

Prostatacancer i Sverige 1998–2003

Drastisk förändring av sjukdoms-panoramam



EBERHARD VARENHORST, med dr, tidigare gästprofessor vid Hälsouniversitetet i Linköping varenhorst@telia.com
HANS GARMO, fil dr, statistiker, onkologiskt centrum, Uppsala
LARS HOLMBERG, professor,

onkologiskt centrum, Uppsala
PÅR STATTIN, lektor, urologiska kliniken, Norrlands universitets-sjukhus, Umeå
JAN-ERIK JOHANSSON, professor, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen i Sverige och svarar för en tredjedel av samtliga rapporterade cancerfall hos män. Tumören är ett androgenberoende adenokarcinom. Orsaken är okänd, men stigande ålder är den helt dominerande riskfaktorn. Traditionellt diagnostiserades tumören kliniskt genom rektalpalpation och cytologiskt med finnålsaspiration. Prostatacancer utan symtom handlades avvaktande, och symptomatiska fall behandlades endokrint med östrogener eller kirurgisk kastration.

Bestämning av PSA – drivkraft i förändringen

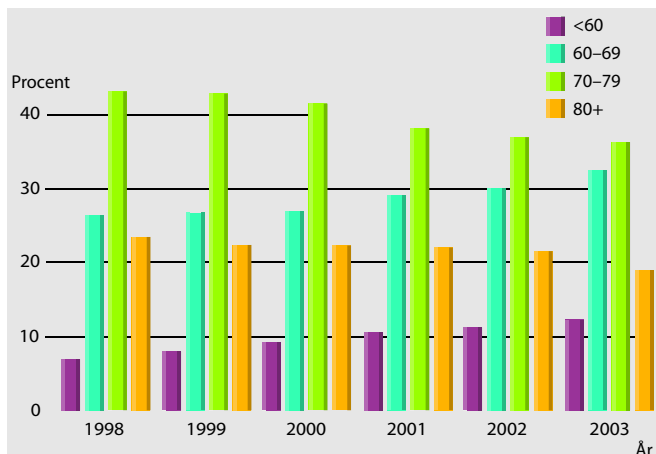
Först i början av 1980-talet startade en förändring i prostatacancervården genom en rad nya metoder för diagnos och behandling. Prostata kunde avbildas med ultraljud och tumörväxten i prostatan kartläggas med multipla ultraljudsledda vävnadsbiopsier [1]. Kirurgisk och radiologisk behandling av primärtumören förbättrades genom utvecklandet av nervsparande radikal prostatektomi [2] och förfinad extern och intern (brakyterapi) strålbehandling [2, 3]. Den endokrina behandlingsarsenalen utvidgades genom nya farmakologiska alternativ såsom GnRH-analoger och antiandrogener [4].

Den starkast drivande kraften i den fortfarande pågående förändringen var introduktionen av tumörmarkören prostata-specifikt antigen, PSA. Bestämning av serumhalten av PSA gjorde att tumören hittades i ett mycket tidigare skede. Användandet av PSA har numera avgörande betydelse – för diagnostik av sjukdomen, prognos och stadiindelning och därmed för terapival [5].

Cancerregistret, med den lagstadgade rapporteringen av alla diagnostiserade tumorsjukdomar i landet, innehåller bara grundläggande epidemiologiska data om trender i incidensen men ingen detaljerad information om stadiespecifik incidens och spridning av diagnos- och behandlingsmetoder.

Vidgat register som bas för kvalitetsarbete

För att vidga kunskapen om prostatacancer startades parallellt med utvecklingen av den moderna prostatacancervården i Sve-



Figur 1. Procentuell fördelning av 44 125 patienter med prostatacancer i fyra åldersgrupper registrerade i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003.

rige det nationella registret för prostatacancer med den tilläggsinformation som krävs för rationell behandling och uppföljning av sjukdomen. Därmed skapades också en bas för ett kvalitetsarbete. Sedan 1998 omfattar registret hela landet och 96 procent av alla i Sverige diagnostiserade patienter [6]. Årliga rapporter visar trender över tid och även skillnader i incidens och handläggning i olika regioner och län [7].

Våra data, som är baserade på Sveriges hela manliga befolkning gällande prostatacancer, visar en sjukdom i drastisk förändring och att sjukvården ställs inför nya problem som måste tacklas systematiskt.

Insamling av data och registrets innehåll

Det nationella prostatacancerregistret byggdes upp stegvis och omfattade från 1998 alla sex sjukvårdsregioner i landet [6]. Nydiagnostiserade patienter med invasivt växande adenocarcinoma prostatae i befolkningen registreras i regionala databaser och överförs i december varje år till en central databas vid onkologiskt centrum i Uppsala.

För att säkerställa hög täckning i prostatacancerregistret jämförs registret regelbundet med cancerregistret. Data som rapporteras till registret är tumörstadium enligt TNM-klassifikationen [8], PSA-värde, väg till diagnos (hälsokontroll, symptom, annan orsak), malignitetsgrad och primärbehandling.

Är diagnosen baserad på cytologiskt material graderas tumören i hög (G1), medelhög (G2) eller låg (G3) differentieringsgrad. Histologiskt material graderas enligt Gleason i Gleason-

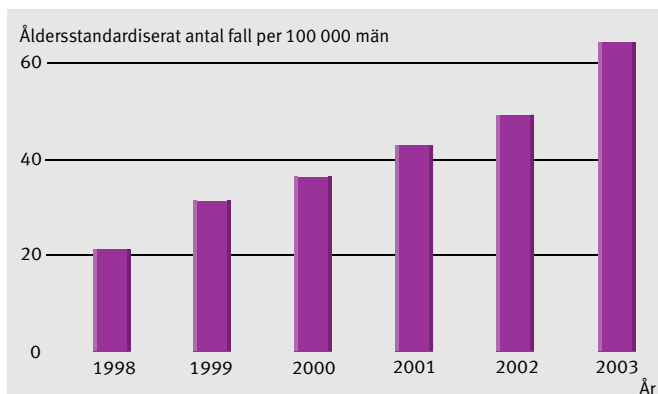
SAMMANFATTAT

Det nationella registret för prostatacancer visar att sjukdomspanoramam har förändrats drastiskt.

Den ökade användningen av blodprovet prostata-specifikt antigen (PSA) ger en markant ökad incidens i lägre ålder, och allt fler tidiga icke-palpabla tumörer (kategori T1c) upptäcks trots att screening inte förordas officiellt.

Kurativt syftande behandling, speciellt radikal prostatektomi, ökar kraftigt år för år, medan andelen exspektans och farmakologisk endokrin terapi minskar.

Låg differentieringsgrad (G3 eller Gleasonsumma 8–10) och metastaserad sjukdom (M1 eller PSA ≥100 µg/l) innebär ökad dödlighet redan på kort sikt.



Figur 2. Åldersstandardiserat antal patienter med prostatacancer per 100 000 män med prostatacancer kategori T1c registrerade i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003.

summa 2–10 [9]. I denna redovisning av patienterna grupperas Gleasonsumma 2–4 tillsammans med G1, Gleasonsumma 5–7 med G2 och Gleasonsumma 8–10 med G3. Skelettskintigrafi utförs för att utesluta metastasering (M1) och lymfkörtlexploration för att utesluta lymfkörtelmetastaser (N1).

Vid PSA <20 µg/l och hög till medelhög differentieringsgrad hos primärtumören är risken för metastasering så låg att man kan avstå från undersökning av skelettet och de regionala lymfkörtlarna [10].

Statistik

Tidstrender under perioden 1998–2003 redovisas med åldersstandardiserad incidens per 100 000 män, med år 2003 som basår. Underlaget för incidensberäkningen är befolkningsciffror, uppdelade i 5-årsklasser som erhållits från Statistiska centralbyrån (<http://www.ssd.scb.se>).

Relativ överlevnad är beräknad (med metoder hämtade från Brenner och medförfattare [11]) som kvoten mellan observerad och förväntad överlevnad för Sveriges manliga befolkning med avseende på ålder och tidsperiod [12, 13]. Uppgifter om vitalstatus i december 2004 är hämtade från befolkningsregister inom varje sjukvårdsregion.

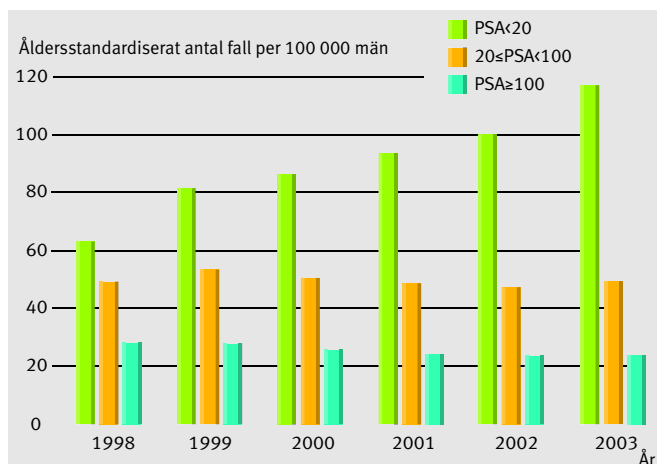
RESULTAT

Mellan 1998 och 2003 registrerades 44 125 patienter med prostatacancer, och de representerade 96 procent av samtliga patienter i Sverige som rapporterades till cancerregistret. Kompletta inrapporterade data fanns för mer än 97 procent av männen med prostatacancer. Uppgifter saknades i 2,6 procent av fallen om tumörens differentieringsgrad, i 2,9 procent om PSA vid diagnos och i 1,5 procent om primärbehandling.

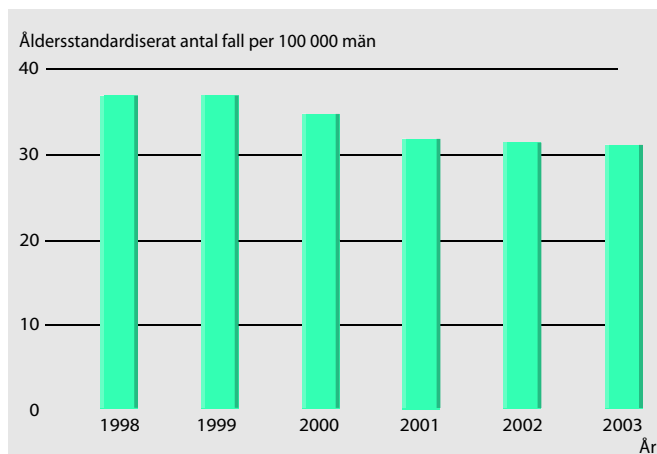
Diagnostik

Sjukdomens incidens ökade i de lägre åldersgrupperna och minskade hos de äldre männen (Figur 1). Andelen av männen med prostatacancer som diagnostiserades vid hälsokontroll utgjorde 24 procent år 2003, men majoriteten upptäcktes på grund av symtom.

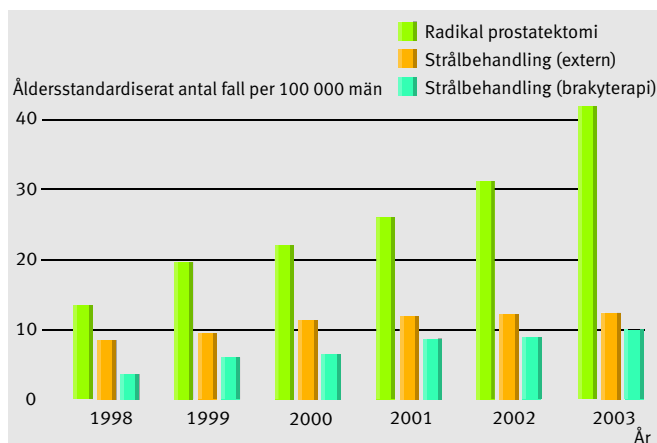
Antalet män med icke-palpabla tumörer som fick sin diagnos på grund av förhöjt PSA-värde (kategori T1c) ökade hela tiden och tredubblades på sex år (Figur 2). Denna tumörkategori utgör numera en tredjedel av alla nyupptäckta fall. Den markanta förskjutning mot diagnos av mindre avancerade fall ses även när fallen delas in efter PSA-nivå vid diagnos (Figur 3). I den valda uppdelningen representerar PSA <20 µg/l huvudsakligen lokaliserad cancer, PSA 20–99 µg/l lokalt avancerad tumör och



Figur 3. Åldersstandardiserat antal patienter med prostatacancer per 100 000 män med tre olika PSA-nivåer registrerade i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003.



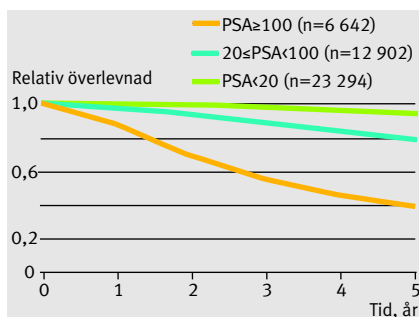
Figur 4. Åldersstandardiserat antal patienter per 100 000 män med avancerad prostatacancer (M1 och/eller PSA ≥100 µg/l) registrerade i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003.



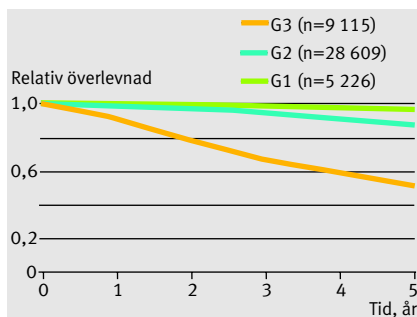
Figur 5. Åldersstandardiserat antal patienter med prostatacancer per 100 000 män med tre olika terapialternativ registrerade i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003. Andra kurativa behandlingar eller saknad uppgift förekom hos 338 av 11 403.

TABELL I. Primär behandling av 44 125 patienter med prostatacancer i det nationella cancerregistret åren 1998–2003, antal (procent).

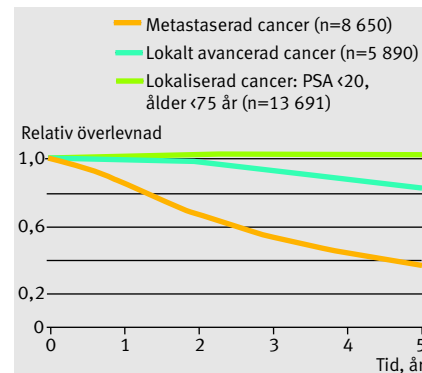
	1998 N=6 138	1999 N=7 166	2000 N=7 183	2001 N=7 396	2002 N=7 583	2003 N=8 659	Totalt 44 125
Exspektans	1 874 (30,5)	2 160 (30,1)	1 941 (27,0)	1 925 (26,0)	1 821 (24,0)	2 008 (23,2)	11 729 (26,6)
Kurativ behandling	1 034 (16,8)	1 448 (20,2)	1 685 (23,5)	2 003 (27,1)	2 303 (30,4)	2 930 (33,8)	11 403 (25,8)
Radikal prostatektomi	527 (8,6)	779 (10,9)	898 (12,5)	1 089 (14,7)	1 343 (17,7)	1 849 (21,4)	6 485 (14,7)
Strålbehandling (extern)	346 (5,6)	389 (5,4)	472 (6,6)	503 (6,8)	524 (6,9)	546 (6,3)	2 780 (6,3)
Strålbehandling (brakyterapi)	142 (2,3)	239 (3,3)	265 (3,7)	363 (4,9)	378 (5,0)	439 (5,1)	1 826 (4,1)
Annan kurativ terapi	19 (0,3)	41 (0,6)	50 (0,7)	48 (0,6)	58 (0,8)	96 (1,1)	312 (0,7)
Palliativ behandling	3 093 (50,4)	3 425 (47,8)	3 462 (48,2)	3 404 (46,0)	3 377 (44,5)	3 540 (40,9)	20 301 (46,0)
Orkektomi	689 (11,2)	653 (9,1)	570 (7,9)	477 (6,4)	512 (6,8)	517 (6,0)	3 418 (7,7)
GnRH-analog	2 037 (33,2)	2 392 (33,4)	2 396 (33,4)	2 373 (32,1)	2 309 (30,4)	2 416 (27,9)	13 923 (31,6)
Antiandrogener	207 (3,4)	214 (3,0)	328 (4,6)	386 (5,2)	414 (5,5)	451 (5,2)	2 000 (4,5)
Övrig palliativ behandling	160 (2,6)	166 (2,3)	168 (2,3)	168 (2,3)	142 (1,9)	156 (1,8)	960 (2,2)
Saknas	137 (2,2)	133 (1,9)	95 (1,3)	64 (0,9)	82 (1,1)	181 (2,1)	692 (1,6)



Figur 6. Relativ överlevnad med hänsyn till PSA-värde vid diagnos hos patienter i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003. Patienter med saknat PSA-värde (n=1 287) redovisas inte.



Figur 7. Relativ överlevnad med hänsyn till primärtumörens differentieringsgrad hos patienter i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003. Patienter med avsaknad av gradering av primärtumören (n=1 175) redovisas inte.



Figur 8. Relativ överlevnad med hänsyn till tumörstadium, ålder och PSA-värde vid diagnos hos patienter i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003.

PSA ≥ 100 $\mu\text{g/l}$ metastaserad sjukdom. Den åldersstandardiserade incidensen av patienter med metastaser vid diagnos minskar sedan 1999 (Figur 4).

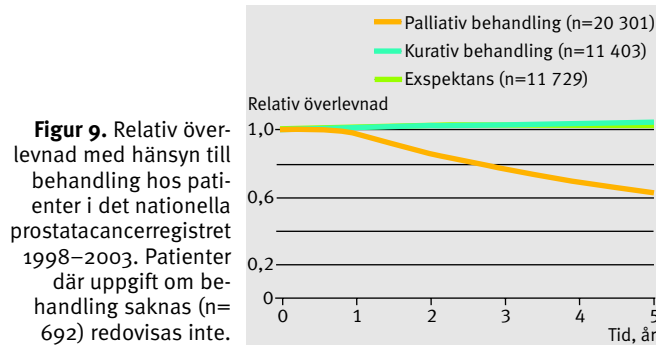
Behandling

Ökad diagnostik av lokaliserad sjukdom hos yngre åldersgrupper leder som förväntat till ökad användning av kurativ terapi (radikal prostatektomi eller kurativ strålbehandling). Den tydligaste ökningen visar radikal prostatektomi: från 527 operationer år 1998 till 1 849 operationer år 2003. Antalet patienter som genomgår kurativ behandling har nästan tredubblats på sex år (Figur 5, Tabell I).

Andelen fall som handläggs med exspektans eller behandlas palliativt endokrint minskar, och bara antalet och andelen patienter som erhåller monoterapi med antiandrogener ökar (Tabell I).

Relativ överlevnad

I december 2004 hade enligt befolkningsregistret 12 500 patienter av de 44 125 i registret upptagna avlidit. I överlevnadsanalyserna har vi valt en del variabler som redan efter den korta observationstiden skulle kunna uppvisa skillnader. Män som diagnostiserats med fjärrmetastaser och/eller PSA ≥ 100 $\mu\text{g/l}$



Figur 9. Relativ överlevnad med hänsyn till behandling hos patienter i det nationella prostatacancerregistret 1998–2003. Patienter där uppgift om behandling saknas (n=692) redovisas inte.

har en betydlig överdödlighet liksom män som diagnostiserats med tumörer med låg differentieringsgrad eller Gleasonsumma 8–10 (Figur 6, 7 och 8). Däremot förkortar tumörer med hög differentieringsgrad (Gleasonsumma 2–4) eller PSA < 20 $\mu\text{g/l}$ inte livet på kort sikt (Figur 6 och 7).

Patienter under 75 år, med lokaliserad tumör och med PSA < 20 $\mu\text{g/l}$ och/eller de som har erhållit kurativ behandling har till och med en relativ överlevnad som överstiger 1,0 (Figur 8 och 9). Detta antyder att män som genomgår tidig diagnostik

och/eller kurativ behandling är genomsnittligt friskare än bakgrundsbefolkningen.

DISKUSSION

Varje år diagnostiseras allt fler fall av prostatacancer i Sverige. Trenden är oroande och väcker många frågor. Mortaliteten i prostatacancer har däremot inte ökat påtagligt, och sedan början av 2000-talet ses för första gången en trend mot lägre dödsfall i prostatacancer med 2 352 dödsfall år 2002.

För närvarande lever omkring 50 000 män med sjukdomen i Sverige. Det nationella registret för prostatacancer, som täcker hela landet från 1998 och framåt, ger en detaljerad bild av förändringarna.

PSA-upptäckt tumör och kurativ terapi orsak till trenden

Den ökade incidensen i de lägre åldersgrupperna av icke-palpabla tumörer visar entydigt att den stora användningen av PSA som screeningprov ligger bakom denna utveckling. Som konsekvens av detta används kurativ behandling allt mer.

Att radikal prostatektomi ökar mest kan ha flera förklaringar. Denna behandling kan utföras på fler kliniker än strålterapi. Operationen har i en randomiserad studie jämförts med expektans och har därmed ökat medvetenheten om denna behandlingsform hos läkare och allmänheten. De senaste resultaten av studien visade att operationen minskade risken att dö i sjukdomen, risken för spridning av cancer och även den totala risken att dö inom tio år efter diagnosen. Den absoluta skillnaden mellan grupperna vad gäller att dö i prostatacancer var dock bara 5 procent [14]. Resultat från en motsvarande studie för kurativ strålbehandling finns ännu inte.

Oklart hur sjuklighet och dödlighet påverkas

Hur de förändrade diagnos- och behandlingsrutinerna kommer att påverka den prostatacancerorsakade sjukligheten och den sjukdomspecifika dödligheten är oklart, men det är mycket viktigt att följa utvecklingen, inte minst för att utvärdera och i framtiden styra diagnos och handläggning mot så kostnadseffektiva rutiner som möjligt.

Registret visar också en minskning av den åldersstandardiserade incidensen av avancerad cancer, vilket ger förhoppning om en lägre sjukdomspecifik mortalitet i framtiden. I detta arbete beräknades enbart den relativa överlevnaden för patient-

FAKTA

Styrgruppen för det nationella prostatacancerregistret består av följande personer:

Norra regionen: Pär Stattin, Ove Andrén.
Stockholm-Gotland: Magnus Hellström, Magnus Törnblom.
Sydöstra regionen: Bill Petersson, Johan Rosenqvist.

Uppsala/Örebro-regionen: Lars Holmberg, Jan-Erik Johansson (ordf), Anna Bill-Axelsson.
Västra regionen: Jonas Hugosson, Jan-Erik Damber, Erik Holmberg.
Södra regionen: Rolf Lundgren, Ola Bratt.

grupper med vissa karakteristika – med den manliga befolkningen i de aktuella åldersgrupperna i Sverige som bakgrund. På så sätt visas hur patienternas totala överlevnad skiljer sig från bakgrundsbefolkningen.

Under den redovisade tidsperioden har andelen patienter som fått endokrin behandling minskat från 50 till 41 procent. Behandlingen av avancerad prostatacancer har förändrats lite under studietiden, med undantag för antiandrogen monoterapi, som används allt mer. I motsats till behandling med GnRH-analoger och orkektomi sänker antiandrogen monoterapi inte nivån av testosteron i blod, och terapin kan på så sätt bevara potentialen hos de behandlade [4]. Spridningen av behandling med GnRH-analoger på bekostnad av orkektomi skedde redan på 1990-talet och fångades därför inte i den här redovisade tidsperioden [15].

KONKLUSION

Registret visar tydligt att sjukdomspanoramata vid prostatacancer har förändrats drastiskt. Registrets data ger underlag för definition av kvalitetsindikatorer i prostatacancer vården och för planering av ett optimalt utnyttjande av vårdresurserna. Det krävs dock särskilda insatser för att använda registerdata i ett målinriktat förbättringsarbete och som underlag för att besvara vetenskapliga frågor.

Att lämna data till register har blivit en omistlig del av rutin-sjukvården. Tidsåtgången för detta är betydande, varför det är oetiskt att inte använda uppgifterna för patienternas bästa.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Aus G, Hugosson J. Transrektalt ultraljud av prostata – urologens förlängda finger. *Läkartidningen* 1992;89:3827-31.
- Adolfsson J. Behandling av lokaliserad prostatacancer – olika alternativ. Patienter med lokaliserad prostatacancer måste ta aktiv del i valet av behandling. *Läkartidningen* 2000;97:3870-4.
- Aus G, Gunnarsson G, Nodbrant P. Brakyterapi med palladium-103 – ett nytt sätt att strålbehandla lokaliserad prostatacancer. *Läkartidningen* 2000;97:3470-4.
- Hedlund P. Behandling av avancerad prostatacancer. *Läkartidningen* 2000;97:3466-9.
- Stamey TA. The central role of prostate specific antigen in the diagnosis and progression of prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1418-9.
- Varenhorst E, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Damber JE, Hellström M, et al. The national prostate cancer register in Sweden 1998–2002: Trends in incidence, treatment and survival. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:117-23.
- Kvalitetsregister. Prostatacancer Primärregistrering 1999–2003. Tillgänglig via: <http://www.roc.se>
- Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 184-7.
- Egevad L. Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images. *Urology* 2001;57:291-5.
- Sandblom G, Holmberg L, Damber JE, Hugosson J, Johansson JE, Lundgren R, et al. Prostate-specific antigen for prostate cancer staging in a population based register. *Scand J Urol Nephrol* 2001;36:99-105.
- Brenner H, Gefeller U, Hakulinen T. A computer program for period analysis of cancer patient survival. *Eur J Cancer* 2002;38:690-5.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961;6:101-21.
- Parkin DM, Hakulinen T. Analysis of survival. *IARC Sci Publ* 1991;95:15976.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
- Sennfält K. Economic studies of health technology changes in prostate cancer care. Linköping: Universitetet; 2005. Linköping University Medical Dissertation 889.