

# Äldre män underbehandlas

Ny svensk studie visar att många äldre män med högrisk för prostatacancer underbehandlas. Men skillnaderna är stora regionalt. **Ola Bratt**, docent i urologi vid Lunds universitet presenterar en helt färsk studie. Friska män mellan 70 och 80 års ålder strålbehandlas eller opereras inte i den utsträckning som är befogad. Denna patientgrupp kan leva länge om de botas från sin cancer, visar studien.

**Ö**verbehandling av prostatacancer diskuteras mycket. Allt fler män med lågriskcancer påbörjar aktiv monitorering istället för att behandlas. Att det i Sverige finns en utbredd underbehandling av män med en potentiellt botbar högrisk prostatacancer utan spridning har inte uppmärksammats lika mycket. Det är mycket stora skillnader mellan olika landsting i behandlingen av denna patientgrupp.

## EN HISTORISK BAKGRUND

Sedan blodprovet PSA infördes för prostatacancerdiagnostik kring år 1990 har ett stort antal män diagnostiserats med en liten, organbegränsad, högt eller medelhögt differentierad prostatacancer. Till att börja med var entusiasmen stor för att operera eller strålbehandla män med denna typ av prostatacancer. Resultaten blev utmärkta. De flesta männen kunde botas.

Aggressiv, lågt differentierad prostatacancer skulle man däremot inte ge sig på, eftersom en stor andel av patienterna fick återfall. De eventuella vinsterna med en lokal behandling bedömdes inte uppväga biverkningarna från urinvägar, ändtarm och sexuell funktion. Ett exempel på denna pessimistiska inställning är att män med lågt differentierad cancer inte ingick i den numera världsberömda studien SPCG-4, i vilken män med lokaliserad prostatacancer randomiserades mellan operation (radikal prostatektomi) och exspektans med senare hormonell behandling<sup>1,2</sup>. Eftersom man begränsade sig till att operera och strålbehandla män med mer beskedlig prostatacancer, var det praxis att inte erbjuda botande behandling till män över 70 år. De förväntades dö av andra orsaker innan deras prostatacancer skulle hinna utveckla sig till en dödlig sjukdom. Inte oväntat begränsade sig överlevnadsvinsten med operation i SPCG-4 till män under 65 år, medan man inte påvisade någon positiv effekt av att operera män över 65 års ålder<sup>1</sup>.





### RISKGRUPPSINDELNING AV PROSTATACANCER UTAN METASTASER

**LÅGRISK:** T1–T2a, Gleasonsumma  $\leq 6$  och PSA  $< 10$   $\mu\text{g/l}$ .

**MELLANRISK:** T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19,9  $\mu\text{g/l}$ .

**HÖGRISK:** T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA  $\geq 20$   $\mu\text{g/l}$ .

**KOMMENTAR:** Gleasonsumman anger differentieringsgraden på en skala från 6 till 10. I stort sett motsvarar summa 6 en högt differentierad prostatacancer, summa 7 en medelhögt och summa 8-10 en lågt differentierad prostatacancer. T1-2 är organbegränsad och T3 lokalt avancerad cancer.

### EVIDENS FÖR STRÅLBEHANDLING AV HÖGRISK PROSTATACANCER

Sedan millennieskiftet har vi allt mer insett att optimismen kring behandling av de beskedligaste formerna av prostatacancer var missriktad. Visst var det trevligt att lyckas bota så stor andel av de som opererades och strålbehandlades, men med tiden började vi förstå att de flesta av dessa män i själva verket inte behövde någon behandling alls. Istället började bevisen hoppa sig för att det är män med en lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer som har mest att vinna på en operation eller en strålbehandling. Den första randomiserade studien som visade detta var nordisk: SPCG-7/SFUO-3<sup>3</sup>. I den randomiserades 875 män under 76 års ålder (median 67 år) med lokalt avancerad (78 %) eller lokaliserad, lågt differentierad (22 %), icke metastaserad prostatacancer till antingen kontinuerlig hormonbehandling enbart eller kontinuerlig hormonbehandling plus lokal strålbehandling. Trots att stråldosen var ganska låg med dagens mått mätt (70 Gy) var dödligheten i prostatacancer efter 10 års uppföljning 12 procentenheter lägre bland de män som hade fått den kombinerade behandlingen (relativ risk 0,44) och den var lika stor för män över som under medianåldern 67 år. Den absoluta minskningen i prostatacancerdödlighet efter 10 år var dubbelt så stor i SPCG-7/SFUO-3 som minskningen bland de män som opererats för en mer beskedlig prostatacancer inom ramen för SPCG-4<sup>1,3</sup>. År 2011 publicerades en brittisk/nordamerikansk och 2012 en fransk studie med snarlika upplägg och resultat som de i SPCG-7/SFUO-3<sup>4,5</sup>.

Även om icke randomiserade jämförelser talar för en minst lika god effekt av operation för män med högrisk prostatacancer, finns det ännu inga resultat från randomiserade studier som stödjer kirurgisk behandling för denna patientgrupp. Förra året påbörjades en nordisk studie (SPCG-15) som ska randomisera 1200 män under 75 år med lokalt avancerad prostatacancer utan metastasering till antingen primär operation, eventuellt följd av strålbehandling eller hormonbehandling, eller primär strålbehandling och två års hormonbehandling. Resultaten förväntas år 2027.

Alternativet till operation och strålbehandling vid lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer är hormonbehandling enbart, antingen direkt eller vid symtom. Hormonbehandling är utan tvekan den bästa behandlingen för mycket gamla eller i övrigt sjuka män. De slipper biverkningarna av den lokala behandlingen och hormonbehandlingen kan oftast hålla prostatacancer i schack tills patienten dör av någon annan orsak.

*”Man kan dra slutsatsen att i många svenska landsting underbehandlas ett stort antal för övrigt friska män mellan 70 och 80 års ålder.”*

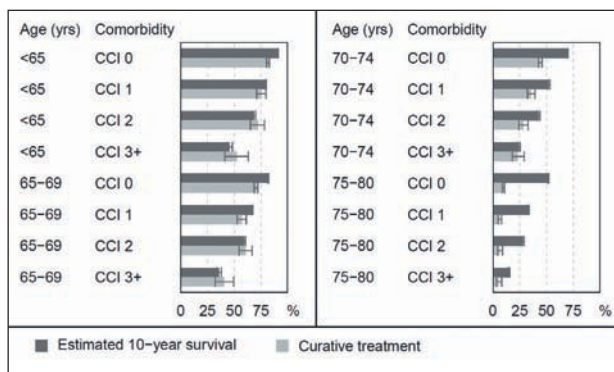
### BAKGRUND TILL DEN AKTUELLA STUDIEN

I Nationella prostatacancerregistret (NPCR) noterade vi för några år sedan att det endast var en liten andel av män över 70 års ålder med lokalt avancerad eller lågt differentierad prostatacancer utan metastasering (så kallad högrisk prostatacancer, (se faktaruta) som fick en potentiellt botande behandling (operation eller strålbehandling). Samtidigt var det svårt att veta vad som var en rimlig andel. För många äldre män är hormonbehandling tillräcklig, särskilt för dem som har en betydande samsjuklighet. Det är förstas inte åldern i sig som ska avgöra hur en man med prostatacancer ska behandlas, utan den förväntade kvarvarande livstiden om mannen botas från cancer.

Via Statistiska centralbyrån ([www.scb.se](http://www.scb.se)) kan man se hur lång den genomsnittliga kvarvarande livstiden är för män och kvinnor i olika åldrar. Man kan däremot inte se i statistiken hur sjukligheten samspelar med åldern i påverkan på den förväntade kvarvarande livstiden. Vi ville ta reda på detta och se hur män med högrisk prostatacancer utan metastasering behandlades i Sverige i förhållande till den förväntade kvarvarande livstid de skulle ha om de kunde botas från prostatacancer.

### DEN AKTUELLA STUDIEN

Studien omfattade samtliga 19 000 män under 80 års ålder som diagnostiserades med högrisk prostatacancer utan metastasering i Sverige mellan 2001 och 2012<sup>6</sup>. Uppgifter om deras prostatacancersjukdom och -behandling hämtades ur NPCR. Vi analyserade också den kvarvarande livstiden för 96 000 åldersmatchade kontroller till dessa män i forskningsdatabasen PCBaSe. Den innehåller information från flera nationella register, inklusive NPCR samt diagnos- och förskrivningsregister<sup>7</sup>. Vi jämförde sedan andelen män som fick en kurativt syftande behandling för högrisk prostatacancer utan metastasering med deras förväntade kvarvarande livstid, med hänsyn både till deras ålder och övriga sjukdomar.

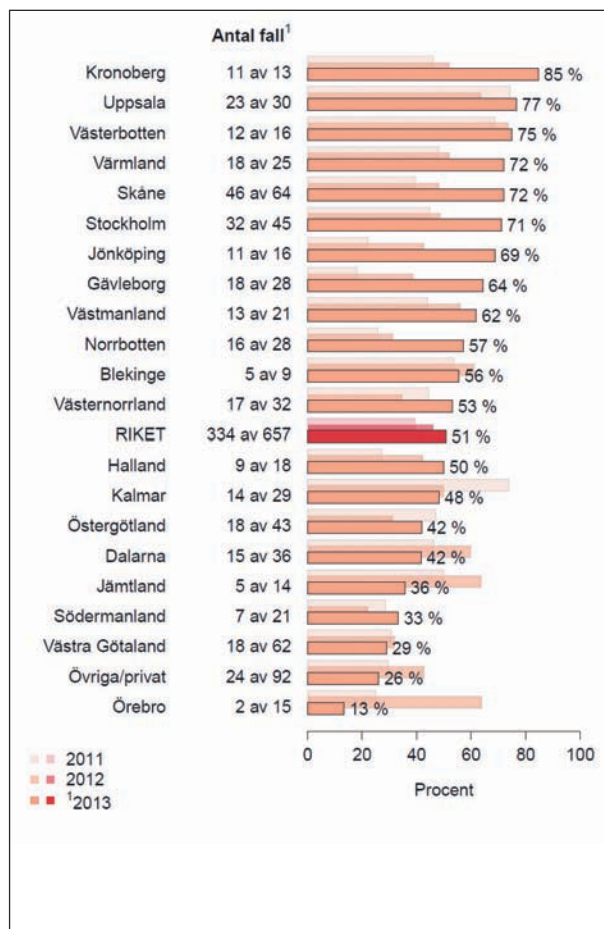


FIGUR 1: Sannolikheten för män utan prostatacancer att leva ytterligare 10 år (mörkgrå staplar) och proportionen män med högrisk prostatacancer utan metastasering som behandlades med operation eller kurativt syftande strålbehandling i Sverige år 2001 till 2012 (ljusgrå staplar), beroende på ålder och samsjuklighet mätt med Charlson Comorbidity Index (CCI). Linjerna med tvära ändrar motsvarar de 95-procentiga konfidensintervallen.

Resultatet syns i figur 1. Användningen av operation och strålbehandling samvarierade väl med den förväntade kvarvarande livstiden för män som var under 70 år gamla. Övrigt väsentligen friska män över 70 år opererades och strålbehandlades däremot i klart mindre utsträckning än yngre män med samma förväntade kvarvarande livstid. Ett par exempel: För övrigt friska män mellan 75 och 80 års ålder hade 52 procent chans att leva 10 år till, men endast 10 procent fick en kurativt syftande behandling. Denna andel (10 procent) ska jämföras med 52 procent av män yngre än 65 år med samma förväntade kvarvarande livstid på grund av samsjuklighet. Andelen för övrigt friska män mellan 70 och 74 år som opererades eller strålbehandlades var 44 procent, medan den var 72 procent bland yngre män med lika stor sannolikhet att leva 10 år till.

Vi analyserade också hur andelen som fick kurativt syftande behandling utvecklade sig över tid och hur den varierade mellan olika landsting. Det var en tydlig ökning av operation och strålbehandling för män mellan 70 och 80 år, från 15 till 38 procent mellan 2001 och 2012, men det var en upp till trefaldig variation mellan olika landsting. I den senare tredjedelen av studieperioden varierade andelen mellan 25 och 77 procent bland 70- till 79-åriga, för övrigt väsentligen friska män. I figur 2 visas 2013 års uppgifter i den helt officiella statistiken från NPCR (www.npcr.se).

*”Många cancerbehandlande läkare underskattar troligen den kvarvarande livstiden för friska män i sjuttioårsåldern.”*



FIGUR 2: Andel män med högrisk prostatacancer utan metastasering som behandlades med operation eller kurativt syftande strålbehandling i Sverige år 2011 till 2013. Källa: Nationella prostatacancerregistrets årsrapport (www.npcr.se).

### SLUTSATSER

Även om det inte går att fastställa den optimala andelen som ska erbjudas operation eller strålbehandling för högrisk prostatacancer utan metastasering, kan man dra slutsatsen att i många svenska landsting underbehandlas ett stort antal för övrigt friska män mellan 70 och 80 års ålder. Sannolikt skulle man i denna patientgrupp kunna vinna betydligt fler levnadsår än vad man gör hos de yngre män som idag opereras eller strålbehandlas för en lågriskcancer eller liten mellanriskcancer.

Många cancerbehandlande läkare underskattar troligen den kvarvarande livstiden för friska män i sjuttioårsåldern. Förhoppningsvis kan våra resultat bidra till att öka kunskapen om hur ålder och övriga sjukdomar påverkar den kvarvarande livstiden.

Det är svårt att tro att svenska mäns uppfattning om fördelar och nackdelar med operation, strålbehandling och enbart hormonbehandling skulle skilja sig trefaldigt mellan olika landsting. Troligare är att urologer och onkologer i olika delar av Sverige har varierande uppfattningar om behandling av högrisk prostatacancer och överför dem på sina patienter. Den primära handläggningen av denna patientgrupp är dessutom spridd på väldigt många händer. De handläggs på

## ••• prostatacancer

samtliga sjukhus i Sverige och dessutom på ett stort antal små mottagningar i privat regi. Detta försvårar möjligheterna att förändra förlegade behandlingsrutiner. Det finns ett betydande utrymme för förbättringar när det gäller hur äldre män med högrisk prostatacancer informeras och vägleds fram till ett behandlingsbeslut. Det nya kravet på att deras behandling ska diskuteras på en multidisciplinär konferens är ett steg i rätt riktning.

*”Förhoppningsvis kan våra resultat bidra till att öka kunskapen om hur ålder och övriga sjukdomar påverkar den kvarvarande livstiden.”*

### DEN IDEALA BEHANDLINGSDISKUSSIONEN

En god behandlingsdiskussion bör enligt Elwyn och medarbetare ske i tre steg<sup>8</sup>:

1. Få patienten att förstå att det finns olika alternativ med olika för- och nackdelar (“Choice talk”).
2. Beskriv objektivt de olika alternativens möjliga effekter och bieffekter (“Option talk”).
3. Utforska tillsammans med patienten hur just han värderar de olika riskerna och möjligheterna. Först därefter nås och tas ett gemensamt behandlingsbeslut som har störst sannolikhet att vara rätt just för honom (“Decision talk”).

En översiktsartikel om denna modell för delat beslutsfattande rekommenderas varmt<sup>8</sup>, liksom en av onkologen van Laarhoven om hur man kan nå en balans i läkarens och patientens ansvar för behandlingsbeslutet<sup>9</sup>. För att lyckas genomföra en optimal behandlingsdiskussion som resulterar i ett sant delat beslutsfattande måste man naturligtvis lämna den auktoritära läkarrollen bakom sig, men också undvika att lämna hela ansvaret till patienten. Detta är en svår konst, men att behärska den är en förutsättning för att vi som behandlar män med prostatacancer ska lyckas ge rätt behandling till rätt patient.

### REFERENSER

1. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
3. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
4. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):213-9.
5. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
6. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjelm-Eriksson M, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015, e-publ 23 March 2015
7. Van Hemelrijck M, Wigertz A, Sandin F, et al. Cohort Profile: the National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer data Base Sweden 2.0. *Int J Epidemiol*. 2013 Aug;42(4):956-67.
8. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Int Med*. 2012 Oct;27(10):1361-7.
9. van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist*. 2014 Apr;19(4):433-6.

OLA BRATT. DOCENT I UROLOGI VID LUNDS UNIVERSITET, CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON, CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS, ENGLAND, E-POST: OLA.BRATT@MED.LU.SE

