

En tiondel av de män som årligen får diagnosen prostatacancer har en allvarlig form där canceren spridit sig utanför prostatakapseln. Utan behandling är prognosen för de här männen dålig. En registerstudie från Uppsala universitet visar att radikalbehandling, det vill säga strålterapi eller operation, allt oftare sätts in vilket minskat dödligheten.

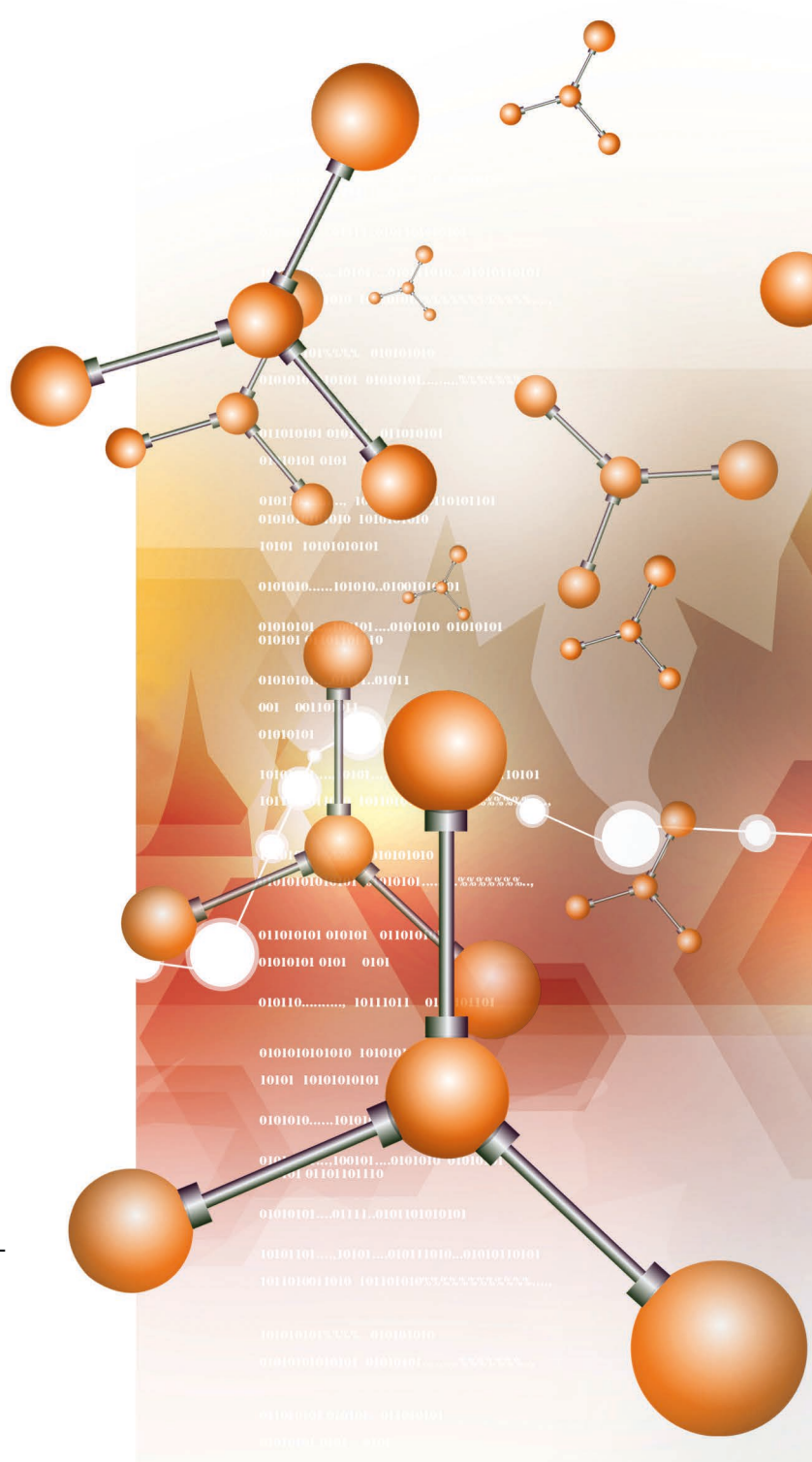
Här beskriver forskaren och underläkaren **Andri Wilberg Orrason**, hur forskargruppen gått igenom data från Nationella prostatacancerregistret och Dödsorsaksregistret för att försöka ta reda på hur rekommendationerna följts och hur det påverkat överlevnaden.

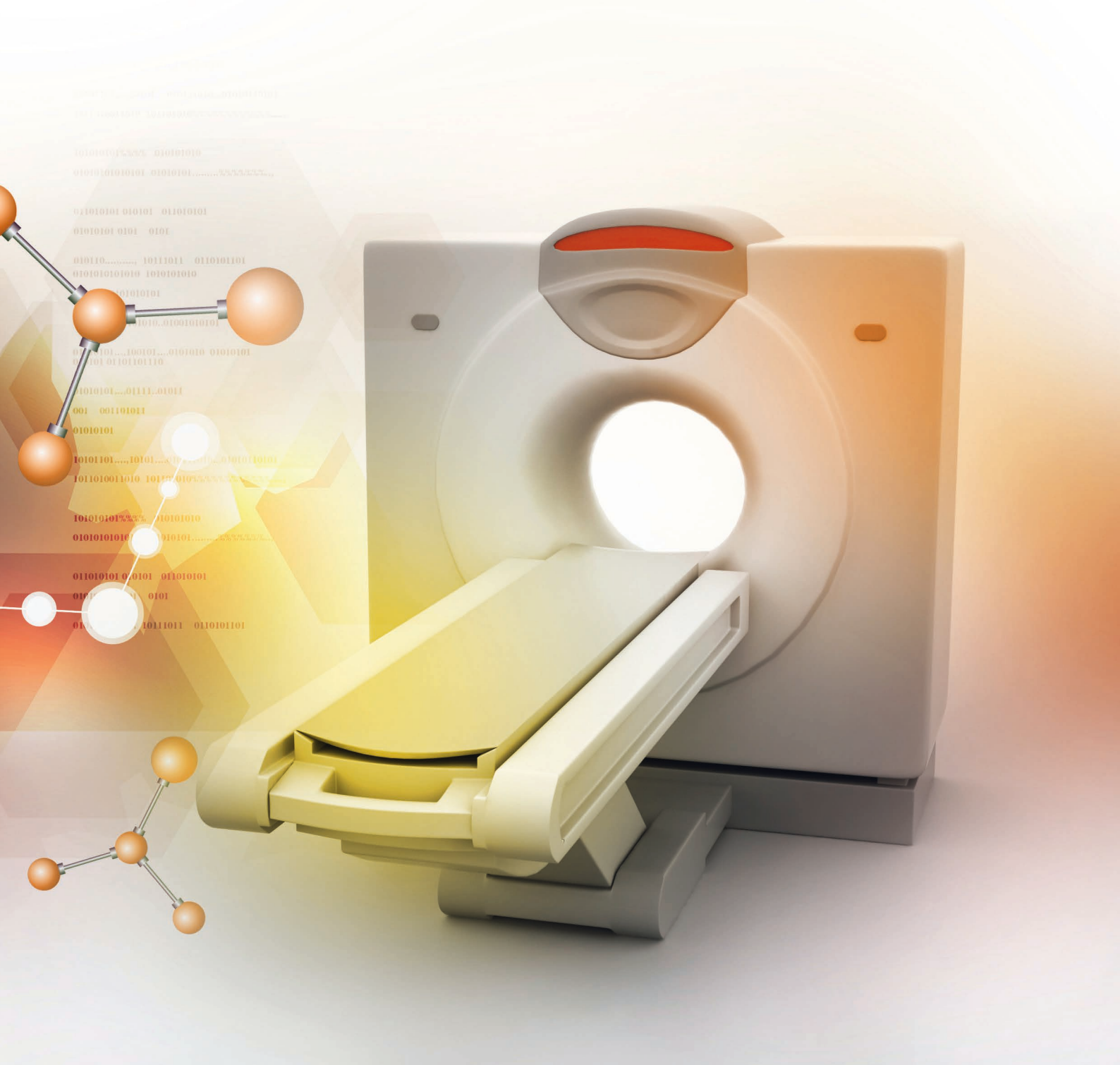
## Ny studie om lokalt avancerad prostatacancer: **Mer behandling och bättre**

**V** varje år diagnostiseras i Sverige ungefär 1 000 män med lokalt avancerad prostatacancer (PCa) – en cancerform med dålig prognos. Flera kliniska studier har tidigare kommit fram till att strålbehandling tillsammans med hormonbehandling förlänger livet på män med lokalt avancerad PCa<sup>1-4</sup>. Men det är okänt om den fördel som observeras i dessa kliniska studier också kan uppnås på befolkningsbasis.

Vårt mål var därför att värdera påverkan på behandling och PCa-död av tidigare randomiserade studier som har visat minskad PCa-dödlighet bland män behandlade med strålbehandling samt hormonterapi.

Primär radikalbehandling och dödlighet bland alla män med lokalt avancerad PCa värderades i fyra olika tidsperioder mellan 2000 och 2016 i Sverige. Alla fall var identifierade genom Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe),





# överlevnad

en forskningsdatabas med information från Nationella Prostatancerregistret (NPCR), Dödsorsaksregistret och andra sjukvårdsregister<sup>5</sup>.

Lokalt avancerad PCa var definierad som kliniskt lokalt stadium T3 eller T4, PSA <100 ng/ml, alla N-stadium och Gleason Grad Grupper (GGG), utan evidens av spridd sjukdom. Alla N-stadium inkluderades för att undvika eventuell bias när olika tidsperioder jämförs eftersom lymfkör-

telutrymning oftare utfördes i början av studieperioden. Komorbiditet klassificerades mha Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>6</sup>. Radikalbehandling – antingen radikal strålbehandling, med eller utan hormonbehandling, eller radikal prostatektomi skulle vara utförd senast sex månader efter diagnosdatum.

Uppföljning började vid diagnosdatum och slutade vid död, migration, eller vid slutet av uppföljningen som var 31 december 2017. Kumulativ incidens av PCa-död beräknades med andra dödsorsaker som competing risk. Tre olika Cox regressionsanalyser utfördes för att värdera sambandet mellan tidsperiod och risken av PCa-död och alla dödsorsaker: 1) Ojusterad 2) Justerad för ålder, PSA, T- och M-stadium (T3, T4, M0, Mx), komorbiditet (CCI 0, 1, 2+), civil status

**TABELL 1. BASLINJEEGENSKAPER FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATA-CANCER I PROSTATE CANCER DATA BASE SWEDEN (PCBASE) 4.0 PER KALENDERPERIOD.**

	2000-2003 n (%)	2004-2007 n (%)	2008-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	2000-2016 n (%)
<b>Antal patienter</b>	5659	5428	4600	4663	20 350
<b>Ålder, år</b>					
median [IQR]	75 [68, 80]	74 [67, 81]	75 [67, 81]	75 [68, 81]	75 [68, 81]
0-64	817 (14)	943 (17)	681 (15)	624 (13)	3065 (15)
65-69	794 (14)	804 (15)	770 (17)	758 (16)	3126 (15)
70-74	1132 (20)	977 (18)	826 (18)	875 (19)	3810 (19)
75-79	1286 (23)	1120 (21)	891 (19)	893 (19)	4190 (21)
80-84	1031 (18)	966 (18)	813 (18)	867 (19)	3677 (18)
85+	599 (11)	618 (11)	619 (13)	646 (14)	2482 (12)
<b>Kliniskt T stadium</b>					
T3	5224 (92)	5019 (92)	4278 (93)	4363 (94)	18 884 (93)
T4	435 (8)	409 (8)	322 (7)	300 (6)	1466 (7)
<b>M stadium<sup>1</sup></b>					
M0	2419 (43)	2178 (40)	1572 (34)	2878 (62)	9047 (44)
Mx	3240 (57)	3250 (60)	3028 (66)	1785 (38)	11 303 (56)
<b>Serum PSA ng/ml</b>					
median [IQR]	24 [12, 46]	22 [11, 42]	22 [11, 44]	20 [10, 40]	22 [11, 43]
<10	1000 (18)	1177 (22)	1030 (22)	1172 (25)	4379 (21)
10-19.9	1300 (23)	1283 (24)	1059 (23)	1056 (23)	4698 (23)
20-49.9	1998 (35)	1821 (33)	1509 (33)	1516 (32)	6844 (34)
50-99.9	1236 (22)	1052 (19)	921 (20)	874 (19)	4083 (20)
Saknas	125 (2)	95 (2)	81 (2)	45 (1)	346 (2)
<b>Gleason Grad Grupp</b>					
1	1161 (21)	932 (17)	483 (11)	308 (6)	2884 (14)
2	925 (16)	1034 (19)	897 (20)	865 (19)	3721 (18)
3 <sup>2</sup>	1032 (18)	1202 (22)	990 (22)	1015 (22)	3627 (18)
4	786 (14)	966 (18)	947 (21)	873 (19)	3572 (18)
5	724 (13)	840 (16)	1051 (23)	1369 (29)	3984 (20)
WHO grading <sup>3</sup>	975 (17)	360 (7)	126 (3)	90 (2)	1551 (8)
Saknas	56 (1)	94 (1)	106 (2)	143 (3)	399 (2)
<b>Primär behandling</b>					
Radikalterapi	825 (15)	1221 (22)	1455 (32)	1883 (40)	5384 (27)
Strålbehandling	660 (12)	881 (16)	1198 (26.0)	1435 (31)	4174 (21)
Prostatektomi	165 (3)	340 (6)	257 (6)	448 (10)	1210 (6)
Konservativ behandling <sup>4</sup>	4495 (79)	3791 (70)	2968 (64)	2414 (52)	13671 (67)
Saknas	339 (6)	416 (8)	177 (4)	363 (8)	1295 (6)
<b>Charlson Komorbiditet Index</b>					
0	3897 (69)	3733 (69)	3114 (68)	3116 (67)	13 860 (68)
1	1001 (18)	920 (17)	772 (17)	763 (16)	3456 (17)
2+	761 (13)	775 (14)	714 (15)	784 (17)	3034 (15)
<b>Utbildnings nivå<sup>5</sup></b>					
Low	2927 (52)	2602 (48)	2031 (44)	1878 (40)	9438 (46)
Intermediate	1804 (32)	1873 (34)	1644 (36)	1734 (37)	7055 (35)
High	779 (14)	870 (16)	879 (19)	1003 (22)	3531 (17)
Missing	149 (3)	83 (2)	46 (1)	48 (1)	326 (2)
<b>Civil status</b>					
Gift/sambo	3768 (67)	3484 (64)	2875 (63)	2818 (60)	12 945 (64)
Ogift	1891 (33)	1944 (36)	1725 (37)	1845 (40)	7405 (36)

1. M0: Inga tecken på fjärrmetastas på skelettscint. Mx: Okänd fjärrmetastas status.

2. Information på sekundär Gleason grad saknades bland 612 patienter mellan 2000-2007.

3. Enbart WHO grad tillgänglig.

4. Active monitorering, exspektans eller hormonellbehandling.

5. Låg: Upp till 9 år (grundskola). Intermediär: 9-12 år (gymnasium). Hög: Mer än 12 år (universitet).

**TABELL 2. ANDELEN PRIMÄR RADIKALBEHANDLING FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATACANCER PER KALENDERPERIOD**

Ålder ved diagnos	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2016	2000-2016
<b>Alla ålder</b>					
RS eller RP	15% (825/5320)	25% (1221/5012)	33% (1455/4423)	43% (1883/4300)	28% (5384/19055)
RS 12%	18%	27%	33%	22%	
RP 3%	7%	6%	10%	6%	
<b>&lt;85</b>					
RS eller RP	17% (825/4735)	28% (1221/4417)	38% (1454/3826)	51% (1880/3695)	32% (5380/16673)
RS 14%	20%	31%	39%	25%	
RP 3%	8%	7%	12%	7%	
<b>0-64</b>					
RS eller RP	55% (393/709)	69% (564/810)	76% (494/655)	82% (474/577)	70% (1925/2751)
RS 41%	47%	56%	51%	48%	
RP 14%	22%	20%	31%	22%	
<b>65-69</b>					
RS eller RP	37% (253/696)	53% (379/720)	66% (486/735)	78% (544/700)	58% (1662/2851)
RS 30%	38%	55%	57%	45%	
RP 7%	15%	11%	21%	13%	
<b>70-74</b>					
RS eller RP	15% (159/1059)	26% (232/894)	46% (360/784)	69% (549/795)	37% (1300/3532)
RS 14%	21%	41%	56%	31%	
RP 1%	5%	5%	13%	6%	
<b>75-79</b>					
RS eller RP	1.2% (19/1261)	4.4% (42/1064)	12.3% (108/861)	34% (280/819)	11% (449/4005)
RS 1%	4%	12%	32%	11%	
RP 0.2%	0.4%	0.3%	2%	0.7%	
<b>80-84</b>					
RS eller RP	0.1% (1/1010)	0.4% (4/929)	0.8% (6/791)	4% (33/804)	1% (44/3534)
RS 0%	0.1%	0.4%	4%	1%	
RP 0.1%	0.3%	0.4%	0%	0.2%	
<b>85+</b>					
RS eller RP	0% (0/585)	0% (0/595)	0.2% (1/597)	0.5% (3/605)	0.2% (4/2382)
RS 0%	0%	0%	0.5%	0.1%	
RP 0%	0%	0.2%	0%	0%	

RS: Radikal strålbehandling RP: Radikal prostatektomi

Män med okänd primär radikal behandling (n=1295, 6%) inkluderas inte i analysen.

och utbildningsnivå 3) Ytterligare justerad för radikalbehandling, det vill säga strålbehandling eller prostatektomi.

#### RESULTATEN – SÅ SÅG DE UT

20 350 män med lokalt avancerad PCa registrerades i NPCR under studieperioden (tabell 1). En stark gradmigration observerades med ökning i GGG 4 och 5 från 27 % 2000–2003 upp till 48 % 2012–2016 (figur 1). Däremot var både PSA och distributionen av T-stadium nästan oförändrade.

Andelen män som fick primär radikalbehandling för lokalt avancerad PCa ökade stegvis från 15 %, 25 %, 33 % till 43 % under studieperioden (tabell 2). Denna ökning var speciellt stark bland män 65–74 år, där antalet behandlade män ökade från 23 % till 74 %, medan nästan inga män

över 80 år fick radikalbehandling (n=48, 1%). Fler män behandlades med radikal strålbehandling (n=4 174) än med radikal prostatektomi (n= 1 210) (22 % vs 6 %). Mellan 2000–2003 och 2012–2016 ökades användning av strålbehandling från 660 (12 %) till 1 435 (33 %) och prostatektomi ökades från 165 (3 %) till 448 (10 %). Data om hormonbehandling var tillgänglig från 2006. Under perioden 2006–2016, fick 90 % av de män som strålbehandlades också hormonbehandling<sup>7</sup>. Data om adjuvant eller salvagestrålbehandling var tillgängliga från 2007 till 2015. 227/698 (33 %) män som genomgick prostatektomi under denna period blev strålbehandlade i senare skede. Däremot utfördes prostatektomi sällan efter strålbehandling; enbart 26/4 174 (1 %) män genomgick salvage prostatektomi mellan 2000–2016.

Subventioneras endast för:

- 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.
- 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

**XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter** (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet: Risk för krampanfall:** Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin eller acenokumarol bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Nedsatt njurfunktion:** Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. **Kraftigt nedsatt leverfunktion:** En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. **Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:** Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*)  $\geq 45\%$ , bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet:** För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. **Användning med kemoterapi:** Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. **Överkänslighetsreaktioner:** Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,4% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). **Lista över biverkningar i tabellform:** Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

## Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben-syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall* ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom† ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkär	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer‡ ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

\* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

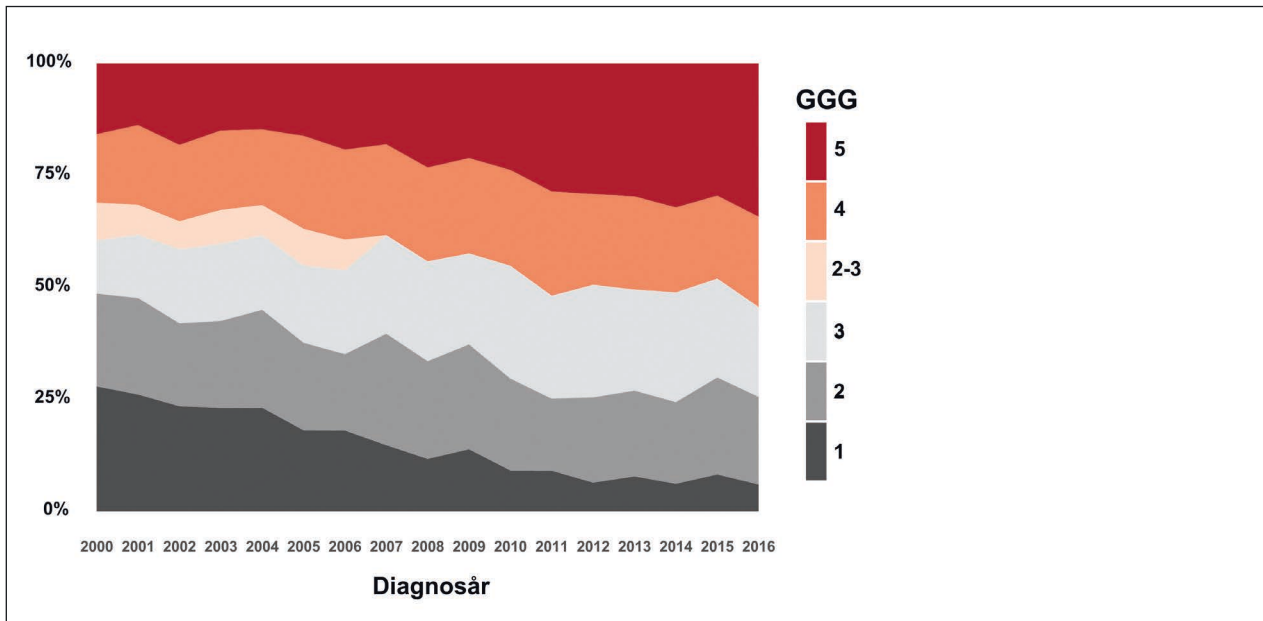
‡ Utvärderade avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med "konvulsioner", inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade avgränsade SMQs med "hjärtinfarkt" och "andra ischemiska hjärtsjukdomar", inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsyndrom, instabil angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet "fraktur" av skelettet.

**Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfall:** I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 13 av 3179 patienter (0,4%) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1%) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. **Ischemisk hjärtsjukdom:** I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 2,5% av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3% av patienterna behandlade med placebo plus ADT. **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2018-10. För ytterligare information, förpackningar och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se).

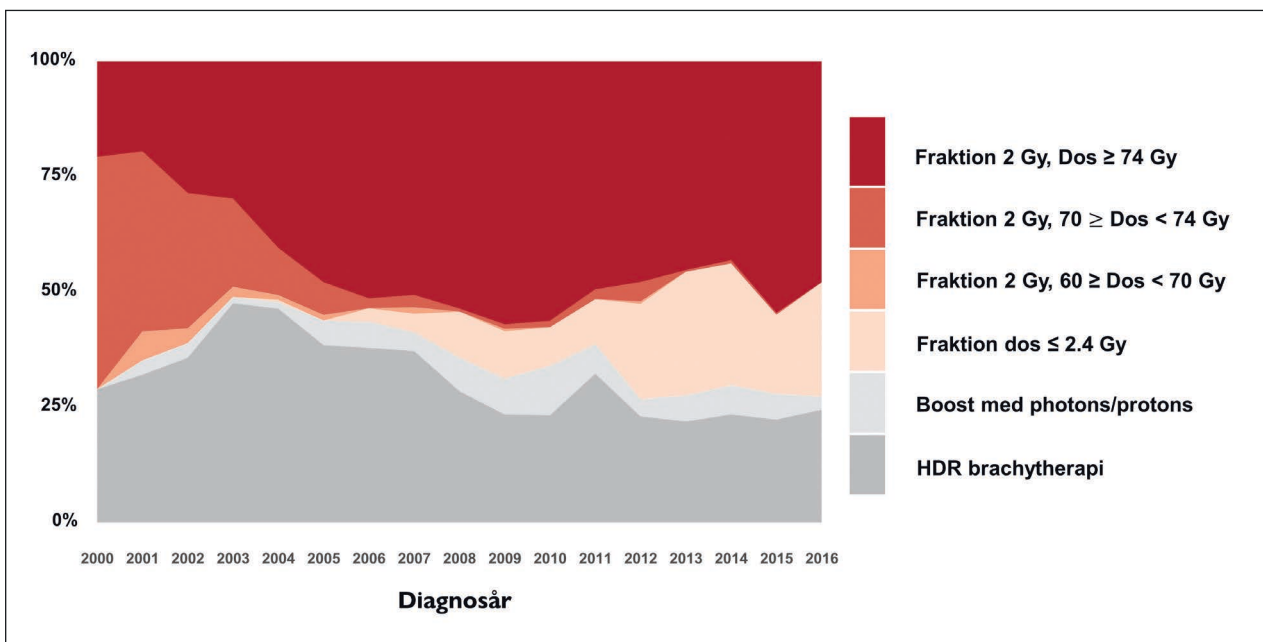
## ••• prostatacancer



Figur 1. Distribution av Gleasongradgrupp för män med lokalt avancerad prostatacancer mellan 2000 och 2016.

EBRT: External Beam Radiotherapy

HDR - BT: High Dose-Rate brachytherapy



Figur 2. Typ, fraktion och dos av strålbehandling för män med lokalt avancerad prostatacancer.

Extern strålbehandling med dos 74 Gy eller mer ökade från 20 % till 44 % från första till sista perioden och hypofraktionering (dosfraktion  $\geq 2.4$  Gy) ökades från 1 % till 22 % (figur 2).

Risken för PCa-död vid 5 år från diagnos bland alla män med lokalt avancerad PCa minskade från 19 %, 18 %, 17 % till 15 % under studieperioden (tabell 3, figur 3). Minskningen i dödlighet observerades bland alla män utom bland män äldre än 85 år, där PCa-dödligheten var oförändrad, 30 % under 2000–2003 och 32 % under 2012–2016. Den största minskning i PCa-dödlighet observerades bland män

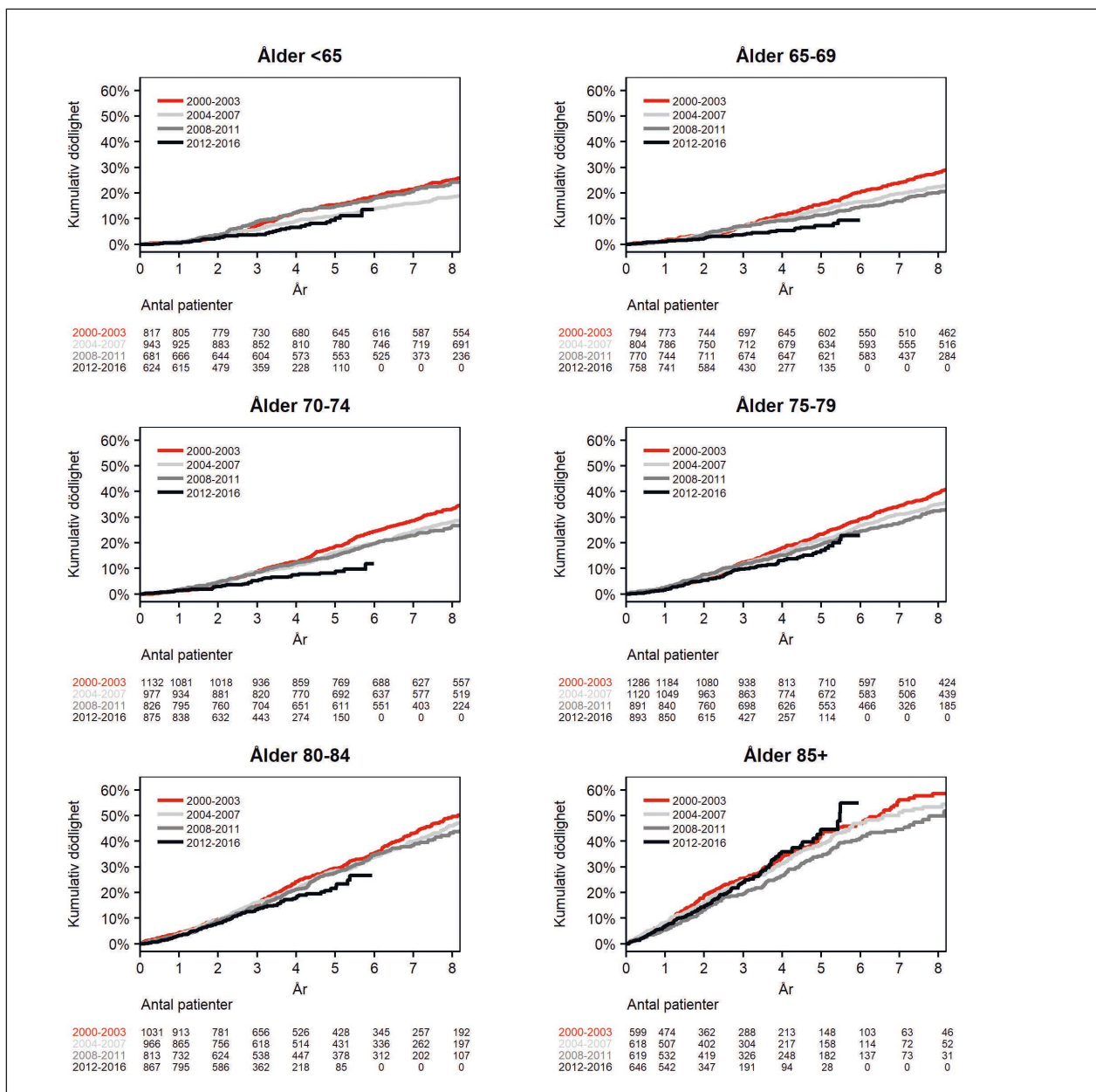
65–74 år, från 16 % till 8 %, medan minskningen i dödlighet bland män 75–79 var mindre, från 19 % till 15 %.

I ojusterade Cox-modellen hade män under 80 år som diagnostiserades under sista studieperioden mindre risk för PCa-död jämfört med första perioden; hazard ratio (HR) 0.57 (95% CI 0.49-0.66). Efter justering för ålder, PSA, T- och M-stadium, civil status och utbildningsnivå, förblev risken mindre för sista perioden, HR 0.64 (95% CI 0.56-0.76). Men efter justering för radikalbehandling i modellen var sänkningen inte längre statistiskt säkerställd; HR 0.89 (95% CI 0.76-1.05), vilket indikerar att ökningen i radikalbehand-

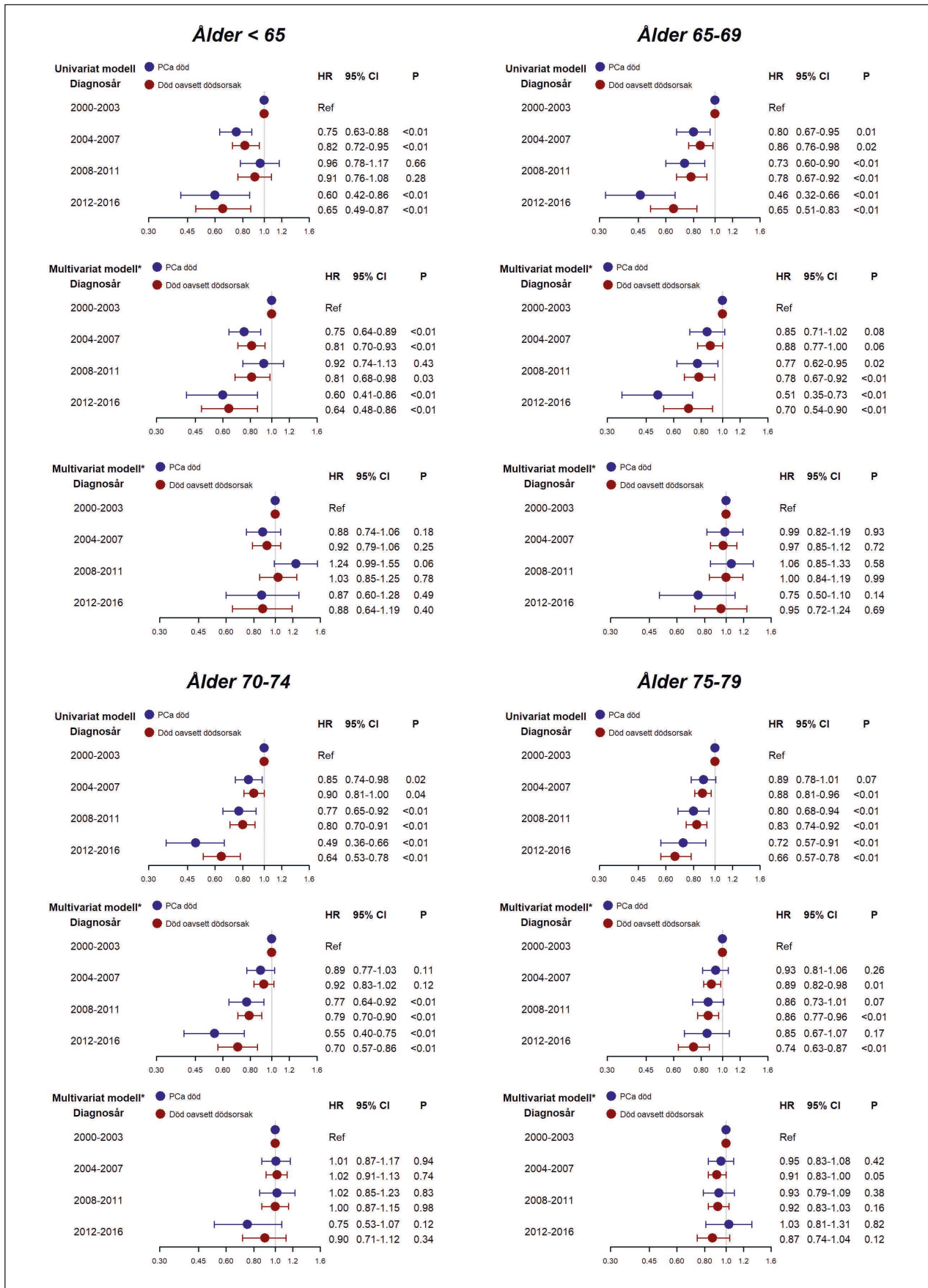
**TABELL 3. KUMULATIV INCIDENS AV PROSTATACANCER DÖD VED 5 ÅR FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATACANCER PER KALENDERPERIOD OCH ÅLDER.**

Ålder ved diagnos	2000-2003 % (95% CI)	2004-2007 % (95% CI)	2008-2011 % (95% CI)	2012-2016 % (95% CI)	2000-2016 % (95% CI)
Alla ålder	19.4% (18-20.4)	17.5% (16-18.5)	17.0% (16-18)	14.6% (13-16)	17.5% (17-18.1)
<85	16.1% (16-16.7)	18.1% (17-19.2)	16.2% (15-17.2)	15.8% (15-16.9)	12.0% (11-13.4)
0-64	14.8% (12-17.3)	10.6% (9-12.6)	14.4% (12-17.1)	9.9% (6-13.5)	12.5% (11-13.8)
65-69	14.9% (12-17.4)	12.9% (11-15.2)	10.7% (8-12.9)	6.8% (4-9.3)	11.9% (11-13.1)
70-74	16.8% (15-19)	14.8% (13-17.1)	14.0% (12-16.4)	8.2% (6-10.7)	14.4% (13-15.6)
75-79	19.5% (17-21.7)	18.7% (16-21)	17.3% (15-19.8)	15.5% (12-18.9)	18.3% (17-19.5)
80-84	23.0% (20-25.6)	22.6% (20-25.2)	21.9% (19-24.7)	18.2% (15-21.6)	22.0% (21-23.4)
85+	30.1%	(26-33.7)	27.8% (24-31.4)	24.4% (21-27.8)	32.1% (27-37.3)

95% CI= 95% konfidens interval



Figur 3. Kumulativ incidens av prostatacancerdöd bland män med lokalt avancerad prostatacancer med andra dödsorsaker som competing risk.

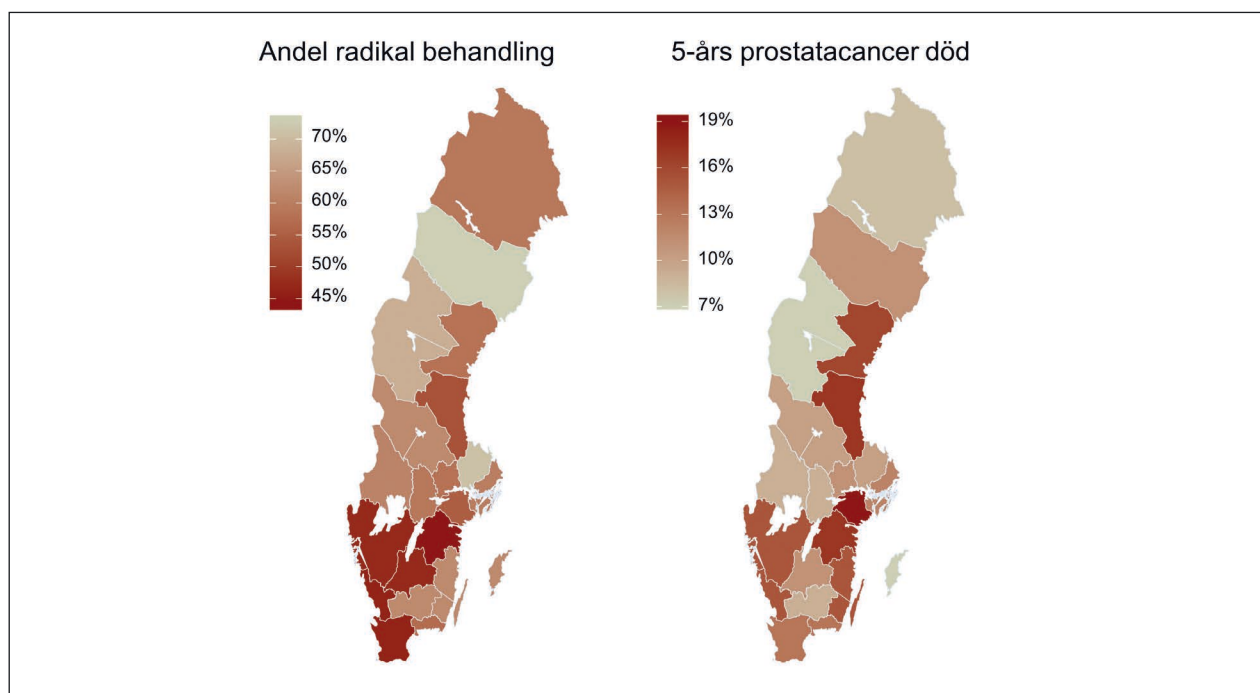


Figur 4. Risk för prostatacancerdöd och död av alla orsaker bland män med lokalt avancerad prostatacancer. Hazard ratios (HR) visas med 95% konfidens intervall.

\*Justerad för ålder, PSA, kliniskt T stadium, M stadium, Charlson Comorbidity Index, civil status och utbildningsnivå.

\*\*Ytterligare justerad för radikal behandling.





Figur 5. Andelen män med lokalt avancerad prostatacancer som radikalbehandlades och prostatacancerdödlighet per landsting i Sverige mellan 2008 och 2016.

ling påverkade PCa-dödlighet. Sambandet mellan behandling och risk var tydligare för män yngre än 75 år jämfört med män över 75 år (figur 4).

Det fanns stora geografiska skillnader i antalet män som radikalbehandlades. I de två sista perioderna, det vill säga mellan 2008 och 2016, var antalet män som radikalbehandlades 44 % i landstinget med lägsta behandlingsfrekvensen och 73 % i landstinget med högsta behandlingsfrekvensen (figur 5). Under samma period, varierade PCa-död från 7 % till 19 % mellan olika landsting i Sverige. Eftersom antalet behandlade män och män som avlidit av PCa i varje landsting var ganska litet, kan dessa resultat påverkas av slumpen.

#### DISKUSSION OCH KONKLUSION

I denna befolkningsbaserade studie i Sverige hade antalet män med lokalt avancerad PCa som radikalbehandlats tredubblats mellan 2000 och 2016. Fastän män som inte behandlats togs med i analysen hade PCa-dödligheten minskat med 25 procent fem år efter diagnos. Störst var minskningen i åldersgruppen 65–74 år, där dödligheten minskat med 50 procent.

Under studieperioden ökades användning av skelettscintigrafi och därför är det möjligt att fler män under den första delen av studietiden hade oupptäckta skelettmetastaser än män i senare perioder och det kan ha bidragit till sämre överlevnad i de tidiga perioderna. Högre Gleason var vanligare i den senare perioden på grund av ändrad klassificering och en ökning av antal biopsikolvar med påföljande gradmigration<sup>8</sup>. Därför justerade vi inte för Gleason eftersom det skulle ha lett till en falsk minskning av PCa-död.

På gruppnivå är PSA en mycket bra markör för prognos och i vår studie var PSA och andelen mycket lokalt avancerad cancer (T4) väsentligen oförändrad över tid. Det talar för att stadiemigration inte bidrog mycket till sänkningen i PCa-

död, det är annars en vanlig felkälla i historiska jämförelser.

Selektionsbias är en stor begränsning när man jämför utfall efter olika behandlingar i observationsstudier. I den här studien försökte vi att undvika den begränsningen genom att inkludera alla män med lokalt avancerad PCa i vår analys, även de män som inte erhållit radikal behandling.

Strålbehandling var den vanligaste radikalbehandlingen i vår studie och den förbättrades under studieperioden. I vår studie ökade stråldosen avsevärt och eftersom flera randomiserade studier har visat att ökning i stråldos leder till minskning i PCa-död kan detta ha bidragit till den sänkta PCa-dödligheten<sup>9,10</sup>.

Såvitt vi vet är denna studie den första som undersökt behandling för lokalt avancerad PCa och dödlighet i en befolkningsbaserad kohort, med data om cancerstadium, PSA, Gleason och information om typ, fraktion och dos för strålbehandling och operationstyp.

Vi kunde inte värdera om ökning i användning av kemo-terapi och androgenreceptor-riktade läkemedel hos män med hormonrefraktär PCa bidragit till minskning i PCa-död under studieperioden. Vi tror att effekten av dessa behandlingar var liten eftersom dessa behandlingar nyligen införts så bara ett fåtal patienter hade rimligen fått sådan behandling<sup>12,13</sup>.

Randomiserade studier har strikta inklusionskriterier så det är svårt att veta om resultaten kan överföras till alla patienter. Därför är populationsbaserade studier av alla män med en viss typ av cancer ett viktigt komplement till randomiserade studier. Vår data liknar resultaten randomiserade studier visat att strålbehandling plus hormonell behandling minskar risken av PCa-död upp till 50 %<sup>1-4</sup>. Skillnaden i PCa-död fortsatte att öka upp till femton år efter diagnos i Scandinavian Prostate Cancer group 7 (SPCG-7) och Intergroup-studien<sup>2,3</sup>. Dessutom radikalbehandlades bara hälften av alla män under den sista perioden. Det be-

tyder att med längre uppföljning kommer sannolikt överlevnadsvinsten att öka och om andelen män som behandlas ökar i framtiden kommer även det att öka effekten på befolkningsbasis.

Det finns ingen randomiserad studie som jämfört strålbehandling med prostatektomi. De flesta observationsstudier som jämfört dessa behandlingar har haft en selektionsbias med fler män med lindrigare cancer bland dem som erhållit prostatektomi<sup>14</sup>. I en studie i PCBaSe hade män med högrisk-PCa som fick strålbehandling eller prostatektomi lika stor risk för PCa-död<sup>7</sup>. För närvarande pågår SPCG-15, en randomiserad studie i Skandinavien som jämför strålbehandling med radikal prostatektomi<sup>15</sup>.

Våra resultat visar att radikalbehandling av män med lokalt avancerad PCa används allt mer i Sverige och tyder på att minskningen av PCa-dödlighet som uppnåtts i randomiserade studier av strålterapi och hormonbehandling också kan uppnås på befolkningsbasis. Data från befolkningsbaserade studier är ett viktigt komplement till randomiserade studier för att värdera om deras resultat också är tillämpliga i verkligheten. Vår studie visar också att följsamheten till vårdprogram och riktlinjer bland urologer och onkologer som behandlar män med lokalt avancerad PCa är god, med brasklappen att det fanns regionala skillnader i följsamhet.

### REFERENSER

1. 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 (London, England)*. 2009;373(9660):301-308.
2. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. 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. *European urology*. 2016;70(4):684-691.
3. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Inter-group Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-2150.
4. Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally-advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomized trial. *BJU international*. 2019.
5. Van Hemelrijck M, Garmo H, Wigertz A, Nilsson P, Stattin P. Cohort Profile Update: The National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer data Base--a refined prostate cancer trajectory. *International journal of epidemiology*. 2016;45(1):73-82.
6. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57(12):1288-1294.
7. Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, et al. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based Observational Study. *European urology*. 2018;73(4):502-511.
8. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(4):e1-e7.
9. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2007;8(6):475-487.
10. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiation Therapy and Oncology*. 2014;110(1):104-109.
11. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9:CD009625.
12. Franck Lissbrant I, Ventimiglia E, Robinson D, et al. Nationwide population-based study on the use of novel antiandrogens in men with prostate cancer in Sweden. *Scandinavian journal of urology*. 2018;52(2):143-150.
13. Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013;52(8):1593-1601.
14. ahmy O, Khairul-Asri MG, Hadi S, Gakis G, Stenzl A. The Role of Radical Prostatectomy and Radiotherapy in Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia internationalis*. 2017;99(3):249-256.
15. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2018:1-8.

ANDRI WILBERG ORRASON, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, UROLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH UNDERLÄKARE I UROLOGI VID AKADEMISKA SJUKHUSET, ANDRI.WILBERG@SURGSCI.UU.SE

