

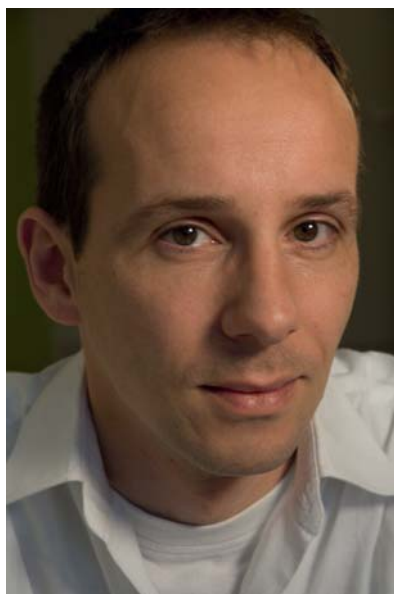
# Biopsifri diagnose af prostatakræft og HIFU behandling

Indlæg fra Sven Erik Landstrøm (sil@pc.dk) og Poul Nielsen (pn-jt@post5.tele.dk), medlemmer af PROPA

**I** PROPA NYT, nr. 4, 2008, har vi givet en orientering om HIFU-klubben og de resultater, som 8 af klubbens medlemmer har opnået ved hjælp af en række HIFU-behandlinger i Heidelberg, Tyskland, som alle er kommet i stand på eget initiativ og for egen regning. Det har medført, at vi har haft en løbende kontakt med lægerne i Heidelberg. Heidelberg-klinikken tilbød os i 2009 en grundig information om den nyeste kræft-diagnostik. Samtidigt ville vi på et møde her i landet få mulighed for at få besvaret spørgsmål om sygdommens karakter og behandling. Mødet fandt sted på Rømhø den 1. august 2009. Danske læger fik invitation til mødet, men meldte ikke tilbage.

I HIFU-klubben mener vi, at problemet med det voksende antal kræfttilfælde ikke skal løses ved at holde folk i uvidenhed om deres eventuelle sygdom længst muligt, men ved at opspore eventuel prostatacancer så tidligt som muligt for at muliggøre en helbredende behandling. Da det imidlertid ofte er vanskeligt at afgøre, om en påvist kræftknode er af den fredelige art eller af en mere aggressiv type, som kræver hurtig behandling, er der stort behov

for supplerende metoder til diagnosticering udover PSA-målinger og biopsier. Der forskes meget i problemet verden over, men vi har ikke selv oplevet, at danske læger har taget andre metoder i brug end de gængse. Det følgende er et kort resumé af den del af Dr. Th. Dill's foredrag, som omhandlede biopsifri diagnose, behandling og prognose. Måske kan den være til inspiration.



Dr. Th. Dill

## Dr. Th. Dills foredrag

I 15 år har Klinikken for Prostata Terapi i Heidelberg behandlet patienter fra hele Europa, dels for godartet forstørret prostata og dels behandling af prostatakræft med HIFU (Høj Intensitet Fokuseret Ultralyd). Senest har klinikken arbejdet med biopsifri diagnose i samarbejde

med en gruppe onkologer og radiologer.

Begrundelsen er en usikker tolkning af de foreliggende biopsier, samt at udtagning af biopsier kan medføre infektion og spredning af kræftceller til blodbanen. Disse biopsier udtages med en tynd nål, og der tages normalt 16 prøver fra prostata.

Der foreligger en problematisk situation, hvis der ikke med sikkerhed kan påvises prostatakræft, samtidigt med at foreliggende kliniske iagttagelser tyder på dette. I sådanne tilfælde tager urologerne flere biopsier, indtil der findes en sikker indikation for cancer.

Udtagning af biopsier beskadiger prostata og efterfølges af en kraftig midlertidig PSA-øgning. Hvis PSA før biopsiprøven f.eks. var 6, vil den efter biopsien evt. være 12, og 3 måneder senere er den måske faldet til 8. Imidlertid får dette urologerne til at tage endnu flere biopsier, hvorved mængden af cirkulerende kræftceller i blodet øges. Dette erkendes ikke af mange urologer, men det blev påvist allerede for 10 år siden ved hjælp af PCR-teknikken (Polymerase Chain Reaction – en følsom laboratoriemetode). Sådanne undersøgelser foregår nu i München, og her kan man i blodprøver ikke alene bestemme antallet af kræftceller, men også arten af deres DNA.

Men selv med et klart bevis for prostatacancer ved hjælp af biopsier og andre undersøgelser er situationen ikke fuldt afklaret. Patologiske undersøgelser af vævsprøver efter operation (prostatektomi) viser ofte, at de forudgående antagelser har været ukorrekte. Man har ikke kendt arten af kræften eller status for lymfeknuderne. Kun at der var konstateret prostatakræft. Gleason-tallet har selvfølgelig en vis betydning, men patologerne kommer frem til forskellige bedømmelser. Derfor er Gleason-tallet ikke en sikker parameter.

Hvis PSA er større end 10 anbefaler vi i Heidelberg CT scanning af underlivet og knogle-skintigrafi for at detektere evt. metastaser, men scanning af lunger og evt. af leveren kan også komme på tale. Metastaser i lunger og lever er dog sjældne. Men disse konventionelle CT og knogle-scanninger er desværre utilstrækkelige. De viser ikke mindre, men kun større metastaser.

I Heidelberg prøver vi nu at lave en diagnostisk beregning uden brug af biopsier samt

at forbedre den prognostiske information til gavn for patient og læge. Og hvad er her vigtigt? Vi har brug for følsomhed, dvs. en metode til at sikre at vi ikke overser kræftknuder, og specificitet, som betyder, at falske positive resultater undgås. Det er bl. a. vigtigt, at vi ikke siger: ”Dette er kræft”, hvor det i virkeligheden er en betændelsestilstand (inflammation). Omvendt er det også vigtigt, at vi ikke siger: ”Dette er betændelse”, når det i virkeligheden er kræft. Vi prøver samtidigt at få et klart billede af kræftknudens TNM-klassifikation, og specielt om der er gennemvækst af prostatas indkapsling. Herudover prøver vi at finde ud af, om der evt. er kræft i lymfeknuderne. Det er vigtigt at vide dette før en behandling af hensyn til valg af bedste behandlingsmetode.

Imidlertid er det ikke nødvendigt at behandle alle kræfttilfælde. Nogle gange kan ”vent og se strategien” (watchful waiting) være relevant. Hvis patienten vælger denne strategi, har urologen behov for et redskab til løbende at kontrollere kræft-

knuden - om den *vedbliver* at have samme størrelse eller begynder at vokse. Hvis patienten vælger behandling, har urologen tilsvarende behov for løbende at kontrollere resultatet af behandlingen. Dvs. om behandlingen har helbredt patienten, eller om det er nødvendigt at fortsætte behandlingen, som så må være så skånsom som muligt og samtidig så billig som muligt.

Vi benytter derfor en beregningsmetode, som giver en forbedret fortolkning af PSA-værdien. Hvis PSA er mindre end 2 før en evt. behandling, er der normalt ikke grund til at frygte, at det er en farlig prostatakræft. Hvis PSA er større end 2, har vi nye redskaber til at hjælpe os med at fortolke denne PSA-værdi. Det er et nyt computerprogram (kunstigt neuralt netværk) udviklet af urologer i Berlin. Det tager udgangspunkt i patientens konkrete data såsom alder, prostatas volumen, DRE (finger-test) og forholdet mellem frit PSA og totalt PSA. Derefter sammenlignes disse konkrete oplysninger med en lang række tilsvarende oplysninger fra andre sygdomsforløb, så-

RISIKOVURDERING FOR PROSTATAKRÆFT	
Kunstigt neuralt netværk (KNN)	
Patient identifikation	JH
Alder (år)	67
PSA test	Roche
Total PSA (ng/ml)	5
Frit PSA (i procent)	10
Prostata volumen (ml)	45
Fingerundersøgelse	negativ

Patientens KNN værdi:  
0,339

Tærskelværdi: 0,279

**RISIKO FOR KRÆFT**

ledes at det bliver muligt at angive sandsynligheden for prostatakraft i det foreliggende tilfælde.

Kun en lille del af det totale PSA findes i fri form. Hovedparten er bundet til et specielt protein. Ved PSA forstås som regel totalt PSA, som er summen af frit PSA og kompleksbundet PSA. Forholdet mellem frit PSA og totalt PSA er vigtigt af hensyn til en korrekt fortolkning af PSA-værdien. Hvis dette forhold er lavere end normalt, altså en reduceret mængde frit PSA, foreligger der en vis sandsynlighed for, at patienten har prostatakraft.

Al denne information samles som nævnt i et computerprogram, som kan beregne risikoen, for prostatakraft. Jeg vil nævne et eksempel. En 67-årig mand har en PSA-værdi på 5 og et forhold mellem frit PSA og totalt PSA på 10 % og prostatas volumen er 45 cm<sup>3</sup>. Vi har kalkuleret sandsynligheden for prostatakraft, og der var en risiko.

*[se skema nederst på foregående side]*

Vi burde derfor måske udtage biopsier og søge efter flere informationer for at finde ud af, om patienten rent faktisk havde kræft - men det undlod vi - fordi vi ikke alene ser på PSA-værdien og de udtagne biopsier. Vi undersøger også den overordnede risiko ved hjælp af det neurale netværk nævnt ovenfor, som virker således: Vi tager 1000 patienter, inkl. al deres information, og beregner, om der i det konkre-

te tilfælde er risiko for prostatakraft. Hvis alderen er højere eller prostata er større, går risikoen ned. Hvis risikoen er ganske lav, siger vi, at patienten kan overgå til watchfull waiting. Patienten får samtidigt besked på et komme igen om et år for at få kontrolleret sin PSA-værdi og eventuelt få foretaget andre undersøgelser.

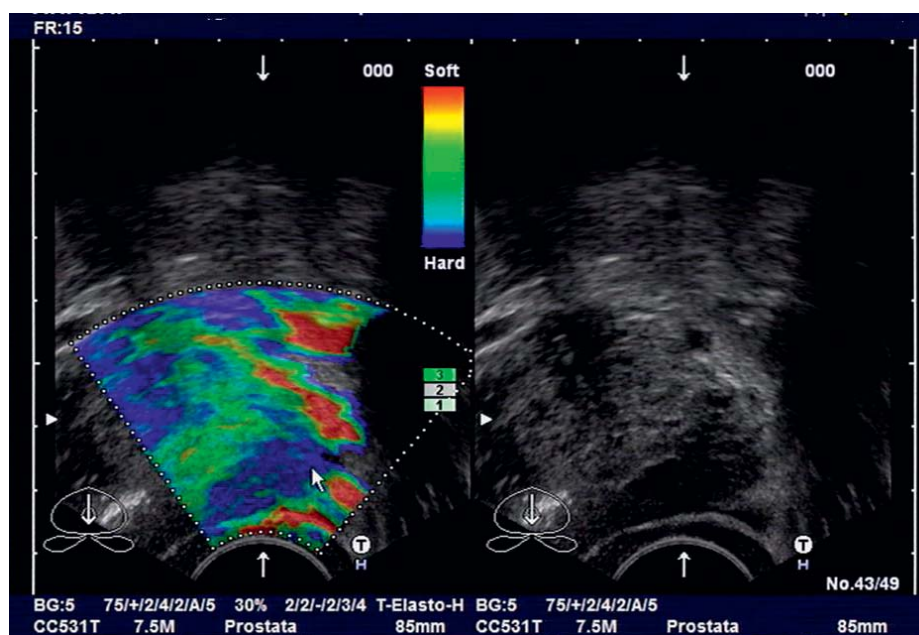
### Undersøgelsesmetoder

TRUS (Trans Rectal Ultralyds Sonografi) blev forbedret væsentligt sidste år (2008) med indførelse af 'real time' Elastografi. Det er en ny supplerende metode, hvor ultralydens påvirkning skifter mellem kompression og dekompression af prostatas væv. Ved hjælp af en tilkoblet computer kan syge og mindre elastiske områder af prostata herved skelnes fra sunde og mere elastiske. På computerbilledet er hårde områder markeret med blå og de normale områ-

der med grønt, hvorved canceren kan afgrænses. Denne metode beskriver alene den aktuelle tilstand. Den siger imidlertid ikke noget om prognosen.

Hvis vi har information om et vist antal cirkulerende kræftceller i blodbanen, og dette antal går ned efter en behandling, viser det at behandlingen har været en succes, men vi ved ud fra dette fortsat ikke noget om prognosen. En ny og skånsom test er den såkaldte PCA3 test (prostate cancer antigen 3). Metoden er ny, og ved hjælp af den kan vi kontrollere, om der er kræftceller i urinen, og om antallet varierer med tiden.

Et billede af prostata med høj opløsning er også vigtigt. Ved hjælp af en ny teknik baseret på Magnetisk Resonans (MR) scanning og ekstra information fra en elastografiundersøgelse kan man påvise prostatakraft uden brug af



Eksempel på elastogram

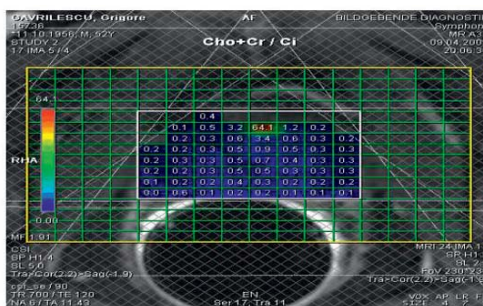
biopsier. Det er en ret kostbar undersøgelse, men den er vigtig, hvis man skal afgøre, om der er kræft eller ej.

En vigtig radiologisk test af tumorer går ud på at klarlægge, hvor disse tumorer er placeret. Dr. Dill beskrev brugen af Cholin PET scanning, og hvordan koncentrationen af Cholin i kræftcellerne øges kraftigt, fordi Cholin er et byggemateriale i nye celler).

Cholin PET scanning kombineret med CT- eller MR-scanning blev herefter beskrevet. Fordelen ved Cholin scanning er øget følsomhed og dermed mulighed for at afsløre metastaser. Dill sammenlignede normal CT-scanning med Cholin-scanning. Sidstnævnte viser tydeligt ophobningen af Cholin i kræftceller. Denne information, sammen med PSA-værdien og resultatet af en Elastografi-undersøgelse, kan vise om der er cancervæv i det område, som Elastografien har udpeget som suspekt. (Tre af HIFU-klubbens medlemmer har fået en Cholin PET scanning som forudsætning for en supplerende HIFU behandling i Heidelberg).

Th. Dill gennemgik herefter tre eksempler på biopsifri diagnose, men her er kun ét medtaget:

Patienten er 63 år og PSA-værdien 4,4, ikke nogen høj værdi, men den var steget fra 3,0 i løbet af et år. Her viste Cholin scanningen også tydeligt svulstens placering. Både analysen af de cirkulerende celler og PCA3-analysen viste tal, der var højere end tærskelværdierne.



Billedet viser et snit i prostata inddelt i felter, hver med et tal for cholin-optagelsen og dermed for celletilvæksten.

## Behandlingsmetoder

HIFU-metoden blev beskrevet. Den kan bruges til prostata-størrelser på op til 40 cm<sup>3</sup> og kan evt. kombineres med forudgående behandling med Green Light Laser for at få prostata til at skrumpes. Fokal terapi er også ved at vinde udbredelse, dvs. behandling af en afgrænset del af prostata udpeget ved hjælp af ovennævnte diagnostiske metoder.

**Spørgsmål:** Er HIFU officielt anerkendt i Tyskland som en behandlingsmetode på lige fod med de andre behandlin-

ger som f. eks. operation og strålebehandling?

**Th. Dill:** I Frankrig og Italien er HIFU officielt anerkendt og anbefales af lokale urologiske kredse. I både Frankrig og Italien er rigtig mange patienter behandlet med HIFU - og ligeledes i Japan. Jeg er ikke tilstrækkelig bekendt med

forholdene i England, men jeg ved, at man her anvender vores type udstyr i mange klinikker.

I Tyskland er urologerne pr. tradition mere konservative og ønsker nye metoder afprøvet i en meget lang periode. Men de tyske sygeforsikringer betaler for HIFU behandlinger både i Heidelberg og andre steder, så metoden er i praksis anerkendt i Tyskland, men der er ikke udført randomiserede (tilfældigt fordelte) studier over metoden, og det er derfor, at den ikke nævnes på de officielle hjemmesider.

Cholin PET/CT scanning er i Danmark på det eksperimentelle stadium. Metoden er beskrevet i PROPA NYT, nov. 2006, side 8, af Carsten Lewinsky.

Der kan findes flere informationer om HIFU og biopsifri diagnose på Heidelberg-klinikkens hjemmeside: [www.prostata-therapie.com](http://www.prostata-therapie.com).