

Var går gränsen för nyttan av prostatacancer?

Lokal radikalbehandling har potential att rädda liv även vid mycket avancerad prostatacancer. Det är slutsatsen av en observationsstudie som letts av professor **Pär Stattin**, överläkare vid urologen på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Nu efterlyser han en randomiserad studie för att bekräfta eller förkasta resultaten av studien. Om resultaten kan bekräftas skulle behandlingspraxis ändras.

Randomiserade kliniska studier, bland annat den skandinaviska studien SPCG-7, som jämfört behandling med enbart antiandrogen med en kombination av antiandrogen och extern strålbehandling, har visat att strålbehandling förlänger livet på män med lokalt avancerad prostatacancer jämfört med enbart hormonbehandling¹.

Däremot finns begränsad kunskap om nyttan av strålterapi eller prostatektomi i tillägg till hormonbehandling för män med en ännu mer avancerad cancer, det vill säga i gränszonen mellan lokalt avancerad och skelettmetastaserad prostatacancer. Dessa män, som ofta har lymfkörtelmetastaser, behandlas vanligen med enbart androgen deprivationsterapi (ADT) enligt de svenska riktlinjerna för prostatacancersjukvård och riktlinjer från European Association of Urology (EAU). I Sverige har bara en liten andel av dessa män genomgått lokal radikalbehandling det senaste decenniet. De studier som tidigare gjorts på lokal radikalbehandling har varit små och har inte kunnat eliminera effekten av selektionsbias. Detta då det även inom varje riskkategori är så att män med mindre aggressiv cancer kommer att erbjudas radikalbehandling i högre utsträckning än män med mer aggressiv cancer. Eftersom män med aggressiv cancer som oftare behandlas med enbart hormonbehandling också har högre risk för död i prostatacancer, betyder det att det funnits 'confounding by indication for treatment' i tidigare studier.

VARIERAR MELLAN VÄRDGIVARE

Under det senaste decenniet har lokal radikalbehandling börjat användas allt mer vid lokalt avancerad och mycket avancerad prostatacancer i Sverige, men variationen mellan olika vårdgivare har varit mycket stor. Dessa stora skillnader i behandlingspraxis utnyttjades för att minimera inflytandet av selektionsbias genom att använda en semiekologisk studiedesign. I en semiekologisk studie analyseras expositionen för behandling på gruppnivå medan utfallen död i prostatacancer och död av alla orsaker analyserades på individnivå med hjälp av Dödsorsaksregistret. I denna studie användes experimen-

tella enheter baserade på landsting, diagnosår och patientålder för att mäta sannolikheten för att få lokal radikalbehandling. Som positiv kontroll gjordes samma analys av lokalt avancerad prostatacancer där resultat från bland annat SPCG-7 visat en tydlig sänkning av dödligheten¹.

Med hjälp av data i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) i Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe) 3.0 som också innehåller data från till exempel Patientregistret, Dödsorsaksregistret, Läkemedelsregistret, LISA-databasen och Retrostrål (Retrospektiv insamling av stråldata i Sverige 1998-2009), undersöktes sambandet mellan strålterapi eller prostatektomi och dödlighet bland män med mycket avancerad prostatacancer (lokalt stadium T4, det vill säga lokal överväxt på angränsande organ, eller serum PSA 50-200 ng/ml, alla N-stadier, och M0, det vill säga inga påvisade fjärrmetastaser vid skelettundersökning). Det fanns stora skillnader i tumörkaraktäristika och utredning mellan enheter med högst och lägst behandlingsaktivitet. På enheter med högst behandlingsaktivitet var de diagnostiserade männen yngre, hade lägre PSA och hade utretts noggrannare med bättre biopsitagning och de hade oftare undersökts för förekomst av metastaser i lymfkörtlar och skelett. Tabell 1, 2.

HÄLFTEN SÅ STOR RISK ATT DÖ

Män med mycket avancerad prostatacancer som behandlats på enheter med högst andel radikalbehandlingar hade hälften så stor risk att dö av prostatacancer som de män som behandlats på enheter med lägst aktivitet (mortality rate ratio; MRR 0.51 95% konfidensintervall 0.28-0.95) Figur 1². För män med lokalt avancerad prostatacancer var sänkningen också statistiskt säkerställd (MRR 0.75 95% KI 0.60-0.95) Tabell 3.

Eftersom detta var en observationsstudie kunde effekten av hög diagnostik- och utredningsaktivitet inte särskiljas från effekten av lokal radikalbehandling. Resultaten tolkas som att kombinationen av en noggrann utredning och efterföljande radikalbehandling i utvalda fall kan förlänga livet även vid mycket avancerad prostatacancer. Resultaten pekar på be-

av radikal lokalbehandling



høvet av randomiserade studier av lokal radikalbehandling vid mycket avancerad prostatacancer i förhoppning om att dessa resultat kan bekräftas så att behandlingspraxis kan ändras.

REFERENSER

1. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, Hoyer M, Widmark A; The Scandinavian Prostate Cancer Group-7 Investigators. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. 2016

2. P Stattin, F Sandin, F Birkebæk Thomsen, H Garmo, D Robinson, I Franck Lissbrant, H Jonsson, O Bratt. Association of radical local treatment with mortality in men with very high-risk prostate cancer. Semi-ecologic, nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2016 In press embargo lifted August 27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro-uro.2016.07.023> - free access

PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

	0-33	34-66	67-100	
Age at diagnosis				
<65	13 (0-0)	63 (0-100)	44 (0-100)	19 (0-0)
65-69	17 (0-0)	30 (0-100)	45 (0-100)	19 (0-0)
70-74	30 (0-100)	7 (0-0)	8 (0-0)	27 (0-100)
75-79	40 (0-100)	0 (0-0)	3 (0-0)	36 (0-75)
Mode of detection²				
Symptoms	36 (0-62)	41 (20-67)	48 (24-67)	37 (0-62)
Screening	17 (0-26)	27 (11-33)	27 (0-50)	18 (0-29)
Other reason	43 (20-75)	29 (0-44)	21 (0-25)	41 (15-67)
Missing	4 (0-0)	3 (0-0)	3 (0-0)	4 (0-0)
T stage				
T1a/b	2 (0-0)	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)
T1c	12 (0-20)	20 (0-29)	18 (0-33)	13 (0-20)
T2	27 (15-36)	25 (10-38)	26 (0-40)	27 (14-36)
T3	44 (33-56)	41 (25-50)	47 (25-61)	43 (33-56)
T4	14 (0-20)	11 (0-20)	7 (0-3)	13 (0-20)
TX/missing	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)	1 (0-0)
N stage				
N0	8 (0-17)	24 (0-40)	26 (0-53)	10 (0-20)
N1	4 (0-5)	8 (0-17)	4 (0-0)	4 (0-7)
NX/missing	89 (75-100)	68 (50-86)	69 (44-100)	86 (69-100)
PSA ng/mL				
<20	4 (0-5)	3 (0-0)	2 (0-0)	4 (0-4)
20 - <50	4 (0-6)	2 (0-0)	2 (0-0)	4 (0-5)
50 - <75	41 (30-50)	49 (33-60)	58 (48-81)	42 (33-54)
75 - <100	23 (14-33)	20 (0-33)	23 (0-35)	22 (12-33)
100 - <200	28 (18-38)	26 (12-33)	15 (0-25)	28 (17-36)
Gleason Grade Group³				
GGG 1	14 (0-21)	13 (0-20)	13 (0-21)	14 (0-20)
GGG 2	13 (0-21)	19 (0-33)	14 (0-25)	13 (0-24)
GGG 3	13 (0-26)	19 (0-25)	29 (0-45)	14 (0-27)
GGG 4	17 (7-29)	22 (7-33)	24 (0-33)	18 (6-29)
GGG 5	16 (0-25)	19 (0-26)	18 (0-35)	17 (0-26)
Missing	26 (0-33)	8 (0-0)	3 (0-0)	24 (0-25)
Charlson comorbidity index				
0	69 (60-83)	83 (78-100)	91 (81-100)	71 (62-88)
1	16 (0-24)	9 (0-18)	4 (0-0)	15 (0-22)
2+	15 (0-20)	8 (0-9)	5 (0-0)	14 (0-19)
Education level				
Low <10 years	50 (37-64)	32 (20-50)	32 (0-45)	48 (33-61)
Intermediate 10-12 years	34 (22-45)	42 (27-56)	44 (28-76)	35 (23-50)
High >12 years	15 (0-22)	25 (10-33)	21 (0-26)	16 (0-25)
Missing	1 (0-0)	1 (0-0)	2 (0-0)	1 (0-0)
Marital status				
Unmarried	10 (0-17)	18 (0-27)	13 (0-21)	11 (0-20)
Married	66 (56-75)	62 (50-75)	66 (50-81)	66 (52-75)
Divorced	15 (0-22)	18 (0-25)	16 (0-21)	15 (0-23)
Widower	9 (0-14)	3 (0-0)	5 (0-0)	9 (0-12)
Missing	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Primary treatment				
Radical prostatectomy	1 (0-0)	12 (0-18)	13 (0-25)	3 (0-0)
Radiotherapy + ADT	4 (0-6)	31 (22-50)	68 (50-100)	8 (0-20)
"Radiotherapy only/ other radical local treatment"	2 (0-0)	6 (0-10)	2 (0-0)	2 (0-0)
All ADTs				
GnRH +/- AA flare protection	54 (40-67)	27 (16-38)	13 (0-25)	51 (30-64)
GnRH + AA continuous	2 (0-0)	3 (0-0)	0 (0-0)	3 (0-0)
AA monotherapy	14 (0-25)	12 (0-20)	3 (0-0)	14 (0-22)
Surgical castration	9 (0-12)	2 (0-0)	0 (0-0)	8 (0-10)
Conservative/other non-curative/missing	14 (0-20)	7 (0-11)	1 (0-0)	13 (0-17)

CHARACTER PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

¹ Age at diagnosis
² Data available for cases diagnosed after January 1, 2000.
³ According to the five-tier Gleason Grading Groups according to ISUP
 GGG 1 = Gleason score 2-6, GGG 2 = GS 7 (3+4), GGG 3 = GS 7 (4+3), GGG 4 = GS 8, GGG 5 = GS 9-10
 ADT = Androgen Deprivation Therapy
 AA = per oral antiandrogen

Table 1. Distribution (percentage and interquartile range) of baseline characteristics for men with very high-risk prostate cancer according to experimental units in Prostate Cancer Data Base Sweden 3.0.

PERCENT RADICAL TREATMENT IN EXPERIMENTAL UNIT

	0-33	34-66	67-100
Very high risk			
M stage			
M0	40 (29-57)	61 (52-75)	78 (80-100)
MX	35 (13-45)	18 (0-24)	8 (0-0)
M1	25 (15-36)	22 (9-33)	14 (0-20)
Locally advanced			
M stage			
M0	42 (26-62)	61 (50-80)	69 (57-88)
MX	49 (25-65)	30 (0-36)	25 (0-33)
M1	9 (0-15)	9 (0-17)	6 (0-10)

Same inclusion criteria as in study population but not excluding men with M1 disease
 Categorization of M stage according to UICC 6th edition (2002)
 Percentage of men with
 M0 i.e. absence of bone metastases verified by imaging
 Mx i.e. M0 status not verified by imaging
 M1 i.e. presence of bone metastases verified by imaging
 The M0 and Mx stage are merged in the current UICC 7th edition (2011), which is the classification used in our analyses except in this additional analysis

Table 2 – Percentage (IQR) of M stages in experimental units.

Very high-risk				
	Percent radical treatment	Person-years at risk	MRR	95% CI
Death from prostate cancer	0-33	25518	1.00	(ref.)
	34-66	4293.3	0.80	(0.67-0.96)
	67-100	503.8	0.51	(0.28-0.95)
Death from all causes	0-33	25518	1.00	(ref.)
	34-66	4293.3	0.86	(0.74-1.00)
	67-100	503.8	0.56	(0.33-0.92)
Locally advanced				
Death from prostate cancer	0-33	17378.8	1.00	(ref.)
	34-66	24485.3	0.84	(0.72-0.98)
	67-100	11508.2	0.75	(0.60-0.94)
Death from all causes	0-33	17378.8	1.00	(ref.)
	34-66	24485.3	0.91	(0.81-1.01)
	67-100	11508.2	0.85	(0.72-1.00)

MRR mortality rate ratio
 95% CI 95% confidence interval

Table 3. Mortality rate ratio by risk group and percentage radical treatment.

PÅR STATTIN, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR I UROLOGI AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA UNIVERSITET, UPPSALA INSTITUTIONEN FÖR KIRURGI OCH PERIOPERATIVA VETENSKAPER, UROLOGI OCH ANDROLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, UMEÅ REGISTERHÅLLARE NATIONELLA PROSTATACANCERREGISTRET (NPCR)
 PÅR.STATTIN@UMU.SE

