

Ulike retningslinjer for behandling av prostatakreft

Norske retningslinjer for behandling av prostatakreft avviker fra de grundige europeiske retningslinjene på flere områder. Dette er neppe til fordel for norske pasienter.

Faglige retningslinjer skal sikre kvalitet og likhet i behandlingstilbudet til pasientene. De tjener også som referanse i klagesaker og ved søknader om behandling i utlandet. Hvilke behandlingstilbud som anbefales kan ha store økonomiske implikasjoner for dem som selger og for dem som betaler for helse-tjenester. Fordi retningslinjer er så viktige, er habiliteringskravene detaljert beskrevet (1).

Norske retningslinjer for prostatakreft skiller seg fra de europeiske når det gjelder organkonserverende behandling og hormonbehandling (2, 3). Forskjellene gjelder spesielt anbefalingene om metoder som er egnet til fokalbehandling. Fokalbehandling betyr å behandle kun den syke delen av prostatakjertelen. Metoden forventes å kunne bli et alternativ til radikal prostatektomi. Ved aggressiv prostatakreft er fokalbehandling tenkt benyttet i kombinasjon med tidlig systemisk behandling. Fokalbehandling av prostatakreft er ansett for å være ett av de viktigste utviklingsområdene i urologien.

Hormonbehandling, eller «androgen deprivation therapy» (ADT), brukes ved fremskreden prostatakreft. Hormonbehandling gis i form av kastrasjon eller antiandrogener. Kastrasjon kan oppnås kirurgisk eller medikamentelt. Kombinasjonen kastrasjon og antiandrogener betegnes som total androgen blokkade. Hormonbehandling gir fall i nivået av prostataspesifikt antigen (PSA) hos ca. 85 % av menn med prostatakreft, men den ønskede virkningen på kreften er forbigående (4). Hormonbehandling har alvorlige bivirkninger.

Ekstern strålebehandling

Norske retningslinjer anbefaler en stråledose på minst 70 Gy ved ekstern strålebehandling og konkluderer med at doser over 70 Gy ikke gir høyere overlevelse. Det opplyses at det vanligste er å gi doser på 74–78 Gy, men det står også at man i lang tid har benyttet doser på 66–70 Gy. Anbefalingene etterlater derfor usikkerhet om hvilke stråledoser som er gitt til norske menn og hvorvidt behandlingen ved norske sykehus har vært ensartet (2).

I retningslinjene til den europeiske urologiforening, European Association of Urology (EAU), for 2015 er det konsensus om at stråledosen bør være på 74–78 Gy selv ved lavrisiksykdom. Det blir referert til flere studier som viser signifikant lavere forekomst av tilbakefall ved stråledoser > 74 Gy enn ved henholdsvis 64 Gy, 68 Gy og 70 Gy, heriblant en studie som viser sig-

nifikant bedre overlevelse (3, 5). Ved prostatakreft med histologisk Gleason-skår ≥ 7 anbefalte europeiske retningslinjer allerede i 2007 en stråledose på 78 Gy.

Hormonbehandling

Ved lokalavansert sykdom uten metastaser anbefaler norske retningslinjer hormonbehandling i form av antiandrogen monoterapi. Også når det foreligger metastaser, kan antiandrogen monoterapi overveies hvis bivirkningene av kastrasjonsbehand-

«Forfattere av norske retningslinjer bør begrunne hvorfor de avviker fra internasjonale retningslinjer»

ling (medikamentell eller kirurgisk) er uakseptable for pasienten. Tillegg av antiandrogen (total androgen blokkade) kan også vurderes.

Ifølge EAU er hormonbehandling av pasienter med lokalavansert sykdom kun et alternativ hos spesielt selekterte og motiverende pasienter med PSA-nivå > 50 ng/ml. Antiandrogener anses å være kontraindisert som primær monoterapi ved både lokalisert og metastaserende prostatakreft. Total androgen blokkade anbefales kun midlertidig i forbindelse med oppstart av medikamentell kastrasjon.

Kombinasjonen av lave stråledoser og høy bruk av hormonbehandling i Norge gir grunn til å frykte at tilbakefall etter strålebehandling er blitt maskert ved at PSA-nivået er holdt nede med hormonbehandling, slik at det ikke er blitt tatt prostatabiopsier som kunne avslørt manglende effekt av strålebehandling. Norske menn kan dermed både være påført unødige bivirkninger av hormonbehandling og ha mistet muligheten for effektiv salvagebehandling (6).

Høydosebrakyterapi og høyintensitet fokusert ultralyd

Også når det gjelder høydosebrakyterapi, er anbefalingene ulike. Norske retningslinjer anbefaler høydosebrakyterapi kombinert med ekstern strålebehand-

ling som primærbehandling og viser til Radiumhospitalets erfaringer. EAU anbefaler ikke høydosebrakyterapi i tillegg til eksterne stråler som primærbehandling.

Høyintensitet fokusert ultralyd (HIFU) anbefales i norske retningslinjer som et behandlingsalternativ for pasienter med lav- og intermedieærisk prostatakreft. Det blir konkludert med at HIFU-behandling av halve prostata gir færre bivirkninger enn behandling av hele kjertelen, og at metoden kan bli mer aktuell med bedre stadieinndeling. Ifølge EAU er behandling av halve prostata (fokalbehandling) et eksperimentelt prinsipp, og dette bør kun bli tilbudt i kliniske studier, uansett hvilken teknologi som anvendes.

EAU understreker at mangelen på sammenliknende oppfølgingsdata må diskuteres nøye med pasientene før det eventuelt blir gitt primær HIFU-behandling. EAU's retningslinjer støtter seg på det samme kunnskapsgrunnlaget som amerikanske Food and Drug Administration gjorde da de i 2014 nektet å godkjenne primær HIFU-behandling på grunn av manglende langtidsresultater, dårlig design og svake endepunkter i de studiene som er utført, det vil si bruk av PSA-måling fremfor multiple biopsier etter et fastlagt mønster (7, 8). I European School of Urology er man spesielt bekymret for den høye andelen biopsier som viser persistente tumor etter HIFU-behandling (9, 10).

Det er forsket på primær HIFU-behandling av hele prostata i Norge i flere år. Nå blir det kun forsket på HIFU-behandling av halve kjertelen. Forskingen blir omtalt i norske retningslinjer, og endringen blir begrunnet med at behandling av halve kjertelen gir færre bivirkninger. Virkninger og bivirkninger av å behandle hele kjertelen blir imidlertid ikke oppgitt. Utprøvingen av høyintensitet fokusert ultralyd i Norge foregår ikke i sammenliknende studier med protokoller som kunne ha gitt grunnlag for valide anbefalinger.

Salvagebehandling

Retningslinjene er heller ikke samstemte når det gjelder behandling av pasienter med residiv, såkalt salvagebehandling. For yngre menn med lokalt residiv etter stråleterapi anbefaler norske retningslinjer henvisning til spesialiserte sentre med tanke på lokal salvagebehandling, som kan innebære prostatektomi, høydosebrakyterapi, HIFU-behandling eller kryoterapi. Det blir konstatert at høyintensitet fokusert ultralyd er en

aktuell salvagemetode og at slik behandling av halve kjertelen kan bli gitt for å begrense bivirkningene man ser ved behandling av hele prostata. Det blir vist til pågående studier i Norge og at det er for tidlig å rapportere resultater fra disse studiene.

EAU presiserer at det på grunn av manglende evidens ikke kan gis noen anbefaling om høyintensitet fokusert ultralyd som salvagebehandling i det hele tatt. FDA har også nektet å godkjenne høyintensitet fokusert ultralyd som salvagebehandling (11). I oversiktsartikler er høyintensitet fokusert ultralyd og brakyterapi utelatt fordi de studiene der man har sett på disse behandlingsformene, ikke var av tilfredsstillende kvalitet (12, 13). I norske retningslinjer blir det vist til at salvagebehandling med høydoserate brakyterapi tilbys i Norge. Behandlingen ble tidligere tilbudt i en observasjonsstudie, som nå er lukket.

Kryoterapi kan gis av hele kjertelen og har det beste kunnskapsgrunnlaget som salvagebehandling ved siden av prostatektomi (3, 12, 13). Behandlingen anbefales i norske retningslinjer, men er ikke tilgjengelig her i landet, og utenlandskontoret godkjenner ikke kryoterapi i utlandet. Norske menn med tilbakefall etter strålebehandling som ikke ønsker salvageprostatektomi på grunn av faren for bivirkninger, får dermed valget mellom å bli kastret eller å la seg inkludere i en ukontrollert studie der man behandler halve kjertelen med en metode som ikke er anbefalt i internasjonale retningslinjer.

Ubegrunnede avvik

Helsedirektoratet understreker at leger som velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer, bør begrunne sitt valg (1). På tilsvarende måte mener jeg forfattere av norske retningslinjer bør begrunne hvorfor de avviker fra internasjonale retningslinjer. For at vi skal kunne vite om norske retningslinjer sikrer at pasientene får lik og optimal behandling av prostatakreft, må resultatene av lavdose ekstern strålebehandling og forskningen på høyintensitet fokusert ultralyd og brakyterapi i Norge analyseres og publiseres.

I Helsedirektoratets veiledning heter

det også at retningslinjer skal gi leseren trygghet for at anbefalingene ikke er knyttet til personer eller grupper med interesser for spesielle anbefalinger som tradisjonelt forbindes med interessekonflikter (1). Det er store forskjeller på norske og europeiske kliniske retningslinjer når det gjelder tværfaglighet og vitenskapelige kvalifikasjoner i forfatterpanelene, arbeidsmetode og leserkrets. Pasientene deltar i utarbeidingen av europeiske retningslinjer, og anbefalingene gjennomgår ekstern fagfelleevaluering før publisering. Dette bidrar til å unngå interessekonflikter for personer og grupper, og reduserer faren for ukritisk omtale av egen forskning og egne referanser.

Til tross for viktige forskjeller lener norske retningslinjer seg mot de europeiske i betydelig grad. EAUs retningslinjer er oversatt til 50 språk og er den viktigste kunnskapskilden for utdanning og sertifisering av urologer, også i Norge. Det er vanskelig å se at norske menn er tjent med å ha egne norske retningslinjer for behandling av prostatakreft.

Truls E. Bjerkland Johansen
tebj@medisin.uio.no

Truls E. Bjerkland Johansen (f. 1951) er overlege ved Urologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og professor i urologi ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har vært medlem av et retningslinjepanel i European Association of Urology (EAU) i 15 år, er styremedlem i EAUs forskningsstiftelse, er ansvarlig for EAUs kurs i fokal behandling og er koordinator for etableringen av EAUs register for fokal behandling av prostatakreft.

Litteratur

1. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/veileder-for-utvikling-av-kunnskapsbaserte-retningslinjer> (27.4.2015).
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. <https://helsedirektoratet.no/>

retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakreft (27.4.2015).

3. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer 2014. <http://uroweb.org/guidelines> (27.4.2015).
4. Kwak C, Jeong SJ, Park MS et al. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 995–1000.
5. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1310–7.
6. Johansen TEB, Berg C. Hormonbehandling av prostatakreft i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2558–62.
7. Executive Summary FDA. Prepared for the October 1, 2014 meeting of the Gastroenterology and Urology Devices Panel. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Gastroenterology-UrologyDevicesPanel/UCM416679.pdf (27.4.2015).
8. FDA advisory committee rejects Ablatherm application. <http://prostatecancerinfocenter.net/2014/07/31/fda-advisory-committee-rejects-ablatherm-application/> (27.4.2015).
9. Ryan P, Finelli A, Lawrentschuk N et al. Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: histopathological features in tumour and non-tumour tissue. *J Clin Pathol* 2012; 65: 729–34.
10. Biermann K, Montironi R, Lopez-Beltran A et al. Histopathological findings after treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Prostate* 2010; 70: 1196–200.
11. Brief Summary of the Gastroenterology and Urology Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting – October 1, 2014. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Gastroenterology-UrologyDevicesPanel/UCM417167.pdf (27.4.2015).
12. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64: 905–15.
13. Bjerkland Johansen TE, Witzsch U, Greene D. Salvage treatment in prostate cancer: a clinical approach. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 613–23.

Mottatt 9.3.2015 og godkjent 23.4. 2015. Redaktør: Sigurd Høye.

Publisert først på nett.