



Magnus Fovaeus

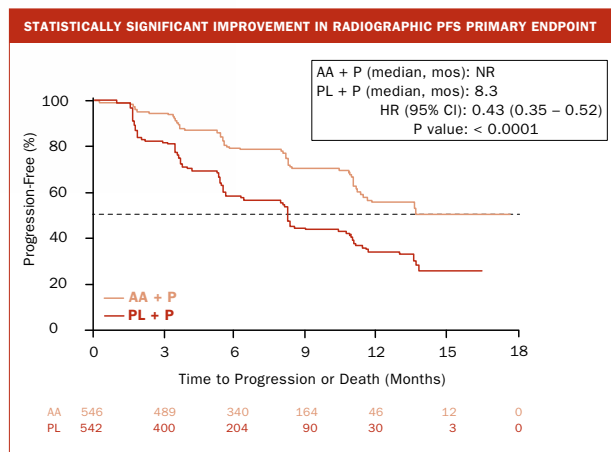
Docent, överläkare
Urologsektionen
Kirurgkliniken
Blekingesjukhuset
Karlskrona

Nya data vid behandling av metastaserande prostatacancer debatteras intensivt

Tidig behandling med abirateron visar sig ha god effekt på sjukdomsprogression även före docetaxelbehandling hos patienter med metastaserande prostatacancer. Många ifrågasätter dock det kloka i att avbryta registreringsstudien vid första interimsanalysen då effekt på total överlevnad ännu inte var signifikant. Detta kan äventyra både framtida FDA-godkännande och framtida ändring av klinisk praxis. Intermitterlig hormonbehandling av metastaserande prostatacancer är inte likvärdig med kontinuerlig behandling. I en mycket omfattande internationell studie kunde man visa att intermitterlig hormonbehandling har sämre effekt på total överlevnad. Resultaten är omdebatterade men innebär sannolikt att kontinuerlig endokrin terapi förblir standardbehandling hos patienter med kliniska metastaser.

ABIRATERON FÖRHINDRAR SJUKDOMSPROGRESS HOS KEMONAIVA PATIENTER

I ett "late breaking" abstrakt där innehållet släpptes först åtta timmar före presenterade dr Charles Ryan, UCSF, interimsanalysen av COU-AA-302, den randomiserade fas III-studien av abirateron hos kemonaiva patienter med metastaserande, kastrationsresistent prostatacancer (#LBA4518). Abirateron förbättrade överlevnaden med 33 % och dubblade PFS jämfört med kontrollarmen som bara fick prednisolon. 1088 patienter vid 151 center i 123 olika länder randomiserades. Studien stoppades efter en tidig interimsanalys i mars i år efter att man visat att abirateron reducerat PFS med 57 % (figur 1).



Figur 1. Effekt av abirateron på progressionsfri överlevnad vid behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer som ej behandlats tidigare med docetaxel. Ryan et al. #4518, ASCO 2012. Data cutoff 12/20/2010

Denna studie är den första som visar effekt av abirateron hos kemonaiva patienter. Många ifrågasätter dock det kloka i att avbryta studien tidigt innan signifikans uppnåtts i total överlevnadsdata. Man löper risk att effekt på OS inte uppnås på grund av cross-over efter avblindning. Beslutet av en oberoende datamonitoringskommitté att avbryta en studie är komplext och kräver både statistisk kunskap och kliniskt omdöme. Ett för tidigt avbrott kan leda till att man misslyckas att övertyga FDA om nyttan och övertyga andra att ändra behandlingspraxis. I denna tidiga interimsanalys har man missat möjligheten att visa entydig överlevnads-vinst med tidig behandling med abirateron. Att stoppa en studie på detta sätt kan vara att göra både medicinsk forskning och de patienter som deltog i studien en stor otjänst.

KONTINUERLIG HORMONBEHANDLING FÖRBLIR STANDARDBEHANDLING VID METASTASERANDE PROSTATAACANCER

I en fullsatt plenary session presenterade dr Maha Hussein resultaten från en internationell randomiserad studie, S9346/INT-0162, som pågått i 17 år och nu äntligen sammanställts. Man har studerat effekten av intermitterlig jämfört med kontinuerlig endokrin behandling hos patienter med metastaserande och hormon känslig prostatacancer. En anledning att resultaten dröjt är att när studien planerades i början på 1990-talet räknade man med en medianöverlevnad på tre år i denna patientgrupp. Det skulle emellertid visa sig att medianöverlevnaden i studien var fem till sex år och det tog tid innan tillräckligt många patienter dog.

Resultaten i denna studie var komplexa och det tar tid att diggera och tänka över dem. Studien påbörjades 1995 och det primära syftet var att undersöka om OS hos män behandlade intermittent var sämre än hos män behandlade kontinuerligt. Denna design är tekniskt benämnd "non-inferiority" och syftar till att visa att den nya behandlingen är precis lika bra som standardbehandlingen. Patienter randomiserades till antingen intermittent (770) eller kontinuerlig (765) hormonbehandling. Vid intermittent behandling återinsattes behandlingen när PSA uppnådde 20 ng/ml eller när det uppnådde utgångsvärdet i de fall det var lägre än 20 ng/ml. Om PSA därefter gick ner under 4 ng/ml följde en ny observationsperiod.

Median OS var 5,8 år för patienter med kontinuerlig behandling och 5,1 år för patienter med intermittent behandling, vilket innebär en 9 % relativ riskökning för död hos män på intermittent behandling (HR1,09; 0,95-1,24). Statistiskt kunde kriteriet för "non-inferiority" inte uppnås. Alla, inklusive de ansvariga för studien, är överraskade av resultatet och i den efterföljande debatten ifrågasattes om man med dessa resultat verkligen kan definiera intermittent behandling som sämre.

Vad har då denna studie visat? För det första ser vi att patienter med ett gynnsamt initialt svar på hormonbehandling lever i genomsnitt fem till sex år trots metastasering. En viktig ny kunskap som gick lite förlorad i den hätska diskussionen. Däremot har vi fortfarande ingen aning om den ideala tidpunkten för insättande av behandling. Varken denna eller tidigare randomiserade studier någonsin har visat bättre cancerrisk med intermittent behandling och vi får nog sluta att framhärda en behandlingsprincip baserad på djurstudier utförda för två decennier sedan, åtminstone vid metastaserande sjukdom. Det tål att påpekas att det hittills inte finns några bevis att det lönar sig att gå in med hormonbehandling i tidiga sjukdomsstadier, som exempelvis vid biokemiska recidiv efter kurativt syftande behandling, trots den utbredda användningen. Hos dessa patienter kan man nog fortsätta behandla intermittent då det inte ens är säkert visat att hormonbehandling gör nytta.