

**Anna Bill-Axelson**, ST-läkare, urologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
(anna.bill-axelson@urologi.uas.lul.se)

**Lars Holmberg**, professor, regionalt onkologiskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Jan-Erik Johansson**, docent, överläkare, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

**Bo Johan Norlén**, professor, urologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala;  
samtliga delaktiga i »Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4«

## Radikal prostatektomi minskar risken för död i prostatacancer

### Ännu kan effekt på total överlevnad inte fastslås, visar randomiserad studie

Radikal prostatektomi är idag en vanlig behandlingsmetod vid lokaliserad prostatacancer. Dess eventuella fördelar avseende överlevnad har dock aldrig adekvat visats i någon randomiserad studie [1-3].

Vi har nu gjort en första analys av en studie på män med lokaliserad prostatacancer som randomiserats antingen till radikal prostatektomi eller till exspektans [4].

Den primära målsättningen med studien var att fastställa om radikal prostatektomi minskar mortaliteten i prostatacancer jämfört med exspektans. De sekundära målsättningarna var att jämföra metastasfri överlevnad, risken för lokal progress och total mortalitet.

#### Metod

Från oktober 1989 till februari 1999 inkluderades 695 män från 14 centra i Sverige, Finland och Island i studien. Inklusionskriterierna var ålder under 75 år och lokaliserad prostatacancer, högt eller medelhögt differentierad. Det fick inte finnas skelettmetastaser vid skelettkintigrafi eller andra kända metastaser, och prostataspecifikt antigen i serum skulle vara under 50 ng/ml.

Män som randomiserades till exspektans fick ingen omedelbar behandling utöver den transuretrala resektion av prostata som vissa redan genomgått. Hos patienterna som randomiserades till radikal prostatektomi började man operationen med en lymfkörtelutrymning av obturatoriuskörtlarna [5]; om fryssnittsundersökning visade lymfkörtlar utan metastaser gick man vidare med retropubisk radikal prostatektomi [6]. Ingen adjuvant behandling gavs.

Vid tecken på lokal progress rekommenderades i exspektansgruppen i första hand transuretral resektion av prostata, i andra hand kirurgisk eller medicinsk kastrering (GnRH-agonist [GnRH = gonadotropinfrisättande hormon]). I gruppen som genomgått radikal prostatektomi rekommenderades kirurgisk eller medicinsk kastrering vid tecken till tumörrecidiv. Vid metastaserad sjukdom rekommenderades i bägge grup-

#### SAMMANFATTAT

Radikal prostatektomi vid lokaliserad prostatacancer halverar risken för död i prostatacancer.

Radikal prostatektomi minskar risken för metastaser.

Radikal prostatektomi minskar inte statistiskt signifikant risken för död under åtta år.

Den absoluta skillnaden på 6 procent i prostataspecifik mortalitet innebär att 17 män måste opereras för att hindra en prostatacancerdöd inom åtta år.

Den absoluta vinsten med radikal prostatektomi vid åtta år är måttlig och bör ställas i relation till patientens preferenser avseende för- och nackdelar med operation.

Längre uppföljningstid behövs för att klarlägga om vinsterna avseende prostatacancer också kommer att ge en statistiskt säkerställd skillnad i total överlevnad.

perna kirurgisk alternativt medicinsk kastrering. Patienterna följdes upp två gånger per år de första två åren och därefter årligen med klinisk undersökning, blodprov (hemoglobin, alkaliska fosfataser, kreatinin och prostataspecifikt antigen) samt skelettkintigrafi. Samtliga urolog- och onkologjournaler granskades och för de patienter som avlidit gjordes en utvidgad genomgång av övriga medicinska journaler. Samtliga diagnostiska biopsier eller cytologprov granskades i efterhand blint av fyra patologer (Fakta 1).

Dödsorsaksbestämningen gjordes av en oberoende kom-

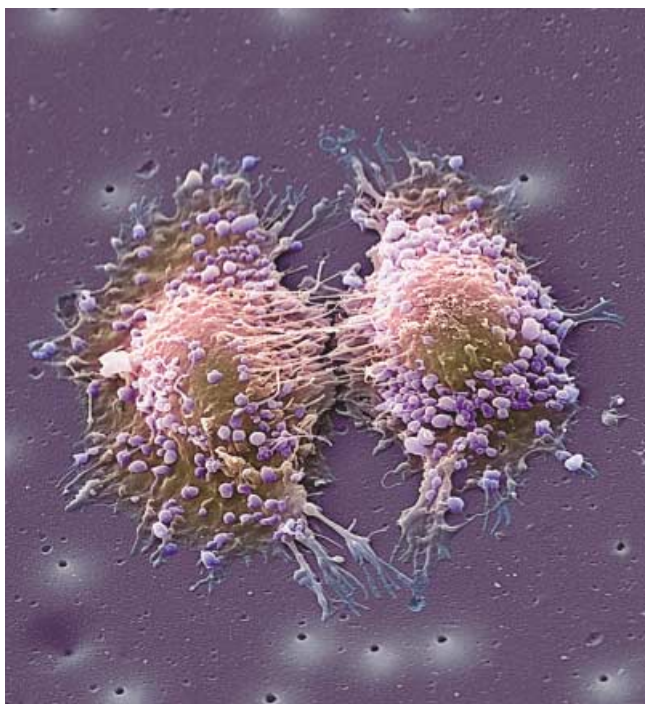


FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/IBL BILDVIVA

Radikal prostatektomi ger en halverad risk för död i prostatacancer och en minskad risk för metastaser, enligt en studie där 695 män randomiserats till antingen exspektans eller radikal prostatektomi. Däremot kunde ingen statistiskt signifikant skillnad i total mortalitet noteras. Den elektronmikroskopiska bilden visar två prostatacancer celler i slutstadiet av celledelning.

mitté (Fakta 1) med hjälp av utdrag från journalerna med avseende på kliniskt förlopp, lokal progress och skelettskintigrafisvar. Journalutdragen avslöjade inte vilken randomiseringsgrupp patienten tillhörde. Kommittén, bestående av två urologer och en patolog, klassificerade alla dödsorsaker först individuellt och sedan vid ett konsensusmöte. Patienten bedömdes avliden i prostatacancer om fjärrmetastaser inte minskat trots behandling eller progredierat, alternativt om obduktion visat död i prostatacancer. Spridd sjukdom ansågs föreligga när skelettskintigrafi, datortomografi eller lungröntgen visade metastaser eller om lymfkörtlar utanför de regionala visade cancer celler från prostata. Lokal progress definierades i exspektansgruppen som palpabel transkapsulär utväxt eller obstruktion som ledde till transuretral resektion av prostata eller kateterbehandling. I gruppen som genomgått radikal prostatektomi definierades lokalrecidiv som histologiskt konfirmerad lokal tumör.

Den sista december 2000 när 520 patienter följts i minst fem år gjordes den första analysen i enlighet med protokollet. Alla analyser gjordes efter principen »intention to treat« och baserades på en fullständig uppföljning av samtliga patienter.

## II Resultat

Av totalt 698 inkluderade män uppfyllde 695 kriterierna för deltagande. Av dessa randomiserades 348 till exspektans och 347 till radikal prostatektomi. Vid uppföljningen hade 30 män i exspektansgruppen fått någon form av kurativt syftande behandling, medan 25 patienter som randomiserats till radikal prostatektomi valt exspektans.

Fördelningen av tumörkaraktistika var likartad i de båda grupperna. De flesta männen i studien hade palpabla tumörer. Av de 347 patienter som randomiserats till radikal prostatektomi hade 23 metastaser i lymfkörtlar, och radikal prostatektomi utfördes alltså inte.

Efter en medianuppföljningstid på 6,2 år hade totalt 115

## II Fakta 1

### Skandinavisk forskningsgrupp bakom studien

»Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4«, som står bakom den randomiserade studie som här refereras, har följande sammansättning:

**Styrgrupp:** H-O Adami, A Bill-Axelsson, F Helgesen, L Holmberg, J-E Johansson, BJ Norlén (huvudman).

**Statistiker:** L Holmberg, J Nilsson, J Palmgren.

**Monitoreringsgrupp:** A Bill-Axelsson, B Goben, F Helgesen.

**Studiegrupp:** J Adolfsson, SO Andersson, A Bill-Axelsson, S Bratell, G Einarsson, P Ekman, P Elfving, P Folmerz, G Hagberg, PO Hedlund, M Häggman, JE Johansson, L Karlberg, T Lindeborg, O Lukkariinen, M Norberg, BJ Norlén, M Ruutu, J Salo, A Spångberg, H Wijkström, B Zackrisson.

**Referenspatologer:** C Busch (ordförande), M de la Torre, A Lindgren, S Nordling.

**Kommitté för slutmätning:** JE Damber, A Lindgren, E Varenhorst (ordförande).

**Utomstående granskningskommitté:** PF Schellhammer, UE Studer, R Sylvester.

män avlidit, 62 i exspektansgruppen och 53 i radikalprostatektomigruppen (log-rank  $P=0,31$ ). I exspektansgruppen hade 31 patienter (8,9 procent) avlidit i prostatacancer. Motsvarande siffror för radikalprostatektomigruppen var 16 (4,6 procent). Den absoluta skillnaden i prostatacancerspecifik dödlighet var 2 procent till fördel för radikal prostatektomi efter fem år och 6,6 procent vid åtta års uppföljning ( $P=0,02$ ). I exspektansgruppen hade 31 avlidit av andra orsaker jämfört med 37 i radikalprostatektomigruppen. Fjärrmetastaser diagnostiserades hos 54 män i exspektansgruppen jämfört med 35 män i radikalprostatektomigruppen: en absolut skillnad på 2,3 procent vid fem år och 13,9 procent vid åtta år ( $P=0,03$ ) till fördel för radikalprostatektomigruppen.

Totalt fick 116 män i exspektansgruppen hormonell behandling (24,7 procent) jämfört med 80 i radikalprostatektomigruppen (17,3 procent). Palliativ strålning gavs till 22 män i exspektansgruppen och till 13 i radikalprostatektomigruppen; laminektomi utfördes på åtta män i exspektansgruppen men bara på en i radikalprostatektomigruppen.

## II Diskussion

Avsikten med studien var att avgöra om radikal prostatektomi minskar mortaliteten i prostatacancer. Vi fann en halverad risk för död i prostatacancer, en minskad risk för metastaser men ingen statistiskt signifikant skillnad i total mortalitet. Under de första fem åren sågs ingen övertygande skillnad mellan grupperna, vilket kan förklaras av en jämn fördelning mellan grupperna av patienter med icke upptäckt mikrometastaserad sjukdom som sannolikt är orsak till död tidigt i förloppet.

Minskningen med 6,6 procent i prostatacancerdöd hos de opererade innebär att 17 patienter måste genomgå radikal prostatektomi för att förhindra en prostatacancerdöd under en åttårsperiod. Även en halverad risk för död i prostatacancer inom åtta år innebär således i absoluta tal en måttlig effekt, eftersom risken att avlida i prostatacancer under denna tid är förhållandevis låg.

Inom ramen för denna studie har Steineck och medarbetare analyserat skillnaden i livskvalitet mellan grupperna [7]. I i radikalprostatektomigruppen var de dominerande symtomen impotens och inkontinens, i exspektansgruppen urinob-

struktion. Det förelåg totalt sett ingen statistiskt signifikant skillnad i livskvalitet mellan grupperna.

Slutsatsen av denna första analys är att radikal prostatektomi leder till lägre dödlighet i prostatacancer och lägre risk för utvecklande av fjärrmetastaser. Längre uppföljningstid behövs för att klarlägga om vinsterna vad avser prostatacancer också kommer att ge en statistiskt säkerställd skillnad i total överlevnad.

Studien har lagt viktiga fakta till beslutsunderlaget för val av behandling vid lokaliserad prostatacancer. Slutsatsen är dock inte att alla skall rekommenderas operation. Förutom en medicinsk bedömning av faktorer som operationsrisk och tumörkaraktäristika kan ett rationellt behandlingsval bara göras efter noggrann patientinformation och klarläggande av patienternas egna preferenser inför olika för- och nackdelar med behandlingsalternativen.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

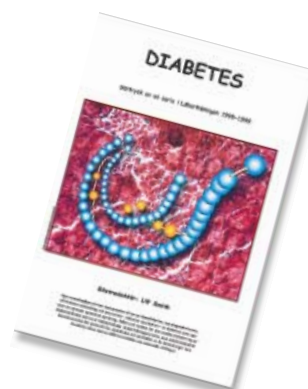
1. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer: A fifteen-year follow up. *Urology* 1990; 36:493-8.
2. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate: Twenty-three-year follow up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65-72.
3. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-8.
4. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo J, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
5. Brendler CB, Cleeve LK, Anderson EE, Paulson DF. Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate risk versus benefit. *J Urol* 1980;124:849-50.
6. Walsh PC, Lepor H. The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer* 1987;60:526-37.
7. Steineck G, Helgesen F, Adolfson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-6.

# Särtryck

## Läkartidningen

**N**ya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



# Diabetes

Beställer härmed.....ex  
av "Diabetes"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker