

# Läge för en ny bedömning av screening för prostatacancer

Det är nu ett decennium sedan Jonas Hugosson med kollegor, som del av ett europeiskt samarbete, visade att väl organiserad screening med PSA-prov minskar prostatacancermortaliteten [1, 2]. Oorganiserad tidig diagnostik har därefter blivit vanlig, och två tredjedelar av män genomgår nu PSA-testning, men det finns en påtaglig ojämlikhet mellan olika grupper i befolkningen.

Socialstyrelsen beslutade 2018 att rekommendera mot screening med PSA-prov. Avgörande var att Socialstyrelsen bedömde de negativa effekterna av screening med PSA-prov som alltför omfattande [3]. Till exempel visades i den europeiska screeningstudien att 18 cancerfall behöver diagnostiseras för att förebygga ett dödsfall [2]. Denna överdiagnostik innebär en påtaglig risk för överbehandling, med onödiga behandlingsrelaterade sidoeffekter som inkontinens och erektil dysfunktion som följd. Socialstyrelsen uppmanade samtidigt regionala initiativ för att utvärdera organiserad prostatacancer-testning, och man noterade att flera test som potentiellt skulle kunna förbättra diagnostiken finns.

Projektet STHLM3MR inleddes 2016 med målet att utvärdera nya diagnostiska verktyg för prostatacancerscreening. Huvudstudien använde en kombinerad parad och randomiserad design där 12 750 män av 49 118 inbjudna valde att genomgå testning med både PSA-prov och Stockholm 3-testet. Stockholm 3-testet är ett kommersiellt tillgängligt blodprov som



**Tobias Nordström**, docent,

överläkare, kirurg- och urologkliniken, Danderyds sjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper vid Danderyds sjukhus, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet



**Martin Eklund**, lektor, institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet, Stockholm  
● martin eklund@ki.se

inkluderar klinisk information, proteinnivåer och ett genetiskt test. Deltagare i studien som hade ett förhöjt blodprovresultat på något av testen randomiserades till traditionella vävnadsprov eller en MR-undersökning av prostata genomförd med ett kort, screeninganpassat protokoll. Män med patologiskt fynd på MR genomgick riktad och traditionell vävnadsprovtagning.

I en första huvudrapport publicerad i New England Journal of Medicine redovisades den randomiserade jämförelsen mellan traditionell vävnadsprovtagning och ett MR-baserat tillvägagångssätt för män med ett förhöjt PSA-värde ( $> 3$  ng/ml) [4]. 59 procent av männen i MR-armen saknade patologiska fynd på MR-undersökningen och genomgick inte vävnadsprovtagning.

Huvudresultatet visade att det MR-baserade tillvägagångssättet detekterar minst lika mycket kliniskt signifikant cancer (Gleasonsumma  $\geq 7$ ) som traditionell vävnadsprovtagning (21 jämfört med 18 procent av randomiserade; P-värde för non-inferiority vid intention to treat-analys  $< 0,001$ ). Samtidigt visades att andelen män som fick en diagnos med låggradig cancer (Gleasonsumma 6) är betydligt lägre bland män som randomiserades till MR (4 jämfört med 12 procent, motsvarande en relativ minskning med 64 procent).

I en andra rapport publicerad i Lancet Oncology lades fokus på hur Stockholm 3-testet presterade när det användes i stället för PSA-prov för att selektera män till MR [5]. Testet visade en god förmåga att diskriminera mellan män med och utan signifikant cancer, illustrerat som AUC (arean under kurvan) = 0,76 jämfört med AUC = 0,60 för PSA-prov. Användande av Stockholm 3-testet minskade behovet av MR med en tredjedel (relativ proportion [RP] 0,64), med bibehållen känslighet att detektera signifikant sjukdom. Vidare minskades även antalet vävnadsprov (RP 0,92), benigna biopsier (RP 0,81) och detektion av låggradig cancer (RP 0,83), men dessa resultat var inte statistiskt signifikanta.



Bild: Mestphotos

»Tilllägg av kompletterande blodprov såsom Stockholm 3-testet kan minska behovet av MR, som väntas vara en begränsande resurs ...«

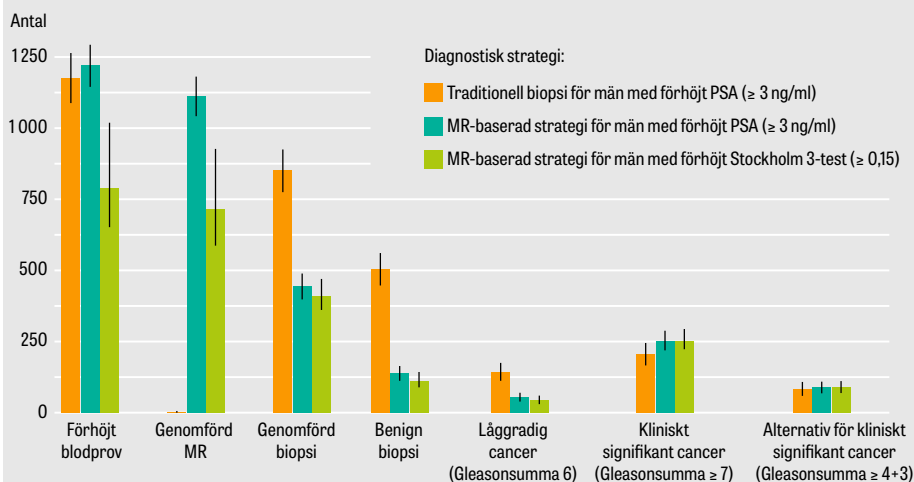
Slutsatserna från huvudstudien STHLM3MR är att en MR-baserad vävnadsprovtagning kan detektera minst lika mycket signifikant cancer som traditionell vävnadsprovtagning, vilket är grunden för att kunna troliggöra en positiv effekt av screening med avseende på minskad dödlighet i prostatacancer. Samtidigt kan överdiagnostiken minskas kraftigt, vilket adresserar det problem som Socialstyrelsen anger som det tydligaste hindret för införande av organiserad screening. Tillägg av kompletterande blodprov såsom Stockholm 3-testet kan minska behovet av MR, som väntas vara en begränsande resurs, och ytterligare minska överdiagnostik och onödiga vävnadsprov. Figur 1 sammanfattar resultaten från STHLM3MR normaliserat till 10 000 screenade män.

Det finns nu lovande erfarenheter från flera regioner där pilotprojekt för organiserad prostatacancer-testning påbörjats, vilka ger värdefull kunskap om hur ett screeningprogram skulle kunna organiseras. Dessutom har nyligen resultat från studien Göteborg 2 publicerats som ger viss information om hur uppprepade testning kan utföras [6]. Resultaten från STHLM3MR ligger väl i linje med dessa erfarenheter och de kriterier som Socialsty-

## HUVUDBUDSKAP

- Det finns stöd för att väl organiserad prostatacancerscreening minskar prostatacancermortaliteten.
- På grund av risken för överdiagnostik har fördelarna med screening hittills ej ansetts överväga riskerna.
- STHLM-studierna visar att förbättrad riskprediktion med blodprov och MR minskar överdiagnostiken samtidigt som detektionen av signifikant cancer bibehålls.

**FIGUR 1. Resultat från STHLM3MR-studien normaliserat till 10 000 screenade män**



► Antal förhöjda test, MR-undersökningar och genomförda biopsier samt antal cancerfynd när tre olika strategier för prostatacancerscreening används. Staplarna indikerar resultat från STHLM3MR-studien normaliserade till en befolkning på 10 000 män, 50 till 74 år gamla, som genomgår screening av prostatacancer. Gleasonsumman består av en sammanvägning av det dominerande morfologiska mönstret i vävnadsprovet och det högsta icke-dominerande morfologiska mönstret. Gleasonsumman sträcker sig från 6 till 10, där högre poäng indikerar en mer aggressiv form av prostatacancer. Definitionen av Gleasonsumman innebär att 4 + 3 poäng generellt indikerar sämre prognos än 3 + 4, även om båda summorna blir 7. Svarta vertikala streck representerar 95 procents konfidensintervall.

relsen satt upp för ett screeningprogram. Tillsammans med den nyliga hälsoekonomiska utvärderingen av STHLM3MR [7]

finns nu den nödvändiga kunskapen för att ånyo initiera en utvärdering av nationell prostatacancerscreening. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Tobias Nordström och Martin Eklund äger aktier i A3P Biomedical, som äger rättigheterna till Stockholm 3-testet. All forskning som nu redovisas har dock utförts på Karolinska institutet.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:21207

## REFERENSER

- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):725-32.
- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al; ERSPC investigators. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;76(1):43-51.
- Screening för prostatacancer. Rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-10-15.
- Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al; STHLM3 consortium. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med*. 2021;385(10):908-20.
- Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al; STHLM3 study group. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(9):1240-9.
- Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. Prostate cancer screening with magnetic resonance imaging: results from the second round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 trial. *Eur Urol Oncol*. Epub 24 sep 2021. doi: 10.1016/j.euo.2021.09.001.
- Hao S, Heintz E, Östensson E, et al. Cost-effectiveness of the Stockholm3 test and magnetic resonance imaging in prostate cancer screening: a micro-simulation study. *Eur Urol*. Under publ.