



Urologidagarna visar att vi närmar oss ett nationellt screeningprogram:
SVERIGE ÄR VÄRLDSLEDANDE I FORSKNINGEN MOT
ÖVERDIAGNOSTIK AV PROSTATACANCER



Urologidagarna arrangerades i år i Göteborg och samlade som vanligt en stor skara medarbetare inom svensk urologi. Cancer är en stor del av urologin och årets program speglade förstås detta. Störst utrymme fick prostatacancer, i synnerhet diagnostiken – ett område som är på väg framåt med stora steg. Kanske är stegen stora nog för ett nationellt screeningprogram? Det frågar sig docent Ola Bratt, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som här ger en översikt av intressanta delar av de späckade symposiedagarna.

Arets Urologidagar bjöd på ett varierat och intressant program, inte minst om prostatacancerdiagnostik. Vi fick bland annat höra preliminära resultat från den stora randomiserade screeningstudien i Göteborg, som nu utvärderar magnetresonanstomografi (MRT) som komplement till PSA, och om fortsatt forskning från gruppen bakom Stockholm-3-modellen (en algortim baserad på en blodprovspanel och kliniska uppgifter). Båda dessa forskningsprojekt håller högsta internationella klass. Tillsammans med den från Uppsala styrda randomiserade multinationella SPCG-17, som utvärderar MRT-baserad aktiv monitorering med mer tillåtande kriterier för behandling, gör de att vi i Sverige är världsledande i den mycket angelägna forskning som syftar till att

minska överdiagnostik och överbehandling av prostatacancer.

SCREENINGSTUDIER I GÖTEBORG

Från Göteborg redovisade Jonas Hugosson resultaten från de första 10 000 män som erbjudits screening (ytterligare 30 000 ska bjudas in, 20 000 ingår i kontrollgruppen). Av 4 515 män som lämnat PSA hade 460 genomgått en MRT på grund av ett PSA-värde över åtgärdsgränsen (3 respektive 1,8 µg/l i olika grupper). Av dessa hade över två tredjedelar antingen en normal MRT eller oklara fynd (PI-RADS 1–3). Bland de män som genomgått prostatabiopsier (riktade och/eller systematiska) och hade PI-RADS 1–3 enligt MRT, var det mycket få som hade en cancer som bedömdes som kliniskt betydelsefull. Slutsatsen var att med un-



”Ett problem med den idag oorganiserade testningen är att många män bara testar sig en enda gång, vilket gör att testningen kanske ställer till mer skada än nytta på befolkningsnivå – ytterligare ett argument för att få ordning på dagens PSA-röra.”



Professor Henrik Grönberg, Karolinska Institutet, redogjorde för arbetet bakom Stockholm-3-testet som ökar upptäckten av farlig, behandlingskrävande, prostatacancer med omkring 20 procent samtidigt som antalet onödiga biopsier minskar med 50 procent jämfört med dagens diagnostik med PSA.

dantag av de få män som har hög PSA-densitet, kan män med MRT-fynd som klassificeras som PI-RADS 1–3 slippa biopsier. Om resultaten står sig, kan MRT därmed leda till minskad överdiagnostik, men det är naturligtvis också en fråga om resurser innan man kan rekommendera rutinmässig användning av MRT för denna mycket stora grupp av män. Från samma forskargrupp i Göteborg presenterade Johan Stranne en studie som visar att PSA-

kvoten inte tillför något för att riskstratifiera män som vid start av screening har ett första PSA under $3 \mu\text{g/l}$.

Rebecka Arnsrud Godtman, också från Sahlgrenska Akademien i Göteborg, berättade om en studie som visar att män med kort utbildning är de som har mest uttalad minskning av prostatacancerdödlighet vid screening, jämfört med dagens oorganiserade PSA-testning. Den senare studien är utan tvekan ett argument för att organisera

PSA-testningen för att uppnå en mer jämlik vård. Socialstyrelsen rekommenderade landstingen redan år 2014 att utvärdera systematisk information om PSA-testningens möjliga för- och nackdelar till män mellan 50 och 70 års ålder och att erbjuda organiserad testning för dem som därefter så önskar. Tyvärr har någon sådan verksamhet ännu inte påbörjats i Sverige, men i Skåne och Västra Götaland pågår utredningar om hur detta skulle kunna genomföras.

FORTSATTA STUDIER OM STOCKHOLM-3

Tobias Nordström presenterade rykande färska resultat från en svensk-norsk studie som utvärderade hur mycket Stockholm-3-modellen i kombination med MRT och riktade biopsier mot cancermisstänkta områden kan förbättra diagnostiken hos män som remitterats till urolog för prostatabiopsier, jämfört med om alla genomgår systematiska transrektala biopsier enligt dagens standard. Studien, som omfattade 500 män, visade att MRT med biopsier enbart riktade mot cancermisstänkta fynd både ökar detektionen av potentiellt kliniskt signifikant cancer (Gleasonsumma ≥ 7) och minskar detektionen av kliniskt insignifikant cancer (Gleasonsumma 6). Om man dessutom lägger till Stockholm-3-modellens blodprov och kliniska variabler förbättras resultaten ytterligare. Gruppen kommer nu att utvärdera en kombination av MRT och Stockholm-3-modellen i en stor randomiserad multicenterstudie.

Tobias Nordström redovisade också en studie av PSA-densitet som baserades på drygt 5 000 män i den tidigare genomförda Stockholm-3-studien. Detta är utan jämförelse den största och bästa studien någonsin av PSA-densitet. PSA-densitet var starkt associerad till sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 vid systematiska prostatabiopsier. För män med PSA-densitet under 0,10 var risken strax under tio procent. Slutsatsen är att PSA-densitet är av värde för att värdera behovet av biopsier hos män med förhöjt PSA, men att man bäst utnyttjar detta test genom att inkludera det i en datoriserad multivariabelanalys.




Mark Emberton från University College London redogjorde för den framgångsrika forskningen om MRT-baserad diagnostik av prostatacancer. Han var huvudprövare för den stora PROMIS-studien som publicerats i Lancet och rankas som en av de mest kunniga prostatacancerforskarna i världen.

Per-Olof Lundgren från Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge redovisade 20 års uppföljning av den randomiserade screeningstudie som utfördes i Stockholm i slutet av 1980-talet. Dödligheten i prostatacancer var densamma hos de screenade som hos de icke screenade männen. Detta är inte förvånande, med tanke på att männen som bjöds in bara testades en gång och att såväl gränsvärde för PSA som de diagnostiska metoderna är nu utdaterade.

Det intressanta med redovisningen var att den högre incidensen av prostatacancer bland de screenade männen kvarstod i princip oförändrad efter 20 år. Detta betyder att den ökade detektionen av små cancrar i början av screeningprogrammet inte enbart berodde på att man ”i förtid” hittade cancer som senare skulle ha utvecklats till kliniskt diagnostiserad cancer, utan att den till en betydande del var äkta ”överdiagnostik”, det vill säga att man

diagnostiserade cancer som aldrig skulle ha upptäckts utan screening.

Jonas Hugosson berättade att erfarenheterna från Göteborgs screeningstudie talar i samma riktning. Den kunskap som nu växer fram om screening med PSA-prov leder till slutsatsen att engångstestning huvudsakligen leder till att man diagnostiserar cancer som är för avancerad för att bota och cancer som är kliniskt betydelslös. För att PSA-testning ska leda till minskad



Dags för
FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se





Intensiva diskussioner på läktarplats. Forskningsjuksköterskan Maria Nyberg, till vänster, och uroterapeuten Ann Martinsson, båda på Sahlgrenska, fick med sig ny kunskap från de välbesökta urologidagarna.

Till vänster: Lunchpauser på konferenser är ett utmärkt tillfälle att utbyta erfarenheter och kunskap med kollegor från norr till söder.

dödlighet i prostatacancer behöver männen testa sig upprepade gånger med jämna intervall – det är nämligen först från den andra testomgången som på sikt dödlig cancer kan diagnostiseras i ett botbart skede. Ett problem med den idag oorganiserade testningen är att många män bara testas en enda gång, vilket gör att testningen kanske ställer till mer skada än nytta på befolkningsnivå – ytterligare ett argument för att få ordning på dagens PSA-röra! En annan anledning är förstås att PSA-testningen är så utbredd bland män över 75 år, som ju har en mycket hög risk för överdiagnostik och en minimal chans att förlänga sitt liv med testningen.

SYMPOSIUM MED TRE VÄRLDSNAMN

Mötesdeltagarna bjöds på en riktig delikatess när tre av de absolut mest kunniga och framgångsrika forskarna på området samlades till ett symposium med titeln: ”Diagnosis and Prognosis in Prostate Cancer – Imaging, Biomarkers

or Both?”. Professor Henrik Grönberg från Karolinska Institutet, som är huvudprövare för det stora och väl genomförda Stockholm-3-projektet, gav en översikt av de resultat som hans forskargrupp kommit fram till och hur de nu fortsätter utvecklingen av tidig diagnostik med en kombination av serumprover, genetiska markörer, kliniska variabler och MRT med riktade biopsier. En central del av modellen är att låta en dator räkna ut de enskilda männens risk genom multivariat-analys av alla de ingående delkomponenterna; människans hjärna (inte ens en urologs!) räcker inte till när så många variabler ska jämkas samman. Man förlorar väldigt mycket av precisionen om man använder sig av gränsvärden, som vi gör i dagens kliniska rutin.

Näste talare var professor Mark Emberton vid University College London, där man sedan många år bedriver framgångsrik forskning om MRT-baserad diagnostik av prostatacancer.

Emberton var huvudprövare för den stora multicenterstudien PROMIS som publicerades i Lancet i vintras. De 576 män som ingick i PROMIS hade PSA upp till 15 ng/ml och genomgick samtliga först en multiparametrisk MRT och sedan såväl traditionella transrektala prostatabiopsier som en transperineal ”mappingbiopsi” i narkos, där man biopsierade igenom hela prostatan med fem millimeters mellanrum – mycket närmare det definitiva facit i form av ett helt prostatektomi preparat kan man inte komma! Studiens två huvudresultat var 1) Transrektala standardbiopsier missar hälften av potentiellt kliniskt signifikant cancer, definierat som cancer med Gleasonsumma ≥ 7 , och 2) En MRT utan cancermisstanke innebär en så låg risk för allvarlig cancer att man kan undvika att biopsiera (med undantag för vid hög PSA-densitet), något som skulle bespara en fjärdedel av männen med förhöjt PSA såväl obehaget och riskerna med biopsier som risken för att bli cancerpatient



Urologidagarna, som i år arrangerades i Göteborg, lockade ett stort antal specialister – mycket tack vare det gedigna programmet med internationella toppforskare på plats.

i onödan vid fynd av cancer med Gleasonsumma 6. Den väldigt extensiva biopsimallen är inget för kliniskt rutinbruk, men Emberton berättade att man numera nästan enbart gör transperineala biopsier vid UCL, eftersom

riskerna för infektion är betydligt lägre och möjligheten att täcka in apex och de anteriora delarna av körteln betydligt större, än vid transrektala biopsier. Det går utmärkt att ta ett dussin biopsier via perineum i lokalbedövning

(vanligen riktade med bildfusion MRT-ultraljud), men i många situationer söver man på UCL (liksom vid de flesta sjukhus i England) patienten för att ta fler biopsier med en matris.

Sessionen avslutades med att moderatorn, professor Jonas Hugosson, huvudprövare för den genomförda och den pågående screeningstudien i Göteborg – numera även huvudprövare för den europeiska multinationella screeningstudien – drog två patientfall, som de båda andra fick kommentera och diskutera. Inte oväntat valde Henrik Grönberg i första hand att komplettera utredningen med biomarkörer i blodprov, medan Mark Emberton föredrog bilddiagnostik. Kontentan blev till slut att den fortsatta forskningen kommer att ge svar på hur biomarkörer och MRT bäst ska kombineras i klinisk rutin och för screening.

Vi lever utan tvekan i en spännande tid när det gäller utvecklingen av prostatacancerdiagnostiken. Frågan är om dagens kunskapsläge motiverar att vi i Sverige ska införa allmän screening? Socialstyrelsen är i slutfasen av nära två års utredning och räknar med att publicera en remissversion av sina slutsatser strax efter nyår. Kanske de redan då säger ”ja” till ett nationellt screeningprogram för prostatacancer, kanske inte. Själv är jag övertygad om att forskningsframstegen, inte minst de svenska, kommer att förbättra diagnostiken betydligt inom bara några få år. Så även om Socialstyrelsen inte rekommenderar screening redan under 2018, kommer det inte att dröja allt för länge innan vi har ett nationellt screeningprogram för prostatacancer i Sverige.

Jävsdeklaration: Inga jäv för den aktuella artikeln.

OLA BRATT, DOCENT, ÖVERLÄKARE, VO UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, GÖTEBORG, OLA.BRATT@VGREGION.SE



FOTO: MAGNUS GOTANDER

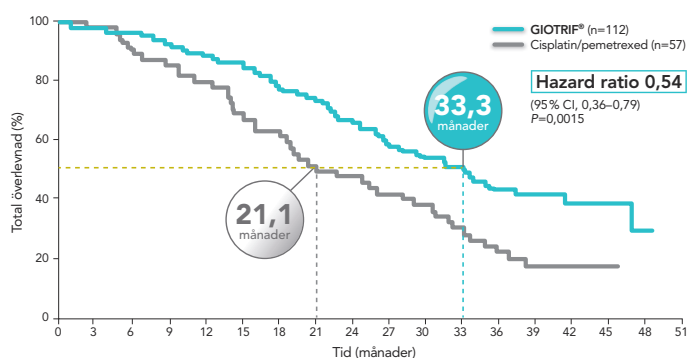
”Själv är jag övertygad om att forskningsframstegen, inte minst de svenska, kommer att förbättra diagnostiken betydligt inom bara några få år.”

2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

GIOTRIF® (afatinib) – irreversibel ErbB-familjeblockerare för patienter med EGFR M+ NSCLC



LUX-Lung 3 OS-data: Planerad subgruppsanalys – deletion 19-patienter²



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)².
- **53% minskning** av den relativa risken för tumörprogression hos patienter med vanliga mutationer (HR 0,47; 95% KI 0,34–0,65; p<0,001)^{1,*}.

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

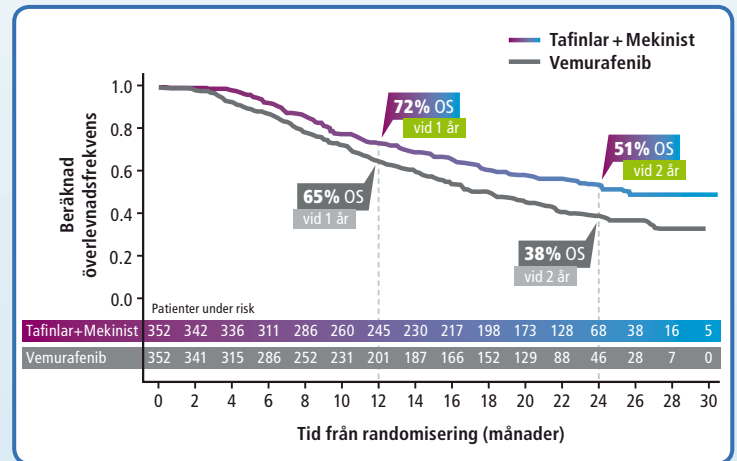
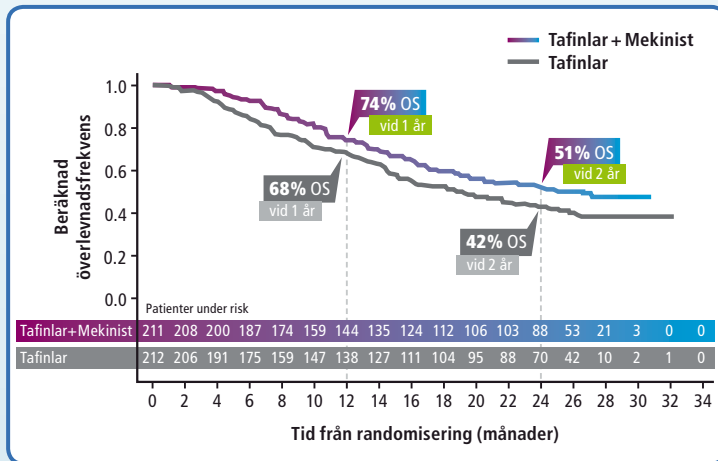
1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med GIOTRIF® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** GIOTRIF® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 2017-07-13. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

Behandling med Tafinlar + Mekinist i 1:a linjen påvisar större OS effekt än vid behandling med BRAF inhibitor i monoterapi

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist	Tafinlar	Tafinlar + Mekinist	Vemurafenib
1 år OS (% patienter)	74%	68%	72%	65%
2 år OS (% patienter)	51%	42%	51%	38%
Median OS	25.1 månader	18.7 månader	25.6 månader	18.0 månader

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.