

Prostatacancer – nya riktlinjer och första vårdprogrammet

OLA BRATT, ordförande, nationella vårdprogramsguppen för prostatacancer, Regionala cancercentrum i samverkan; docent, enheten för urologisk cancerforskning, Lunds universitet; överläkare, urologisektionen, Helsingborgs lasarett
ola.bratt@med.lu.se
JAN-ERIK DAMBER, ordförande, faktagruppen för prostatacancer, Socialstyrelsen; professor,

institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet; överläkare, urologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
ANNA ALDEHAG, med dr, projektledare, Socialstyrelsen
HELENA BRÄNDSTRÖM, med dr, samordnare, nationella vårdprogram, Regionala cancercentrum i samverkan

Prostatacancer är med omkring 9 000 nya fall per år den vanligaste cancersjukdomen i Sverige. Näst efter lungcancer och kolorektalcancer orsakar prostatacancer flest dödsfall bland cancersjukdomarna, 2 400 per år. Blodprov för att bestämma halten av prostataspecifikt antigen (PSA) infördes i början av 1990-talet och har sedan dess medfört mycket stora förändringar för framför allt urologin, men även för onkologin, patologi, primärvården och en stor del av befolkningen.

År 2007 publicerade Socialstyrelsen sina första nationella riktlinjer för prostatacancervården. Parallellt med uppdateringen av Socialstyrelsens riktlinjer har Regionala cancercentrum i samverkan utarbetat det första nationella vårdprogrammet för prostatacancer. Både riktlinjerna och vårdprogrammet publicerades i april 2014. I denna artikel beskrivs hur dessa dokument har tagits fram, och en sammanfattning ges av några av deras viktigaste delar.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer ska vara ett stöd för styrning och ledning på alla nivåer inom hälso- och sjukvården och vänder sig till i första hand beslutsfattare, verksamhetsledningar och vårdprogramsgupper. Arbetet med att uppdatera de nationella riktlinjerna för våra tre vanligaste cancersjukdomar, prostatacancer, bröstcancer och kolorektalcancer, påbörjades hösten 2010 och har skett samordnat. Först definierades över 300 olika åtgärder som bedömdes som särskilt betydelsefulla, för att de var kontroversiella, nya eller särskilt resurskrävande. Över 100 experter sammanställde det vetenskapliga underlaget för dessa åtgärder enligt vedertagna principer för evidensbaserad medicin. De vetenskapliga underlagens evidensstyrka rangordnades enligt GRADE (Grading of recommendations, assessment, development and evaluation). För några centrala åtgärder gjordes även en hälsoekonomisk värdering. Därefter har en separat prioriteringsgrupp rangordnat åtgärderna för de tre cancersjukdomarna på en skala från 1 (högst prioritet) till 10 (lägst prioritet), alternativt rekommenderat att de inte alls ska utföras (icke-göra) eller att de ska utföras endast inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt. Ekonomiska och organisatoriska konsekvenser har beräknats.

En preliminär version av riktlinjerna publicerades våren 2013 för att inhämta synpunkter från professionella organisationer, patientföreträdare och sjukvårdshuvudmän. Efter en del justeringar på grund av dessa synpunkter och nya forskningsresultat publicerades de slutgiltiga riktlinjerna den 23 april 2014. Målsättningen är att de nationella riktlinjerna ska

revideras kontinuerligt av en arbetsgrupp som bevakar den vetenskapliga utvecklingen.

Frågan om screening har hanterats separat inom Socialstyrelsen av en nybildad arbetsgrupp för nationella screeningprogram.

Det nationella vårdprogrammet

De nationella vårdprogrammen ger riktlinjer för den praktiska sjukvården. De baseras på Socialstyrelsens riktlinjer, men omfattar många åtgärder och nyanseringar som inte finns med i dessa. I vårdprogrammet ska vårdpersonalen kunna få underlag för handläggningen av enskilda individer med eller utan prostatacancer, från prevention till palliativ vård. Regionala cancercentrum i samverkan tillsatte hösten 2012 en nationell vårdprogramsgrupp för prostatacancer. Den består av en ordförande, representanter för de sex regionala cancercentrumen (processledarna för prostatacancer), en patientrepresentant samt ytterligare en representant vardera för onkologi och omvårdnad. Till gruppen har adjungerats åtta personer med specifik kompetens, bland annat inom patologi, primärvård och bildiagnostik. De delar av vårdprogrammet som engagerar primärvården har sammanfattats i en särskild kortversion för allmänläkare (Fakta 1). Under hösten 2013 genomfördes två remissrundor liknande den för Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Även det nationella vårdprogrammet publicerades i slutlig form den 23 april. Det kommer att revideras årligen.

PSA-screening av symtomfria män

Screening med blodprov för PSA-analys av män mellan 50 och 70 år vartannat år kan leda till minskad dödlighet i prostatacancer i ungefär lika stor utsträckning som screening med mammografi kan minska dödligheten i bröstcancer [1-3]. Problemet är att PSA-testning leder till att många män diagnostiseras och behandlas i onödan för liten prostatacancer som inte skulle ha gett någon allvarlig sjukdom under deras livstid (överdiagnostik och överbehandling). I den europeiska screeningstudien diagnostiserades 27 »extra fall« av prostatacancer för varje förhindrat dödsfall i prostatacancer under de första 13 åren [1]. Figur 1 visar den mycket kraftiga ökningen av antalet nya prostatacancerfall som skedde efter att PSA-provet började användas under 1990-talet. Man räknar med att omkring hälften av den prostatacancer som diagnostiseras efter PSA-testning aldrig hade gett upphov till några symtom [2, 4]. Socialstyrelsen avråder därför från screening för prostatacancer med motiveringen att de positiva effekterna inte tydligt uppväger de negativa effekterna på befolkningsnivå.

Trots att screening med PSA-prov aldrig har rekommenderats av någon sjukvårdsmyndighet i Sverige eller utomlands har över hälften av de svenska männen mellan 50 och 70 år

SAMMANFATTAT

Socialstyrelsen har uppdaterat de nationella riktlinjerna för prostatacancervården.

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat Sveriges första nationella vårdprogram för prostatacancer. Det utgår från

de horisontella prioriteringar som ligger till grund för Socialstyrelsens riktlinjer. Vårdprogrammet publiceras också i en kort, sammanfattad version för allmänläkare.

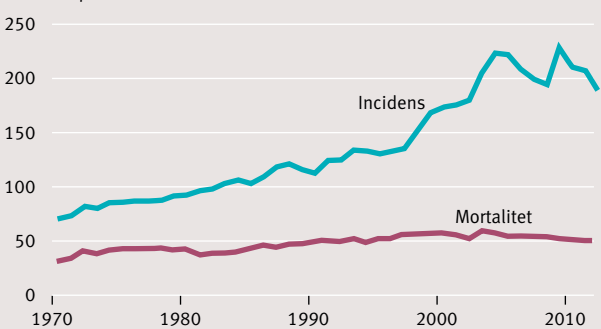
FAKTA 1. Vårdprogrammet för allmänläkare

Det nationella vårdprogrammet finns även i en mycket kort version för allmänläkare på www.cancercentrum.se. Där beskrivs följande områden:

- Indikationer för utredning och remiss
- PSA-gränser för remiss till urolog

- PSA-testning av symtomfria män
- Felkällor vid bedömning av PSA-värden
- Uppföljning av patienter med förhöjt PSA
- Uppföljning av patienter med prostatacancer

Antal fall per 100 000



Figur 1. Åldersstandardiserad incidens och mortalitet för prostatacancer per 100 000 invånare i Sverige. Den mycket kraftiga ökningen av antalet nya prostatacancerfall skedde efter att PSA-testning började användas under 1990-talet. Källa: Socialstyrelsens statistik över cancerincidens och dödsorsaker 2012.

genomgått PSA-test. Redan i Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2007 rekommenderades att män som själva efterfrågar ett PSA-test eller en prostatakontroll ska få strukturerad information om tänkbara fördelar och nackdelar med testningen (Fakta 2). Socialstyrelsen utarbetade en informationsbroschyr om PSA-testning som nu finns i en uppdaterad version. Män som inte har tecken till prostatacancer ska inte PSA-testas utan att ha fått ta del av broschyren, något som tyvärr fortfarande förekommer alltför ofta.

I Socialstyrelsens riktlinjer finns en rekommendation om att utvärdera organiserad information och testning. För att säkerställa att PSA-testning sker först efter tillräcklig information skulle alla män mellan 50 och 70 års ålder kunna informeras om dess fördelar och nackdelar. En standardiserad modell för PSA-testning, med automatiserade kallelser och svarsbesked baserade på en algoritm, kan därefter erbjudas dem som så önskar. En sådan modell skulle troligen kräva betydligt mindre resurser än dagens individuella bedömningar av läkare, som upptar en betydande del av urologins och primärvårdens resurser.

De senaste årens forskning har visat att män med mycket låga PSA-värden har en mycket låg risk att drabbas av allvarlig prostatacancer inom 20 år [5-10]. I vårdprogrammet rekommenderas därför PSA-testning med 6 års mellanrum för män under 60 år med PSA-värden under 1 µg/l (för dem som efter information önskar testning), medan de flesta män över 60 år med så låga värden inte alls behöver ytterligare PSA-testning i frånvaro av symtom. För övriga män som önskar PSA-testning är 2 års intervall lämpligt. I dag testas många män onödigt ofta, så de nya rekommendationerna kan leda till en betydande resursbesparing.

Gränsvärden för PSA

Gränserna för vilka PSA-värden som ska leda till vidare utredning av en urolog har varierat inom Sverige. Det nationella

FAKTA 2. Handläggning av symtomfria män

Handläggning av symtomfria män som efterfrågar en prostatakontroll eller ett PSA-test enligt det nationella vårdprogrammet för prostatacancer.

- Männen ska få ta del av Socialstyrelsens PSA-broschyr.
- Män under 50 år ska upplysas om att prostatacancer är mycket sällsynt i deras ålder. PSA-testning är i princip aktuell endast för män med ärftlighet för prostatacancer i låg ålder.
- Män med förväntad kvarvarande livstid under 10 år ska avrådas från PSA-testning.
- Män över 50 år med mer än

10 års förväntad kvarvarande livstid ska erbjudas PSA-testning, eventuellt kompletterad med prostata-palpation, om de önskar detta efter information om tänkbara fördelar och nackdelar med testningen.

- Årftlig riskgrupp: Män med två eller fler fall av prostatacancer i den nära släkten, varav någon diagnostiserats före 75 års ålder, rekommenderas testning från 40–50 års ålder fram till när den förväntade kvarvarande livstiden är under 10 år.

vårdprogrammet anger nu nationella, åldersberoende gränser. Syftet med att ha högre PSA-gränser för äldre män är att begränsa överdiagnostiken av kliniskt betydelselös prostatacancer. Gränserna gäller enbart vid ett godartat palpationsfynd.

- Män <50 år: PSA 2–2,9 µg/l är en stark riskfaktor för senare allvarlig prostatacancer [5-10]. Prostata-palpation bör utföras. Om palpationsfyndet är godartat bör patienten rekommenderas uppföljning med PSA vartannat år.
- Män <70 år: PSA ≥3 µg/l
- Män 70–80 år: PSA ≥5 µg/l
- Män > 80 år: PSA ≥7 µg/l

Notera att 5-alfareduktashämmare (finasterid) sänker PSA-värdet till hälften inom ett år vid godartad prostataförstoring utan samtidig cancer [11]. Åtgärdsgränserna ovan ska därför halveras för män med sådan behandling. Stigande PSA-värde under behandling med 5-alfareduktashämmare beror ofta på cancer och ska föranleda remiss till en urolog [12-14].

Färre med låg risk och fler med hög risk ska behandlas

Endast hos en liten minoritet av männen med obehandlad så kallad lågriskcancer kommer allvarlig prostatacancer att utvecklas inom 15 år [15]. De flesta män med lågriskcancer bör därför inte rekommenderas operation eller strålbehandling utan följas med regelbundna kontroller och erbjudas behandling endast om man senare påvisar allvarlig cancer. Såväl i Socialstyrelsens riktlinjer som i det nationella vårdprogrammet har en ny riskgrupp införts, prostatacancer med mycket låg risk, som endast i undantagsfall ska behandlas. Definitionen är:

- Lokalt stadium T1c (ingen tumör kan identifieras vid palpation eller bildiagnostik)
- Högst 8 mm cancer sammanlagt i högst 4 av 8–12 biopsier
- Cancer med enbart Gleason-mönster 3 (den »snällaste« mikroskopiska bilden)
- PSA-värde under 10 µg/l
- PSA-densitet (PSA-värdet dividerat med prostatavolymen) under 0,15 µg/l/cm³

Samtidigt som överbehandling av betydelselös prostatacancer är ett problem, underbehandlas många män med allvarlig prostatacancer. Trots att strålbehandling kombi-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

nerad med hormonbehandling minskar dödligheten vid högriskcancer får i dag bara hälften av männen mellan 70 och 80 år med högriskcancer kurativt syftande behandling (www.npcr.se). För att underlätta diskussionerna om behandling vid tidigt upptäckt prostatacancer, som ofta omfattar flera olika alternativ, har vårdprogramgruppen utarbetat en patientinformation där de olika behandlingsmetoderna och deras biverkningar beskrivs. Som bilagor till vårdprogrammet finns också information till patienterna om sexuella problem efter behandling och om egenvård.

Nya läkemedel för spridd prostatacancer

Fram till för tio år sedan fanns det ingen effektiv behandling mot prostatacancer som progredierar under kastrationsbehandling (orkidektomi eller GnRH-analoger). År 2004 kunde man för första gången visa att ett visst cytostatikum har effekt vid kastrationsresistent prostatacancer [16]. De senaste tre åren har det kommit ytterligare fyra nya läkemedel som förlänger överlevnaden för denna patientgrupp. Kostnaden per patient är för dessa i nivå med kostnaden för många andra nya cancerläkemedel, men eftersom prostatacancer är så vanlig medför de nya behandlingarna mycket höga kostnader totalt. Detta har lett till att enskilda verksamhetsområden, förvaltningar och landsting har fattat olika beslut om vilka livsförlängande behandlingar som ska erbjudas denna svårt sjuka patientgrupp. Vi hoppas att de nationella riktlinjerna och det nationella vårdprogrammet ska kunna bidra till en mer jämlik vård i Sverige för denna patientgrupp, i enlighet med regeringens cancerstrategi (SOU 2009:11). En av vägarna till detta mål är förhandlingar på nationell nivå om rabatterade priser som ett led i SKL:s satsning »Ordnat införande i samverkan« så att de nya behandlingarna ska kunna erbjudas alla svenska patienter inom avgränsade indikationer till en rimlig kostnad.

Krav på behandlande enheter

För att sjukvården ska kunna erbjuda ett bra omhändertagande av män med diagnostiserad eller misstänkt prostatacancer krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt samarbete samt en viss patientvolym. En del patientgrupper ska därför omhändertas inom centraliserad verksamhet. Samtidigt är det viktigt att såväl diagnostik som kvalificerad vård i sena skeden av sjukdomen finns nära patientens hemort. I det nationella vårdprogrammet anges specifika krav som måste uppfyllas för olika enheter som ska bedriva olika delar av prostatacancersjukvården, till exempel:

- Avancerad diagnostik: Patienter med stigande PSA-värde efter två godartade biopsiomgångar bör handläggas av urologer med särskild inriktning mot diagnostik av prostatacancer. Den diagnostiserande enheten ska ha tillgång till multimodal magnetresonanstomografi för prostatacancerdiagnostik.
- Kontaktsjuksköterska: Såväl Socialstyrelsen som de regionala cancercentrumen rekommenderar att samtliga enheter som behandlar eller följer cancerpatienter ska kunna erbjuda dem en kontaktsjuksköterska.
- Radikal prostatektomi och kurativt syftande strålbehandling kräver stor erfarenhet och multiprofessionellt samarbete för att god chans till bot ska kunna förenas med låg risk för biverkningar. Vid varje enhet ska minst 50 operationer eller strålbehandlingar utföras per år. Enheten ska delta i multidisciplinära konferenser, ha strukturerade rehabiliteringsprogram för biverkningar och rapportera sina resultat, inklusive biverkningar vär-

derade med patientenkäter, till Nationella prostatacancerregistret.

Uppföljning av riktlinjer och vårdprogram

Publiceringen av de nya riktlinjerna för prostatacancer vården och vårdprogrammet är bara det första steget mot en förbättrad vård. De måste nu föras ut till sjukvårdens olika nivåer för att de ska kunna förbättra vården. Det är de regionala cancercentrumen, landstingen, förvaltningarna, verksamhetscheferna och de enskilda medarbetarna i sjukvården som ska omsätta dem till ett gott omhändertagande av patienterna. Socialstyrelsen har angett ett antal indikatorer som ska avspegla kvaliteten i cancersjukvården i allmänhet och andra som är specifika för prostatacancer vården. Vi hoppas att dessa indikatorer framöver kommer att visa en stadig förbättring av prostatacancer vården kvaliteten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ola Bratt arvoderas av AstraZeneca för föreläsningar och Jan-Erik Damber av Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ipsen, Jansen och Lilly för föreläsningar och andra undervisningsaktiviteter.*

REFERENSER

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
2. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:725-32.
3. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311:1327-35.
4. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:374-83.
5. Ulmert D, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. *BMC Med*. 2008;6:6.
6. Ørsted DD, Bojesen SE, Kamstrup PR, et al. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. *Eur Urol*. 2013;64:384-93.
7. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer*. 2011;117:1210-9.
8. Larsen SB, Brasso K, Iversen P, et al. Baseline prostate-specific antigen measurements and subsequent prostate cancer risk in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Eur J Cancer*. 2013;49:3041-8.
9. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ*. 2010;341:c4521.
10. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2296.
11. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1998;52:195-201; discussion 202.
12. Kaplan SA, Lee RK, Chung DE, et al. Prostate biopsy in response to a change in nadir prostate specific antigen of 0.4 ng/ml after treatment with 5alpha-reductase inhibitors markedly enhances the detection rate of prostate cancer. *J Urol*. 2012;188:757-61.
13. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol*. 2006;176:868-74.
14. Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3076-81.
15. Rider JR, Sandin F, Andrén O, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*. 2013;63:88-96.
16. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-12.

■ KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

■ SUMMARY

The Swedish National Board of Health and Welfare recently released an update of the national guidelines for the management of prostate cancer. These guidelines are produced using an evidence based method and the recommendations rely on cost-benefit assessment. They focus on controversial, new and expensive methods and the recipients are mainly healthcare administrators and commission groups. Based on these general guidelines, more detailed clinical guidelines have been published by the Confederation of Regional Cancer Centres in Sweden. The guidelines include a recommendation of evaluating systematic information on the pros and cons of PSA-testing to men aged 50 to 70 years with subsequent systematic testing for the men who choose to be tested. Active surveillance for low risk disease and radical treatment for high risk, non-metastatic disease are emphasised. Requirements for units managing prostate cancer patients are defined. The guidelines will be updated annually.