

# Forskning på kvalitetsregister ger klinisk nytta

## Resultat från Nationella prostatacancerregistret

**SARA WIRÉN**, doktorand, leg läkare, Kirurgisk och perioperativ vetenskap, Urologi och andrologi  
sara.wiren@urologi.umu.se

**PÅR STATTIN**, professor, överläkare, urologiska kliniken; båda Umeå universitet och Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Prostatacancer är en allt vanligare sjukdom i Sverige och i många andra länder, till stor del som en konsekvens av ökad tidigdiagnostik och framför allt ökad användning av provtagning för prostataspecifikt antigen (PSA). Trots att prostatacancer är den i särklass vanligaste cancer bland svenska män vet vi förvånansvärt lite om denna cancer. Studier baserade på data i populationsbaserade kvalitetsregister är en allt viktigare källa till ny kunskap om sjukdomar. I denna översikt ger vi exempel på resultat från ett projekt som baseras på ett nationellt kvalitetsregister.

### MATERIAL OCH METOD

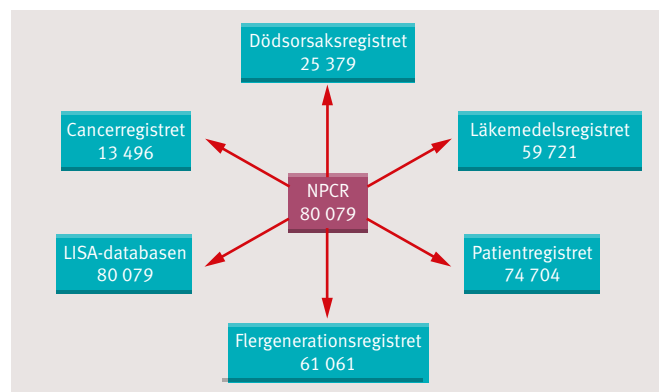
Nationella prostatacancerregistret (NPCR) omfattar sedan 1998 uppgifter om män diagnostiserade med prostatacancer i landets sex regioner och innehåller för närvarande data om mer än 100 000 män. Trots att registreringen inte är reglerad i lag är täckningen över 96 procent jämfört med Cancerregistrets [1, 2]. I NPCR registreras tumörkaraktäristika och primärbehandling givet eller planerad inom sex månader efter diagnosdatum, och antalet variabler har successivt utökats. Sedan 2007 sker registreringen online på INCA-plattformen (informationsnätverk för cancer).

År 2008 länkades NPCR med register på Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån för att skapa forskningsdatabasen Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe) som förutom information om tumörkaraktäristika och primärbehandling från NPCR innehåller information om tilläggsbehandling, samsjuklighet, läkemedelskonsumtion, familjär anhopning av prostatacancer, socioekonomiska faktorer och överlevnad vid prostatacancer (Figur 1) [3]. PCBaSe har använts till bl a studier av cancers förlopp och biverkningar av diagnostik och behandling.

### RESULTAT

#### Suicid och psykisk ohälsa

Risken för suicid är ökad bland män som diagnostiseras med prostatacancer. Eftersom incidensen av prostatacancer, framför allt lågrisktumörer, har ökat drastiskt de senaste decennierna är det angeläget att undersöka om risken för suicid är ökad även bland män med tumörer som upptäckts med hjälp av PSA-testning – män som vi vet har låg risk att dö av sin cancer. I tidigare studier har man inte kunnat skilja på PSA-upptäckta lågrisktumörer och mer avancerade tumörer [4].



Figur 1. Länkningar och antal träffar i Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe). NPCR = Nationella prostatacancerregistret, LISA = longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier. Efter Hagel et al [3], med tillstånd.

Till denna studie i PCBaSe användes data från Dödsorsaksregistret för att identifiera suicid. Antalet fall av suicid i PCBaSe jämfördes sedan med det förväntade antalet suicid i en åldersmatchad bakgrundsbefolkning.

Vi fann att risken för suicid bland män med prostatacancer i PCBaSe var 50 procent högre än i bakgrundsbefolkningen men att risken inte var ökad bland män med PSA-upptäckt tumör (Figur 2) [5, 6]. I en följande studie, där vi även använde oss av Patientregistret och Läkemedelsregistret, fann vi att den ökade risken för suicid bara utgjorde »toppen av ett isberg»: risken för psykiatrisk vård och medicinering med psykofarmaka var ökad vid prostatacancer, vilket understryker vikten av en helhetssyn i cancersjukvården [7].

I en studie av 974 män med testikelcancer ställdes frågan »Är du deprimerad?«, och svaret jämfördes med en klinisk skattningsskala för depression, Hospital anxiety and depression scale (HAD-D). Sensitiviteten för att fånga en depression som var signifikant enligt den skalan var 88 procent om både ja- och vet inte-svaren kombinerades [8]. Bara 4 av de 794 män som svarade nej var deprimerade enligt HAD-D. På ett enkelt vis kan alltså män identifieras som är i behov av ytterligare stöd och eventuell remittering för behandling av sin depression.

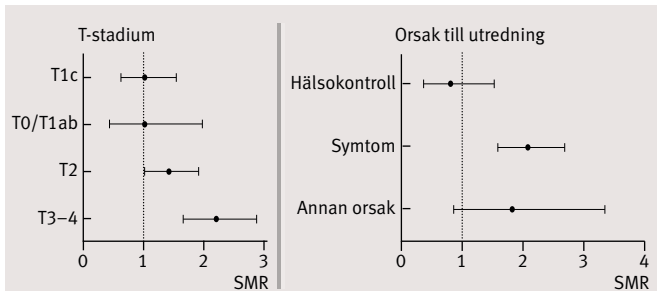
#### Hormonbehandling och risk för hjärt-kärlsjukdom

Risken för hjärtsjukdom, stroke och tromboembolism är klart ökad vid peroral östrogenbehandling av prostatacancer, men om det även finns en risk vid behandling med GnRH-analoger och antiandrogener är mindre väl dokumenterat [9, 10]. Vi studerade biverkningar efter hormonbehandling för prostatacancer i fyra studier i PCBaSe [11-14]. I studier baserade på data från Dödsorsaksregistret, Folk- och bostadsräkningarna och Patientregistret fann vi en måttlig men statistiskt säker-

### SAMMANFATTAT

**Forskningsdatabasen** Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe) skapades 2008 när Nationella prostatacancerregistret (NPCR) länkades med flera nationella demografiska och hälsovårdsregister.

**PCBaSe är en plattform** för populationsbaserade nationella longitudinella studier. **PCBaSe har hittills** använts för forskning om sjukdomsförlopp samt biverkningar av diagnostik och behandling av prostatacancer.



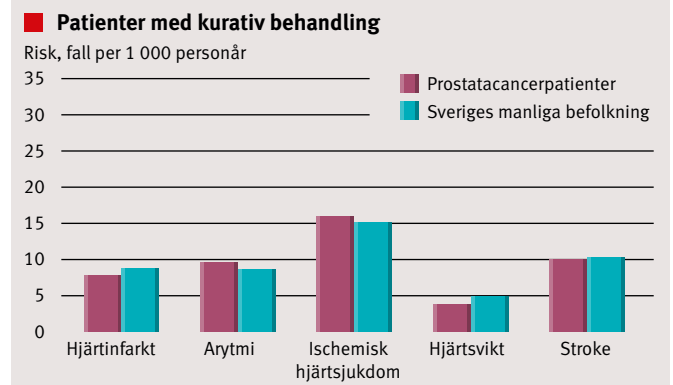
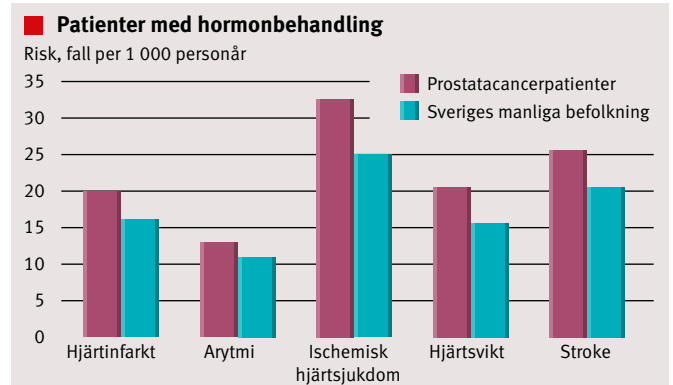
**Figur 2.** Standardiserad mortalitetskvot (SMR) för suicid och kardiovaskulär död, stratifierat efter tumörstadium och orsak till utredning, med 95 procents konfidensintervall enligt fall- och tumörkarakteristika i PCBaSe. Efter Stattin et al [6], med tillstånd.

ställd ökning av risken för hjärtsjukdom och tromboembolism bland män som fått kastrationsbehandling, av vilka de allra flesta behandlats med GnRH-analog (Figur 3) [11, 12]. Däremot var risken obetydligt ökad vid behandling med enbart antiandrogener, men eftersom den gruppen var mindre är de resultaten inte konklusiva. I en studie baserad på data från Läkemedelsregistret fann vi ytterligare stöd för att män med prostatacancer som påbörjar endokrin behandling har ökad risk för hjärtsjukdom [14]. Dessa samband är viktiga eftersom 10–15 procent av svenska män med lågrisktumörer får hormonell behandling trots avsaknad av evidens för effekt.

**Sociala skillnader i utredning och behandling**

Cancerpatienter med låg socioekonomisk status har sämre överlevnad än de med hög socioekonomisk status [15]. Det kan finnas flera orsaker till sambandet, tex skillnader i stadium vid diagnos, i samsjuklighet mellan grupperna eller i utredning och behandling. Vi studerade dessa samband bland män med lokalt avancerad prostatacancer. Till denna studie användes Cancerregistret, Patientregistret, Folk- och bostadsräkningarna och Dödsorsaksregistret.

Vi fann att män med hög socioekonomisk status oftare undersöktes med skelettskintigrafi, oftare behandlades kurativt och oftare opererades med radikal prostatektomi än män med låg socioekonomisk status. Män med hög socioekonomisk status hade också högre total och prostatacancerspecifik överlevnad [16]. Olikheter i utredning, behandling och prognos kunde inte förklaras av skillnader i stadium vid diagnos eller samsjuklighet: så trots att Sverige har en sjukvård som är till-

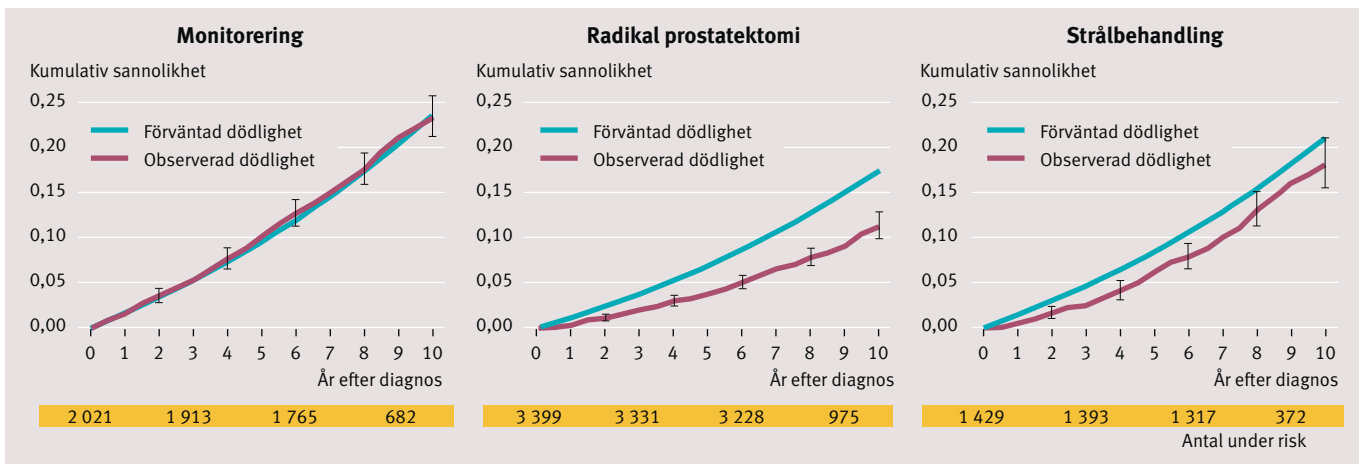


**Figur 3.** Absolut risk för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med prostatacancer i PCBaSe som fått hormonbehandling respektive kurativ behandling. Efter Van Hemelrijck et al [12], med tillstånd.

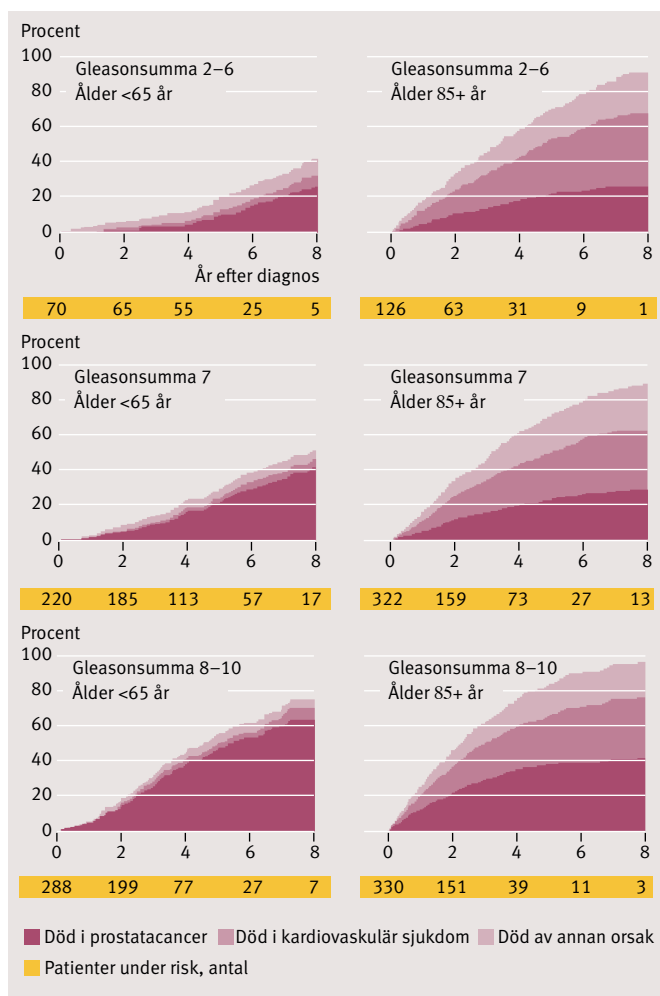
gämlig för alla förefaller de sociala skillnaderna kvarstå, vilket kan bero på att patienter med hög socioekonomisk status tydligare framför krav på vården eller på att sjukvården är mer lyhörd för denna grupp.

**Prostatacancerens förlopp i olika stadier**

Det finns få populationsbaserade studier av prognosen vid lokaliserad och lokalt avancerad prostatacancer. Vi studerade detta i en uppföljningsstudie med data från Dödsorsaksregistret, Folk- och bostadsräkningar och Patientregistret. Vi fann att män med lokaliserad lågriskprostatacancer som följts med monitorering, dvs behandling har givits först vid



**Figur 4.** Observerad och förväntad dödlighet i NPCR:s uppföljningsstudie vid monitorering, radikal prostatektomi och strålbehandling. Linjerna representerar 95 procents konfidensintervall. Efter Stattin et al [17], med tillstånd.



**Figur 5.** Kumulativ mortalitet i prostatacancer och av andra orsaker efter diagnostik av lokalt avancerad prostatacancer, stratifierat efter ålder och Gleasonsumma i NPCR. Efter Akre et al [19], med tillstånd.

tecken till tumörprogress hade samma dödlighet, oavsett orsak, som bakgrundsbefolkningen och att män som behandlats med operation eller strålning hade lägre total dödlighet än bakgrundsbefolkningen. Det visar att män med lågrisktumörer överlag är friskare än bakgrundsbefolkningen [17] (Figur 4). För att bekräfta att aktiv monitorering är ett behandlingsalternativ även för män med lågrisktumör och med lång förväntad överlevnad behövs ytterligare studier med längre uppföljning. En klinisk studie har just påbörjats inom NPCR, delvis baserad på resultaten av vår studie: Studie av aktiv monitorering i Sverige (SAMS), där två utrednings- och uppföljningsprotokoll jämförs [18].

I en nyligen publicerad studie fann vi att vid lokalt avancerad prostatacancer var dödligheten i prostatacancer hög, framför allt bland yngre patienter men även upp i hög ålder [19] (Figur 5). I den nyligen publicerade randomiserade kliniska studien Scandinavian prostate cancer group study 7 (SPCG-7) hade män med lokalt avancerad prostatacancer klart längre överlevnad om de fick hormonbehandling och strålbehandling än om de enbart fick hormonbehandling [20]. Dessa studier antyder att män med lokalt avancerad prostatacancer i större utsträckning än vad som sker i dag bör få kurativt syftande behandling.

## Faderskap

Två skandinaviska studier baserade på nationella cancerregister rapporterade lägre risk för prostatacancer hos barnlösa män än hos män som blivit fäder [21, 22]. En del män är barnlösa på grund av manlig infertilitet, vilket är associerat med lägre androgennivåer, och eftersom höga androgennivåer i prostata kan vara en riskfaktor för prostatacancer skulle det kunna förklara den observerade skillnaden [23]. Men fäder och barnlösa män skiljer sig också åt på andra vis. Fäder är oftare gifta och har högre socioekonomisk status, vilket är kopplat till en ökad frekvens av PSA-testning, vilket i sin tur kan förklara den ökade förekomsten av lågrisktumörer bland fäder.

De tidigare studierna tog inte hänsyn till dessa socioekonomiska faktorer och skilde heller inte mellan lågrisktumörer och avancerade tumörer. Vi fann att fäder hade något ökad risk för prostatacancer även efter att vi tagit hänsyn till civilstånd och socioekonomisk status. Sambandet var starkast för lågrisktumörer, men det fanns även ett samband med metastaserad sjukdom [24].

## DISKUSSION

### Styrkor

Exemplen från PCBaSe, som är baserade på data i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) och andra register, visar att forskning baserad på kvalitetsregister och andra register ger ny kunskap som är kliniskt relevant och svår eller omöjlig att uppnå i studier av annan design. Eftersom NPCR innefattar i princip alla prostatacancerpatienter i Sverige, oavsett ålder, bostadsort eller annan sjuklighet, får vi en god uppfattning om sjukdomsförlopp, biverkningar mm i hela befolkningen, inte bara i ett snävt urval av patienter som inkluderas i en klinisk studie. Dessutom kan flera av de frågeställningar vi be-lyst inte undersökas i randomiserade studier.

### Begränsningar

Forskning baserad på data i kvalitetsregister förutsätter god organisation och mycket registreringsarbete på de enskilda klinikerna, vilket kräver stora resurser. En aspekt som man måste vara medveten om när man tolkar data från observationsstudier av den här typen är att störfaktorer kan vara olika fördelade mellan grupper som man vill jämföra (confounding by indication for treatment). Exempelvis gäller det operation av män med lågrisktumörer, där vi fann att urvalet av män till behandling gjorde att denna grupp av män, trots sin sjukdom, hade lägre total dödlighet än bakgrundsbefolkningen på grund av selektion till dels PSA-provtagning, dels operation. Om olika behandlingar jämförs utan att hänsyn tas till dessa störfaktorer (Figur 4) kan man få missvisande riskbedömningar. Det är därför viktigt att sätta resultaten från observationsstudier i relation till resultaten från randomiserade studier.

### Förändringar i vården via rapporter från kvalitetsregister

De snabbaste förändringarna i den kliniska vardagen baseras på de årsrapporter som kvalitetsregistren redovisar [25, 26]. I dessa rapporter kan vården på olika sjukvårdsinrättningar jämföras, vilket ofta lett till förbättringar bland de vårdgivare som haft dåliga resultat eller inte följt gällande riktlinjer för vård. Till exempel såg vi i NPCR en drastisk nedgång mellan 2003 och 2009 i antalet onödiga skelettskintigrafier bland män med lågrisktumörer, där det i riktlinjerna för prostatacancersjukvård påpekades att bland dessa män var risken för metastaser så låg att det inte fanns indikation för undersökningen.

## KONKLUSION

De resultat som vi redovisat här är exempel på ny kunskap om tidigare okända samband. Vår förhoppning är att den och annan ny kunskap som genereras från studier i PCBaSe samt

från vår nyskapade och utökade databas PCBaSe 2.0 [27] kommer att förbättra värden av män med prostatacancer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Adolfsson J, Garmo H, Varenhorst E, et al. Clinical characteristics and primary treatment of prostate cancer in Sweden between 1996 and 2005. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(6):456-77.
- Regionala cancercentrum. Årsrapport. Nationella prostatacancerregistret. 2009. [www.cancercentrum.se/Kvalitetsregister/Prostatatacancer/Rapporter/](http://www.cancercentrum.se/Kvalitetsregister/Prostatatacancer/Rapporter/)
- Hagel E, Garmo H, Bill-Axelsson A, et al. PCBaSe Sweden: a register-based resource for prostate cancer research. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):342-9.
- Bill-Axelsson A, Garmo H, Lambe M, et al. Suicide risk in men with prostate-specific antigen-detected early prostate cancer: a nationwide population-based cohort study from PCBaSe Sweden. *Eur Urol.* 2009;57(3):390-5.
- Stattin P, Garmo H, Steineck G, et al. Re: Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(18):1447-8; author reply 8.
- Bill-Axelsson A, Garmo H, Nyberg U, et al. Psychiatric treatment in men with prostate cancer – results from a nation-wide, population-based cohort study from PCBaSe Sweden. *Eur J Cancer.* 2011;47(14):2195-201.
- Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Garmo H, et al. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):450-8.
- Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3448-56.
- Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Multiple events of fractures and cardiovascular and thromboembolic disease following prostate cancer diagnosis: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Eur Urol.* 2011; 21(4):690-700.
- Robinson D, Garmo H, Lindahl B, et al. Ischemic heart disease and stroke before and during endocrine treatment for prostate cancer in PCBaSe Sweden. *Int J Cancer.* 2011;130(2):478-87.
- Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol.* 2006;17(1):5-19.
- Berglund A, Garmo H, Robinson D, et al. Differences according to socioeconomic status in the management and mortality in men with high risk prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(1):75-84.
- Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(13):950-8.
- SAMS – Studie av aktiv monitoring i Sverige. <http://www.cancercentrum.se/INCA/Om-inca2/SAMS>
- Akre O, Garmo H, Adolfsson J, et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol.* 2011;60(3):554-63.
- 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;373(9660):301-8.
- Andersson AM, Jørgensen N, Frydelund-Larsen L, et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89(7):3161-7.
- Van Hemelrijck M, Wigertz A, Sandin F, et al. Cohort profile: The National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer Base Sweden 2.0. *Int J Epidemiology.* Epub 24 maj 2012.