og er oftest også asymptomatiske.

Metastatisk prostatacancer

Metastaser kan være det første tegn på prostatacancer, som hyppigt metastaserer til knoglerne og dermed forårsager smerte. På røntgenbilleder ses disse ofte som en sklerotisk læsion. Lymfeknuderne involveres også hyppigt, hvilket kan medføre lymfødeme og obstruktion af de øvre urinveje. Selv om de fleste mænd med metastatisk prostatacancer dør af sygdommen, reagerer den godt på hormonbehandling, der ofte kan holde den under kontrol i flere år. Ca. 30 % af de mænd, der får konstateret metastatisk prostatacancer, overlever i mere end fem år [23].

1.5 Symptomer i de nedre urinveje på prostatacancer

Symptomer i de nedre urinveje (lower urinary tract symptoms (LUTS)) optræder hyppigt hos ældre mænd. Tidlig prostatacancer forårsager i sig selv normalt ikke symptomer. Symptomer på LUTS (hyppighed, trang, igangsætningsbesvær, efterdryp og/eller overaktiv blære) hænger ofte sammen med tilstedeværelsen af benign prostataforstørrelse (BPH) snarere end prostatacancer [24]. Mellem 70 og 80 % af prostatatumorer opstår i yderkanten af kirtlen væk fra urinrøret [25]. På det tidspunkt, hvor prostatacanceren i sig selv forårsager LUTS, kan den således have nået et fremskredet og uhelbredeligt stadium.

Når en mand søger rådgivning om LUTS, kan dette afstedkomme undersøgelser, hvor der diagnosticeres en samtidig prostatacancer, medens fravær af LUTS ikke udelukker prostatacancer [26].



2. Diagnostik

Der findes i dag flere metoder til bestemmelse af tilstedeværelsen og/eller udbredelsen af prostatacancer:

- ▶ PSA-testen
- ▶ Digital rektal eksploration (DRE)
- ▶ Transrektal ultralydsscanning (TRUS)
- ▶ TRUS-vejledte prostatabiopsier og histologi
- ▶ Billeddiagnostik (knoglescintigrafi, røntgen, MR- og CT-scanning)

2.1 PSA-testen

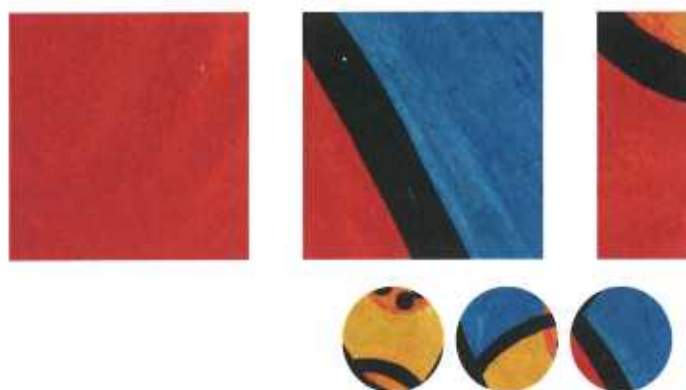
PSA-testen bør ikke føjes til listen over undersøgelser uden en omhyggelig redegørelse for, hvorfor testen udføres, og hvilke konsekvenser den har.

PSA er en prostataspecifik og ikke tumorspecifik markør. Prostataspecifikt antigen (PSA) er et glycoprotein, der er ansvarligt for at gøre sæd flydende og lade sædceller svømme frit. Det produceres ved både benigne og maligne processer, der involverer epitelceller i prostata. På grund af en ændring i prostatas opbygning i forbindelse med tilstande som f.eks. prostatitis og BPH samt prostatacancer forekommer der udsivning af PSA og dermed en stigning af PSA-niveauet i blodet.



Hyppigheden af prostatacancer varierer med op til en faktor fire mellem europæiske lande, idet den er højere i de lande, hvor PSA-test er mere almindelige [27]. Jo flere mænd, der får taget en PSA-test, jo flere mænd vil få påvist prostatacancer. Hvis der findes en klinisk relevant prostatacancer, giver PSA-testen mulighed for at diagnosticere denne på et stadium, hvor behandlingsmulighederne og udsigterne er gode. PSA-testen fører imidlertid ofte til påvisning af klinisk ikke-signifikante cancertilfælde, som ikke har givet gener i mandens levetid. **I dag er det ikke muligt i det tidlige stadie at skelne mellem klinisk vigtige og ikke-signifikante tilfælde.**

PSA-test er i øjeblikket den bedste metode til påvisning af en øget risiko for lokaliseret prostatacancer. Eftersom PSA er et enzym, som også findes hos mænd uden prostatacancer, og PSA-værdierne har tendens til at stige med alderen pga. BPH, ligger vanskeligheden ved at anvende denne markør i at definere "normalområdet" og vide, hvornår henvisning til specialist samt biopsi er hensigtsmæssige.



Fordele ved testen

- ▶ PSA-testen kan opdage cancer, før der er opstået symptomer.
- ▶ PSA-testen kan opdage cancer på et tidligt stadium, hvor canceren kan kureres, eller hvor behandling kan forlænge levetiden.





Begrænsninger ved testen

- ▶ PSA-testen er ikke diagnostisk: Personer med forhøjet PSA-niveau skal til yderligere undersøgelse, eventuelt transrektal ultralydsvejledte, er (TRUS) prostatabiopsi (se afsnit 3.4) for at bekræfte tilstedeværelsen af prostatacancer.
- ▶ PSA er ikke tumorspecifikt [28]. Derfor kan andre tilstande, såsom benign prostataforstørrelse, prostatitis, residualurin og infektioner i de nedre urinveje også medføre et forhøjet PSA-niveau. **Ca. to tredjedele af alle mænd med forhøjet PSA-niveau¹ har IKKE prostatacancer, der kan konstateres ved biopsi**, men dette tal kan variere fra hospital til hospital [29, 30].
- ▶ PSA-testresultatet er muligvis ikke forhøjet og indgyder falsk tryghed. **Ca. 15 % af alle mænd med et "normalt" PSA-niveau kan have prostatacancer**, og 2 % vil have lavt differentierede cancere, selv om det ikke vides, hvor mange af disse, der ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid [37]. Dette skyldes PSA-testens ringe følsomhed og specificitet [36].

¹ I denne publikation klassificeres et forhøjet PSA-niveau som >4 ng/ml.

- ▶ PSA-testen kan medføre påvisning af prostatacancer, som ikke ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid.
- ▶ PSA-testen skelner ikke mellem
 - 1) aggressive tumorer i et tidligt stadium, som vil udvikle sig hurtigt og
 - 2) tumorer, som ikke er aggressive.

Praktiske detaljer omkring testen

I forbindelse med en PSA-test, må manden **IKKE** have en aktiv urinvejsinfektion (PSA-niveauet kan være forhøjet i måneder efter en infektion).

Retningslinjer for henvisning

Patienten bør deltage i alle beslutninger vedrørende henvisning til en anden behandler, og der skal tages hensyn til konkurrerende sygdomme.

Sundhedsstyrelsens aldersrelaterede referenceværdier for henvisning er anført i tabel 6.

Tabel 6. Aldersrelaterede referenceværdier for henvisning for totalt PSA-niveau [32]

Alder (år)	PSA referenceværdi (ng/mL)
50-59	> 3.0
60-69	> 4.0
≥70	> 5.0



2.2 Digital rektal eksploration (DRE) af prostata

DRE er en nyttig diagnostisk test for mænd med symptomer i de nedre urinveje.

DRE anbefales ikke som en screenings-test for asymptomatiske mænd.

DRE er en nyttig diagnostisk test for mænd med symptomer i de nedre urinveje eller symptomer, der tyder på metastatisk prostata cancer. Den giver mulighed for at vurdere prostata mhp. tegn på prostatacancer (hård kirtel, nogle gange med tydelige småknuder) eller benign forstørrelse (glat, fast, forstørret kirtel). En mand, hvor DRE rejser mistanke om prostatacancer, skal tilbydes yderligere udredning samt PSA test. Prostatacancer kan medføre ændringer, der kan registreres vha. DRE, men disse ændringer er ikke specifikke, og en væsentlig andel af prostatacancer i det tidlige stadie opdages ikke ved hjælp af DRE [33]. En kirtel, der føles normal, er ikke ensbetydende med, at der ikke er en tumor.



2.3 Transrektal ultralyd (TRUS)

TRUS kan anvendes til at undersøge prostata og bestemme dens størrelse nøjagtigt. Undersøgelsens primære værdi ligger dog i at muliggøre nøjagtig nåleplacering i prostata under systematisk udtagelse af prostatabiopsier. Undersøgelsen er ikke tilstrækkeligt pålidelig til at udelukke prostatacancer.

2.4 TRUS-vejledte prostatabiopsi og Gleason-score

Ca. to tredjedele af de mænd, der får foretaget TRUS-biopsier på grund af et forhøjet PSA-niveau, viser sig ikke at have cancer.

Det er uklart, hvad der er den bedste håndtering af mænd med et konstant højt PSA-niveau, men med negative biopsier. Disse mænd kan imødesee lange perioder med opfølgning og kan derfor opleve betydelig ængstelse.

Under en TRUS-biopsi tages der ultralydsvejledt 10-12 nåleprøver af prostatavæv gennem rektum [34]. Hvis der påvises en tumor, vil en histologisk undersøgelse afsløre, hvor differentieret tumoren

