



Operation bättre

*”Sjukdomens progress är mycket långsam
och en uppföljning av prostatacancerdöd
kommer att ta mellan cirka 10 och 15 år.”*

än strålning för män med icke-metastaserad prostatacancer

I avsaknad av jämförande studier mellan kirurgi och strålning vid behandling av prostatacancer, med lång uppföljningstid och utfallsmåttet prostatacancerdödlighet, har en grupp från Karolinska universitetssjukhuset genomfört en registerbaserad observationsstudie med en uppföljning på upp till 15 år som visar att operation leder till bättre cancerspecifik överlevnad bland män med icke-metastaserad prostatacancer än vad strålning gör. Här presenteras resultatet av överläkare **Stefan Carlsson**, Urologkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i vårt land. Varje år får omkring 9 000 män prostatacancer. Prostatacancer är den enda stora gruppen tumörer (adenocarcinom) där strålning utan kemoterapi eller kirurgisk resektion rutinmässigt används på patienter hos vilka primär kirurgi är möjlig.

Jämfört med bröstcancer finns få randomiserade kliniska studier om behandlingseffekter vid prostatacancer. Två av de mest citerade studierna kommer från Scandinavien Prostate Cancer Group (SPCG): SPCG4, som nyligen publicerade 18-årsuppföljning och som påvisar överlevnads fördelar för kirurgi jämfört med ingen behandling, och SPCG7, som påvisar överlevnads fördelar för strålning i kombination med hormoner jämfört med enbart hormoner.

Dessvärre finns i dag inga resultat från randomiserade kliniska studier som jämför kirurgi med strålbehandling. En sådan randomiserad jämförande studie pågår i England, den så kallade ProtecT-studien, men det kommer att dröja minst tre år innan resultat föreligger.

LÅNG UPPFÖLJNINGSTID

Ett stort problem som uppstår när man önskar jämföra olika behandlingar av prostatacancer, som till exempel kirurgi och strålning, är att sjukdomens progress vanligen är mycket långsam och en uppföljning som avser att analysera utfallsmåttet prostatacancerdöd kommer att ta mellan cirka 10 och 15 år att genomföra, beroende på vilken riskgrupp man studerar. Detta innebär oftast att den forskare som initierat en sådan studie sällan själv under sin aktiva karriär kan skörda resultatet av studien.

Min gissning är att det bland annat är detta som ligger bakom att många forskare som önskat studera olika behandlingars effekt vid prostatacancer har valt att studera en surrogatmarkör i form av biokemiskt återfall, det vill säga huruvida PSA återkommer efter behandlingen eller inte, i stället för att invänta död i prostatacancer.

Det är faktiskt lite förvånande att det finns ett flertal studier, som publicerats i bra tidskrifter, där författarna använder detta utfallsmått för att jämföra behandlingseffekter av strål-

RISKGRUPPSINDELNING AV BMJ-STUDIEN

	Kliniskt tumörstadium	PSA	Gleason-summa/ WHO-grad av biopsi
riskgrupp 1– låg risk	T1–2 N0/Nx M0/Mx	≤10	≤6 or WHO 1
riskgrupp 2 – intermediär		10–20	7 or WHO 2
riskgrupp 3 – hög risk	T3 N0/Nx M0/Mx	20–50	≥8 or WHO 3
riskgrupp 4 – avancerad	T4 N+ M+	>50	

Tabell 1. Patienterna i riskgrupperna 1–3 hade icke-metastaserad sjukdom, medan de i riskgrupp 4 var metastaserande.

ning med kirurgi och där slutsatserna om vilken metod som ger bäst resultat varierar^{1,2}. Det är förvånande därför att det inte går att använda biokemiskt återfall som utfallsmått, då definitionen skiljer sig markant åt mellan kirurgi och strålning.

Definitionen på biokemiskt återfall efter kirurgi är två konsekutiva ökande PSA-värden över 0,2 µg/l. Efter strålning definieras biokemiskt återfall enligt ASTRO och Phoenixkriterier, vilket betyder att PSA får stiga 2,0 µg/l över det lägsta uppmätta värdet (nadir). Enbart det faktum att man använder två olika definitioner är tillräckligt problematiskt för att någon korrekt jämförelse skall kunna göras mellan behandlingseffekter av kirurgi och strålning. Att dessutom mediantiden från biokemiskt återfall till död visat sig vara så lång som 13 år i en kirurgisk serie³ och definitivt inte alla män som får biokemiskt återfall utvecklar klinisk sjukdom, gör jämförelsen ytterligare svårtolkad.

Ett alternativ till prostatacancerdöd som utfallsmått vore att som Zelefsky et al. använda metastaser som utfallsmått⁴. I studien har författaren jämfört operation med intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) på 81 Gray eller mer på 2 380 patienter med cT1c–T3b-sjukdom och visade att kirurgigruppen hade en betydligt lägre risk för metastaser i intermediär- och högriskgrupperna, men fann ingen skillnad mellan behandlingarna för patienter i lågriskgruppen (total HR för kirurgi jämfört med IMRT 0,35).

KOHORT- OCH REGISTERSTUDIE

Vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna har en forskargrupp i samarbete med styrgruppen för NPCR (nationella prostatacancerregistret) genomfört en nationell populationsbaserad kohort- och registerstudie som med prostatacancerdöd som utfallsmått jämfört kirurgi med strålbehandling som primär behandling. Studien publicerades i februariupplagan av BMJ 2014.

Denna studie är baserad på databasen PcBaSe som är uppbyggd av flera olika sammankopplade register, som nationella prostatacancerregistret, det svenska cancerregistret, dödsorsaksregistret och sex andra nationella register. En sådan unik databas vore inte möjligt att skapa om vi inte haft personnummer i Sverige. PcBaSe täcker 98 procent av alla prostatacancerfall i Sverige med diagnos sedan 1998 (täckningen

från 1996 och 1997 är begränsat till vissa regioner) och har så gott som fullständiga uppgifter om diagnosår, ålder, klinisk TNM-stadium, tumörgrad (antingen Gleasonsumma eller WHO-grad av differentiering), serum-PSA vid tidpunkten för diagnos, planerad primär behandling inom sex månader efter diagnos, län, civilstånd, utbildningsnivå, socioekonomisk status och Charlson komorbiditets index (CCI).

Totalt 109 333 män som diagnostiserats mellan 1996 och 2010 identifierades i PcBaSe-databasen. Efter uteslutande av män vars behandling var okänd (n=4788), som hade dött före behandling (n=512), som hade erhållit kirurgisk kastration eller hormonbehandling (n=40 502) eller som fått symptomstyrd behandling som primär behandling (n=29 016) inkluderades övriga vars primära behandlingar var kirurgi eller strålning (n=34 515). Patienterna kategoriserades som lågrisk, intermediär risk, högrisk (grupp 1–3, icke-metastaserad) och metastaserande (grupp 4 – avancerat stadium) (tabell 1).

PROSTATACANCERDÖDLIGHET

Det primära utfallsmåttet var prostatacancerdödlighet. Överlevnadstiden definieras som tiden mellan tidpunkten för diagnos av prostatacancer och datum för dödsfall, emigration eller slutet av uppföljning den 31 december 2010. De strålbehandlade patienterna hade generellt en större andel högrisk, med högre PSA än den opererade gruppen. Patienterna var också äldre och med högre CCI-poäng i genomsnitt. Den strålbehandlade gruppen hade också en större andel låg utbildningsnivå, låg socioekonomisk status och ogifta patienter.

Resultatet av studien visade att bland män i riskgrupp 1–3 (icke-metastaserad prostatacancer) var strålbehandling associerat med en signifikant högre prostatacancerdödlighet jämfört med behandling med kirurgi (HR 3,09; 95% CI 2,69–3,56). Både vid användande av så kallad propensity scorejustering och traditionell justering minskade HR, men resultatet förblev till förmån för kirurgi (HR 1,76; 95% CI 1,49–2,08 respektive HR 1,77; 95% CI 1,49–2,09).

(figur 1). I grupp 4 med metastatisk sjukdom finns ingen skillnad mellan kirurgi och strålning och i dessa grupper har ungefär hälften av alla män dött efter 15 år och över hälften av dem på grund av prostatacancer. Yngre män och de med mindre komorbiditet som har en mer aggressiv prostatacancer hade troligen störst nytta av kirurgi.

ANDRA OBSERVATIONELLA STUDIER

Utöver tidigare nämnda studie av Zelefsky et al⁴ som använt metastaser som utfallsmått, har under de senaste åren ett flertal forskargrupper publicerat data från observationella studier som undersökt behandlingseffekterna av kirurgi och strålning hos män med prostatacancer. Några av dessa är enormt stora som till exempel Abdollah et al som publicerat data från mer än 404 000 män som behandlats vid fler än 1 000 sjukhus i 44 stater i USA.

Resultaten påvisade att patienter som genomgått kirurgi och var yngre än 80 år med lågrisk- och medelrisksjukdom hade bättre prostatacancerspecifik och total överlevnad jämfört med strålbehandlade patienter⁵. Cooperberg et al har analyserat fler än 7 000 män med högrisk prostatacancer i CapSure-databasen och hittade en ungefär fördubblad ökning av den cancerrelaterade dödligheten för strålbehandling jämfört med kirurgi⁶. Det finns under de senaste 10 åren ytterligare observationella studier som stöder att kirurgi ger bättre prostatacancerspecifik överlevnad, men av platsbrist diskuteras dessa inte här.

I BMJ-studien såg man att de allra flesta män med lågrisk prostatacancer inte dog av prostatacancer inom 15 års uppföljning. Den senaste PIVOT-studien som randomiserade 731 män med lokaliserad prostatacancer till radikal prostatektomi eller observation fann ingen nytta av operation hos män med låg risk för sjukdom vid en medianuppföljningstid på 10 år⁷.

I den senaste uppdaterade SPCG4-studien (NEJM 2014) var nyttan av kirurgi med avseende på död i prostatacancer störst hos män yngre än 65 år (relativ risk 0,45) och hos de med intermediär risk (relativ risk 0,38). Emellertid var radi-

kal prostatektomi associerad med en minskad risk för metastaser även bland äldre män (relativ risk 0,68; p=0,04)(8). En sammanfattande bedömning från dessa två randomiserade kontrollerade studier tyder på att radikal behandling är mer fördelaktigt hos yngre män och de med intermediär- och högrisktumörer eftersom dessa män löper störst risk att dö i prostatacancer.

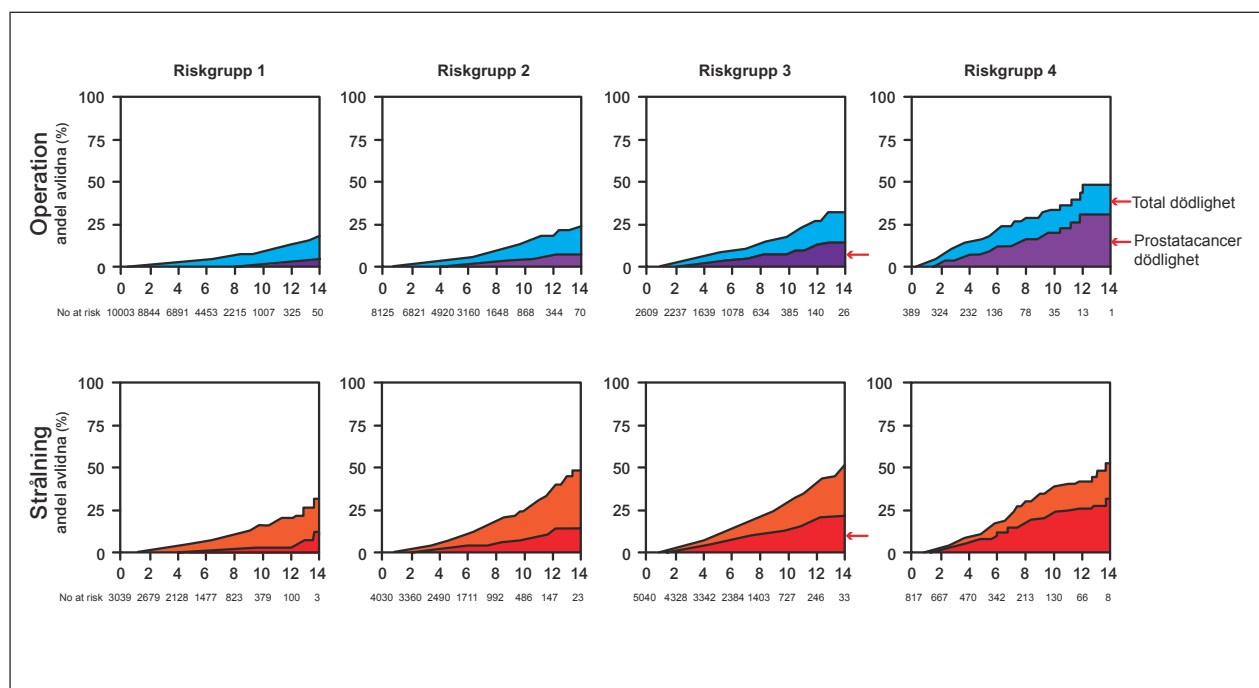
STARKT UNDERLAG I PCBASE

BMJ-studien har ett antal styrkor. Den är baserad på PcBaSe, som är en unik databas som täcker 98 procent av alla prostatacancerfall i Sverige med diagnos sedan 1998 och som innehåller alla viktiga tumörkaraktäristika och information om övrig sjuklighet (CCI). Tillförlitligheten i det svenska dödsorsaksregistret för korrekt tilldelning av dödsorsaken bland patienter med prostatacancer har också visat sig vara hög. Uppföljningstiden var lång, vilket leder till att skillnader i prostatacancerdödlighet tio år efter diagnos och behandling kan studeras.

Dessutom utnyttjades välkända statistiska metoder för att justera för skillnader i fördelningen av kovariater mellan kirurgiska och strålbehandlingsgrupperna. Metoden tar även hänsyn till konkurrerande dödlighet av annan orsak.

Trots användande av bästa tänkbara statistiska justeringsmetoder, där man justerade för diagnosår, ålder, PSA, TNM-stadie, tumörgrad (Gleasonsumma eller WHO-differentieringsgrad), Charlson comorbidity index, civilstånd, utbildningsnivå, socioekonomiskt status och bostadslän kan troligen dessa justeringar inte helt eliminera svagheter som finns i observationella studier som till exempel en viss selektionsbias.

PROSTATACANCERDÖDLIGHET I BMJ-STUDIEN



Figur 1. Den kumulativa prostatacancerdödligheten och den totala dödligheten (n=34 515) stratifierad efter behandlingstyp.

Vidare fanns inte information om strålbehandlingsdosering eller -typ tillgänglig, inte heller kirurgisk teknik och därför vet man inte hur jämförbara de utvärderade behandlingarna är med samtida praxis, särskilt med tillkomsten av intensitetsmodulerad strålbehandling, hög dos brachyterapi och robotkirurgi (robotassisterad radikal prostatektomi).

Operationstekniker och strålbehandlingstekniker kommer å andra sidan alltid hela tiden att utvecklas, varför argumentet mot att resultaten inte gäller "dagens teknik" med stor sannolikhet kommer att finnas kvar även i framtiden när resultaten från randomiserade studier mognar. Något som talar emot att "dagens strålteknik" skulle ge ett helt annorlunda utfall är att när resultaten analyserades i tre tidsperioder 96–99, 00–04 och 05–09, stöder inte dessa data ett sådant påstående.

Trots dessa begränsningar och i avsaknad av prospektiva, randomiserade kontrollerade studier, drar denna studie slutsatsen att kirurgi leder till bättre resultat jämfört med strålbehandling, i form av prostatacanceröverlevnad för män med icke-metastaserad prostatacancer.

Två ytterligare faktorer som talar för kirurgi är att strålbehandling av prostatacancer vanligen medför samtidig hormonbehandling som ökar risken för diabetes och hjärtkärlsjukdom⁹, och att det finns belägg för att strålbehandling ökar förekomsten av sekundär cancer på längre sikt¹⁰, vilket även Nam et al bekräftat i en nyligen publicerad artikel i *Lancet Oncology*¹¹.

FRAMTIDEN

I denna observationsstudie med en uppföljning på upp till 15 år hos män som behandlats primärt med antingen kirurgi eller strålbehandling visades att operation var associerad med bättre cancerspecifik överlevnad än strålbehandling bland män med icke-metastaserad prostatacancer. Hur kommer då framtiden att se ut? Vi vet säkert att inom en mycket snar framtid kommer en randomiserad kontrollerad studie, SPCG15, att starta som kommer att jämföra kirurgi med strålbehandling av patienter med lokalt avancerad prostatacancer. Denna enormt viktiga studie kommer utöver utfallet dödlighet även att studera livskvalitet efter de olika behandlingarna, vilket kommer att ge oss mycket viktig kunskap av stor betydelse.

Vad som ligger ytterligare i framtiden vet vi inte säkert, men jag har svårt att låta bli att inte spekulera i termer av "debulking-kirurgi", liknande den som finns för till exempel njurcancer?

Ytterligare en spekulering är att vi i framtiden kommer att få se en betydligt mer aggressiv multimodal behandlingsstrategi vid avancerad prostatacancer. Kanske denna multimodala behandling kommer att påminna om den behandling som sedan många år varit standard inom bröstcancer vården, med en kombination av kirurgi, strålning, hormoner och cytostatika i olika sekvenser?

STUDIEN PUBLICERAD I BMJ

"Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes." Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P. *BMJ*. 2014 Feb 26;348:g1502. doi: 10.1136/bmj.g1502

REFERENSER

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
2. D'Amico AV1, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):281-6.
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591-7.
4. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1508 – 13
5. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):88-95.
6. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5226-34.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
9. Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 3;104(19):1518-23.
10. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):973-82. Epub 2007 Jul 10. Review.
11. Nam RK, Cheung P, Herschorn S et al; Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;15:223-31.

