

Radikal prostatektomi utvärderad

18 års uppföljning i svensk randomiserad multicenterstudie

HANS-OLOV ADAMI, professor, Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston; professor emeritus, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm
hadami@hsph.harvard.edu

ANNA BILL-AXELSON, docent, överläkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet; urologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

LARS HOLMBERG, professor, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet; Medical School, Division of Cancer Studies, King's College, London

JAN-ERIK JOHANSSON, professor, överläkare, institutionen för hälsovetenskap och medicin, Örebro universitet; urologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Under 1980-talet började prostatacancers kliniska landskap att förändras. Före det fanns ingen kurativt syftande behandling, endast palliation, i första hand endokrin, som påbörjades antingen omedelbart efter diagnosen eller när sjukdomen progredierat till symtomatiskt stadium. Radikal prostatektomi – utvecklad under 1980-talet men aldrig utvärderad i randomiserade studier – spreds som en löpeld i USA och med någon fördröjning i resten av västvärlden. Samtidigt klarnade naturalhistorien vid lokaliserad, obehandlad prostatacancer.

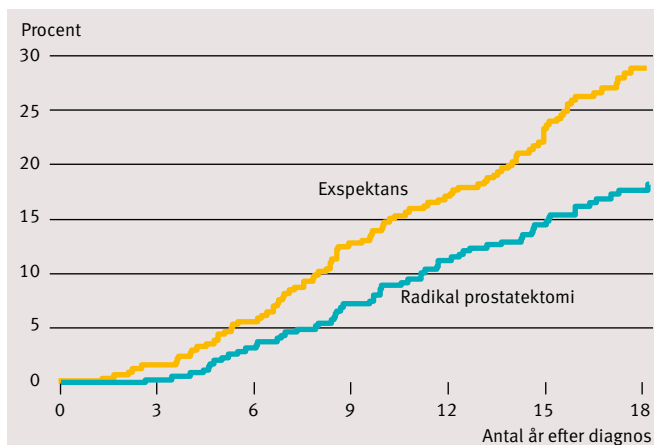
Bakgrund

Det viktigaste bidraget kom från en populationsbaserad kohort av 223 män i Örebro län som diagnostiserades med lokaliserad prostatacancer 1977–1983 och sedan följdes minutiöst [1]. Efter 32 års uppföljning utan initial behandling – när endast tre män alltså var i livet – hade 17 procent av patienterna dött på grund av prostatacancer och 83 procent av andra orsaker. Flera mindre studier visade samstämmiga resultat. Det stod alltså klart att möjligheterna till förbättrad överlevnad genom tidig radikal behandling var små, åtminstone i ett relativt kort tidsperspektiv. Denna insikt låg till grund för vårt beslut 1988 att planlägga en randomiserad studie (SPCG-4) för att klarlägga om dödligheten i prostatacancer kan reduceras med tidig radikal behandling. Nu, 26 år senare, är denna studie alltså den enda i sitt slag i världen med patienter med huvudsakligen kliniskt upptäckt prostatacancer.

Parallellt med denna utveckling och med stort genomslag i Sverige i slutet av 1990-talet började testning för prostataspecifikt antigen (PSA) att användas inte bara som diagnostiskt hjälpmedel vid symptom på prostatasjukdom utan i ökad utsträckning också för screening av asymtomatiska män. Resultatet blev en epidemisk ökning av antalet fall med nydiagnostiserad lokaliserad prostatacancer, och flertalet av dessa män rekommenderades behandling med radikal prostatektomi. Enligt Nationella prostatacancerregistret ökade i Sverige antalet opererade män med nydiagnostiserad prostatacancer från 450 år 1998 till 2 434 år 2011 [2]. I ljuset av denna utveckling har långtidsresultaten från SPCG-4 väckt stort internationellt intresse.

Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4 (SPCG-4)

Under perioden 1989–1999 randomiserades 695 män med nydiagnostiserad högt eller medelhögt differentierad prostatacancer före 75 års ålder och utan tecken till utbredd lokal tumörväxt eller fjärrmetastaser till radikal prostatektomi eller



Figur 1. Kumulativ risk att dö i prostatacancer under 18 års uppföljning efter randomisering till radikal prostatektomi eller exspektans. $P = 0,001$ (Grays test).

exspektans utan initial behandling (watchful waiting). Av dessa hade endast 12 procent en icke-palpabel tumör (T1c), sannolikt upptäckt vid PSA-testning. Patienterna rekryterades från 14 urologiska centra i Sverige, Finland och Island. En detaljerad beskrivning av studiens design finns tillgänglig på nätet [3] liksom i vår första publikation [4]. Studien har uppdaterats vart tredje år utan att en enda patient förlorat ur sikte [5–7]; resultaten av uppföljningen till och med 2012 publiceras den 6 mars 2014 [8]. Under olika skeden av uppföljningen har vi studerat patienternas livskvalitet, behandlingsbiverkningar och sexuella funktion [9–11].

Under den 23-åriga uppföljningstiden har vi strävat efter att genomlysna de alltmer komplexa resultat som utvecklats. Huvudvikten ligger på kvantifiering av den kumulativa (absoluta) reduktionen i dödlighet (Figur 1), överlevnadsanalyser med multivariata Coxmodeller och beräkning av antalet patienter som måste genomgå radikal prostatektomi om ett dödsfall i prostatacancer ska förebyggas (number needed to treat, NNT). Det växande antalet dödsfall under den långa uppföljningstiden har också möjliggjort analyser i undergrupper, definierade av ålder vid diagnos och olika prognostiska karaktäristika. Resultaten av dessa explorativa test, som inte definierats på förhand i studiens protokoll, bör dock tolkas med försiktighet.

Studiens resultat finns sammanfattade i Tabell I. Huvudbudskapet är att under de första 18 årens uppföljning minskade radikal prostatektomi död i prostatacancer med 44 procent (95 procentns konfidensintervall, KI, 23–59; $P = 0,001$) motsvarande 11 procent (95 procentns KI 4,5–17,5) lägre kumulativ absolut dödsrisk (28,7 procent efter exspektans jämfört med 17,7 procent efter radikal prostatektomi). Antalet dödsfall i pros-

SAMMANFATTAT

Jämfört med exspektans minskade radikal prostatektomi under 18 års uppföljning dödligheten i prostatacancer med 44 procent, motsvarande en absolut minskning med 11 procent.

Radikal prostatektomi belastas av betydande biverkningar, och utan initial behandling lever många patienter länge utan symptom och behov av behandling.

TABELL I. Död i prostatacancer under 18 års uppföljning av patienter behandlade med radikal prostatektomi eller exspektans. KI = konfidenstervall.

Grupp	Minskad dödlighet i procent (95 procents KI) i prostatacancer efter radikal prostatektomi jämfört med exspektans		
	Relativ	Absolut	NNT
Alla	44 (23–59)	11,0 (4,5–17,5)	9
<i>Ålder vid diagnos</i>			
<65 år	55 (31–71)	15,8 (6,0–25,5)	6
≥65 år	25 (–19–53)	6,6 (–2,1–15,2)	15
<i>Riskgrupp</i>			
Låg ¹	46 (–13–74)	3,8 (–4,6–12,2)	26
Intermediär ²	62 (38–77)	24,2 (13,6–34,9)	4
Hög ³	13 (–46–48)	2,6 (–12,7–17,8)	38

¹ Gleasonsumma <7, PSA <10 µg/l.

² Gleasonsumma 7, PSA 10–20 µg/l.

³ Gleasonsumma 8–10, PSA >20 µg/l.

tatacancer var 63 bland de 347 män som randomiserades till radikal prostatektomi och 99 bland de 348 som randomiserades till exspektans. Med förlängd uppföljningstid, från 10 till 18 år, har NNT minskat från 20 till 8. Biverkningarna av operationen drabbar naturligtvis dessa åtta män med lika stor sannolikhet, oavsett om operationen är dem till gagn. Ett oväntat fynd är att nyttan med radikal prostatektomi gradvis minskade med stigande ålder (Tabell I). Eftersom analysen är explorativ och resultatet saknar en uppenbar biologisk förklaring förespråkar vi en försiktig tolkning [6, 7].

Radikal prostatektomi är belastad av en rad postoperativa biverkningar, dominerade av erektil dysfunktion hos 80 procent och besvärande urininkontinens hos 29 procent. Under uppföljningstiden tillkom åldersrelaterade symtom och effekter av lokal tumörväxt, metastasering och biverkningar av palliativ behandling, framför allt i den icke-opererade gruppen [9, 10].

Diskussion

Efter 26 års forskning och upp till 23 års uppföljning har SPCG-4 givit svar på de frågor som initierade denna randomiserade studie: med radikal prostatektomi uppnås en betydande både relativ och absolut minskning av dödligheten orsakad av prostatacancer. Antalet män som måste opereras för att hindra ett dödsfall sjunker vid förlängd uppföljning. Samtidigt understryker resultaten det kliniska beslutsfattandets komplexitet eftersom radikal prostatektomi är behäftad med betydande biverkningar och en stor andel av de patienter som

»SPCG-4-studien lär oss till sist att Sverige och Norden har unika möjligheter att genomföra svåra kliniska studier som kräver långsiktig uppföljning och stort tålamod ...«

randomiserades till exspektans har levtt många år utan tecken till tumörväxt, metastaser eller behov av palliativ behandling.

Under de år som gått har endast en ytterligare randomiserad studie av radikal prostatektomi publicerats [12]. Den är av samma storlek som SPCG-4 men inkluderar huvudsakligen patienter med asymtomatisk cancer upptäckt genom PSA-test, dvs den grupp som nu dominerar sjukdomspanoramat i både USA och Sverige. Därför är det inte helt överraskande att studien från USA inte fann någon signifikant lägre dödlighet efter radikal prostatektomi jämfört med exspektans [12], vilket är i linje med våra resultat bland män med lågrisktumör (Tabell I).

Historien om den radikala prostatektomins segertåg genom västvärlden illustrerar det lättsinne med vilket nya kirurgiska (och andra terapeutiska) tekniker alltjämt införs i rutinsjukvården utan vetenskaplig utvärdering. Innan våra första resultat publicerades hade redan ca 5 000 män i Sverige behandlats med radikal prostatektomi, och i USA beräknades 160 000 ingrepp utföras årligen. Resultaten från SPCG-4 och den amerikanska studien visar att om en utvärdering skett tidigare hade vi haft mycket bättre underlag för patientinformation (och därmed för patientmedverkan i behandlingsbeslutet), indikationsställning, principer för uppföljning och stöd för att hantera biverkningar innan expansionen av prostatacancerkirurgin blev ett faktum.

Konklusion

SPCG-4-studien lär oss till sist att Sverige och Norden har unika möjligheter att genomföra svåra kliniska studier som kräver långsiktig uppföljning och stort tålamod (de första resultaten publicerades efter 14 års arbete) men som saknar kommersiellt intresse och därmed finansieringsmöjligheter från industrin. Likväl saknar Sverige en stabil och långsiktigt planerad infrastruktur för denna typ av forskning, trots våra förutsättningar att rekrytera stora patientpopulationer med stöd av kompetenta multidisciplinära team. Det ekonomiska stödet till SPCG-4 har tex till mycket stor del kommit från National Cancer Institute vid National Institutes of Health i USA.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*. 1989;1:799-3.
- Prostatacancer. Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2011 från Nationella prostatacancerregistret (NPCR) [citerat 10 feb 2014]. http://nper.se/wp-content/uploads/2013/04/20121107_NPCR_Rapport_2011.pdf
- Cancercentrum, RCC Uppsala/Örebro. SPCG-4 protocol [citerat 9 feb 2014]. <http://www.cancercentrum.se/Global/RCCUppsalaOrebro/forskning/Spcg4.pdf>
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:781-9.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977-84.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1144-54.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1708-17.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:928-38.
- Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347:790-6.
- Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al; SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:891-9.
- Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer. A longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*. 2013;64:920-28.
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-13.