

Evidensbaserad screening för prostatacancer börjar ta form

FLERA REGIONER ERBJUDER REDAN ORGANISERAD PROSTATATESTNING TILL VISSA ÅLDERSGRUPPER

Få diagnostiska metoder har haft så stor betydelse som blodprov för prostataspecifikt antigen (PSA) - på gott och ont. Fram till 1990-talet diagnostiserades prostatacancer oftast inte förän sjukdomen var så avancerad att bot inte var möjlig. PSA-provet började användas för prostatacancerdiagnostik omkring 1990. Några år senare började »systematiska vävnadsprov« tas från män med måttligt höga PSA-värden, eftersom dessa påvisade cancer hos en större andel av männen än vävnadsprov enbart vid misstänkta tumörer. Som följd av detta ökade antalet män som fick kurativ behandling för en lokaliserad prostatacancer flerfaldigt under 1990-talet.

Omkring millennieskiftet började vi förstå att många män som diagnostiserades med hjälp av systematiska vävnadsprov och sedan behandlades för en organbegränsad prostatacancer hade levt lika länge och med bättre livskvalitet om deras cancer hade förblivit odiagnostiserad. Mellan 1996 och 2016 diagnostiserades över 60 000 svenska män med en prostatacancer som aldrig hade diagnostiserats om de inte hade tagit ett PSA-prov och där efter genomgått systematiska prostatabiopsier [1].

Forskningsframsteg inom diagnostik

Dessbättre har forskningen, inte minst



Ola Bratt, professor, överläkare, Prostatacancercentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
● ola.bratt@gu.se

i Sverige, lett till mer träffsäkra metoder, som mer selektivt kan diagnostisera potentiellt allvarlig prostatacancer. Ett av de viktigaste framstegen är magnetkameraundersökning (MR) av prostata som ett första steg för män med högt PSA-värde [2-4]. Hos omkring hälften påvisar MR enbart en godartad prostataförstoring, vilket innebär att mannen inte behöver genomgå vävnadsprovtagning. Om en misstänkt tumör syns på MR kan vävnadsprovtagningen göras på denna. MR och riktad vävnadsprovtagning minskar överdiagnostiken och ökar sannolikheten att diagnostisera potentiellt allvarlig cancer [5]. Det nationella vårdprogrammet angav MR före vävnadsprovtagning som ett alternativ 2019 och som en rekommendation 2020. Trots pandemin infördes MR därefter snabbt i Sverige (Figur 1).

Ett annat viktigt framsteg är nya blodprov som kan identifiera män med ett måttligt högt PSA-värde, men en tillräckligt låg risk för potentiellt allvarlig prostatacancer för att inte behöva genomgå MR eller vävnadsprovtagning. Nyttan med blodproven ökar om de kombineras med klinisk information. Det svenska Stockholm 3-testet är ett exempel på detta [6]. I motsats till MR har de nya blodproven ännu inte fått något stort genomslag i Europa. Det svenska vårdprogrammet rekommenderar dem inte för klinisk rutin-sjukvård.

I detta nummer av Läkartidningen redovisar Harald Söderbeck och medarbetare vid Capio S:t Görans sjukhus sina erfarenheter av en strukturerad modell för prostatacancerdiagnostik, som omfattar PSA-prov, Stockholm 3-test, MR och riktade vävnadsprov. De tar vävnadsproven via mellangården för att minska infektionsrisken och använder bildfusionsteknik som förenar MR-bilden med ultraljudsbilden, vilket i sin tur vägleder vävnadsprovtagningen. Modellen är ett organisatoriskt föredöme och inlemmar de nya diagnostiska metoderna i ett väl strukturerat flö-

de. De redovisade resultaten visar att modellen är kostnadseffektiv och ger goda diagnostiska resultat.

Kliniskt betydelsefull prostatacancer

En svaghet i all utvärdering av nya diagnostiska metoder för prostatacancer är osäkerheten i begreppet »kliniskt betydelsefull prostatacancer«. I sammanställningen av de diagnostiska resultaten från Capio S:t Görans sjukhus kategoriseras, liksom i de flesta andra rapporter, all medelhögt differentierad prostatacancer (Gleason-summa 7) som kliniskt betydelsefull. Detta är inte obefogat, eftersom män med sådan cancer bör erbjudas kirurgi eller strålbehandling om de har en lång förväntad kvarvarande livstid, i motsats till män med graderingen Gleason-summa 6, den mest beskedliga typen av

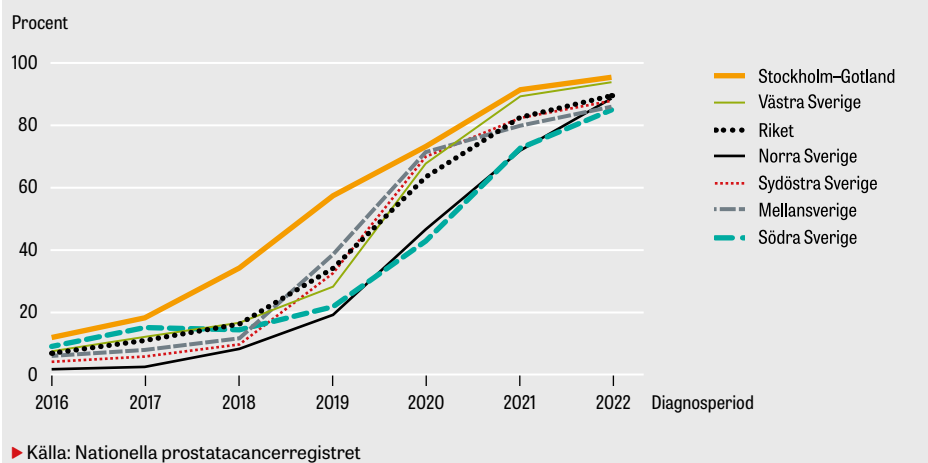
»Denna oorganiserade testning är ineffektiv och medför större risk för överdiagnostik än organiserad screening. Den är dessutom socioekonomiskt ojämlig.«

prostatacancer. Denna typ har nu avgränsats och omfattar enbart tumörer utan metastatisk potential [7]. Behandling för en prostatacancer med Gleason-summa 6 är därför sällan motiverad. Men prognosen utan botande behandling är mycket god även för många män med en liten organbegränsad prostatacancer med Gleason-summa 7. En stor andel av dessa män dör av andra orsaker innan de får symtom av sin prostatacancer. Att definiera all organbegränsad prostatacancer med Gleason-summa 6 och 7 som kliniskt betydelsefull prostatacancer är inte obefogat, eftersom män med sådan cancer bör erbjudas kirurgi eller strålbehandling om de har en lång förväntad kvarvarande livstid, i motsats till män med graderingen Gleason-summa 6, den mest beskedliga typen av

HUVUDBUDSKAP

- PSA-prov följt av systematiska vävnadsprov har lett till mycket överdiagnostik.
- Viktiga framsteg är kompletterande blodprov, magnetkameraundersökning och riktade vävnadsprov.
- Oorganiserad PSA-provtagning är ineffektiv och ojämlig.
- Om pågående screeningstudier ger positiva resultat kan ett nationellt screeningprogram bli aktuellt.

FIGUR 1. Andel män under 85 år med organbegränsad prostatacancer som genomgick magnetkameraundersökning av prostata före biopsi



son-summa 7 som kliniskt betydelsefull är i själva verket ett cirkelresonemang. Varför är den kliniskt betydelsefull? Svar: Därför att vi överväger behandling. Varför överväger ni behandling? Svar: För att den är kliniskt betydelsefull.

Att värdera prognosen för en man med prostatacancer graderad som Gleason-summa 7 är en av de stora utmaningarna i dagens sjukvård för prostatacancer. Hälften av de drygt 8 000 män som diagnostiserades med organbegränsad prostatacancer i Sverige år 2022 hade en cancer med Gleason-summa 7, enligt Nationella prostatacancerregistret. Dessa 4 000 fall omfattar ett mycket brett prognostiskt spann. Vi kan differentiera prognosen beroende på flera faktorer (tumörstorlek, mikroskopisk bild eller PSA-värde i förhållande till prostatavolym), men behöver mer direkta markörer för tumörbiologin för att med större säkerhet förutsäga prognosen på individnivå. Förhoppningsvis leder fortsatt forskning fram till att sådana markörer kan införas i sjukvården, men det torde dröja åtminstone 5 år.

Oorganiserad testning är ineffektiv

De flesta män som utreds enligt Capio S:t Görans modell har tagit ett PSA-prov på eget initiativ, inte på grund av klinisk misstanke. Detta är mycket vanligt, trots att Socialstyrelsen i likhet med nästan alla andra sjukvårdsmyndigheter avråder från screening för prostatacancer. Denna oorganiserade testning är ineffektiv och medför större risk för överdiagnostik än organiserad screening [8]. Den är dessutom socioekonomiskt ojämlig [9].

För att vara effektiv måste testning för prostatacancer genomföras inom ett or-

ganiserat screeningprogram [8]. Svensk forskning har visat att symtomfria män bör börja testa sig vid 50–55 års ålder och sedan fortsätta att testa sig med några års intervall för att påtagligt minska risken för att dö av prostatacancer [10]. Stora randomiserade studier visar att screening av män mellan 50 och 70 år med PSA-prov i kombination med systematiska vävnadsprov kan minska den cancerspecifika dödligheten minst lika mycket som screening med mammografi, men till priset av betydande överdiagnostik [11, 12].

Screening med moderna metoder

Vi har nu inte bara bättre diagnostiska metoder, vi har också lärt oss att bättre använda PSA-provet. Forskning har visat att män med ett PSA-värde under omkring 1 µg/l har så låg risk för spridd prostatacancer på 20 års sikt att de inte behöver lämna något nytt PSA-prov förrän om 6–8 år [16, 17]. Män över 65 år med PSA under 1 µg/l har så låg risk att dö av prostatacancer att de inte behöver testas igen [18]. Detta innebär att screeningintervallen kan anpassas till individens risk. En tredjedel av alla män behöver endast lämna 3–4 PSA-prov under hela screeningprogrammet.

Huruvida organiserad screening med moderna diagnostiska metoder kan minska överdiagnostiken med bevarad effekt på dödligheten utreds bland annat av forskare i Göteborg och Finland [3, 13, 14]. De kommer att ge oss bättre kunskaper om en optimal PSA-gräns för fortsatt utredning, värdet av kompletterande blodprov, utfall av modern diagnostik vid upprepad testning och hur ofta MR av prostata behöver upprepas hos män med ett kvarstående högt PSA-värde. Socialstyrelsen följer utvecklingen noga och är

beredd att åter utreda frågan när tiden är mogen [15].

EU rekommenderar utvärdering

Den utbredda, ineffektiva, oorganiserade PSA-testningen i kombination med de förbättrade diagnostiska metoderna har medfört att EU sedan i vintras rekommenderar sina medlemsländer att utvärdera organiserad screening [19]. I Sverige började vi redan år 2020 att utvärdera detta i regionala projekt. Först ut var Västra Götalandsregionen och Region Skåne [20]. I slutet av 2023 kommer minst 13 regioner att ha börjat erbjuda organiserad prostatacancer-testning till vissa åldersgrupper. Detta har i och med EU:s nya rekommendation fått stor uppmärksamhet i Europa. Många är intresserade av våra organisatoriska och diagnostiska erfarenheter.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att Sverige ligger i internationell framkant i forskningen om prostatacancerdiagnostik och hur de nya metoderna kan tillämpas för populationsbaserad screening. Målet, ett evidensbaserat screeningprogram för prostatacancer, kan skönjas vid horisonten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:23100

Läs mer!

Artikel sidan 892
och fullständig
referenslista på
Läkartidningen.se

REFERENSER

- Bergengren O, Westberg M, Holmberg L, et al. Variation in prostate-specific antigen testing rates and prostate cancer treatments and outcomes in a national 20-year cohort. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219444.
- 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.
- Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al; Göteborg-2 Trial Investigators. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med.* 2022;387:2126-37.
- Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1767-77.
- Xie J, Jin C, Liu M, et al. MRI/transrectal ultrasound fusion-guided targeted biopsy and transrectal ultrasound-guided systematic biopsy for diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:880336.
- 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.
- Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1346-52.
- Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015;68(3):354-60.
- Nordström T, Bratt O, Örtengren J, et al. A population-based study on the association between educational length, prostate-specific antigen testing and use of prostate biopsies. *Scand J Urol.* 2016;50(2):104-9.
- Carlsson SV, Arnsrud Godtman R, Pihl CG, et al. Young age on starting prostate-specific antigen testing is associated with a greater reduction in prostate cancer mortality: 24-year follow-up of the Göteborg Randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2022;83(2):103-9.
- Frånlund M, Månsson M, Arnsrud Godtman R, et al. Results from 22 years of follow-up in the Göteborg Randomized population-based prostate cancer screening trial. *J Urol.* 2022;208(2):292-300.
- 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.
- Auvinen A, Rannikko A, Taari K, et al. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen): study design and rationale. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(6):521-7.
- Kohestani K, Månsson M, Arnsrud Godtman R, et al. The Göteborg Prostate cancer screening 2 trial: a prospective, randomised, population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen testing followed by magnetic resonance imaging of the prostate. *Scand J Urol.* 2021;55(2):116-24.
- Trysell K. EU-kommissionen: Börja screena för prostatacancer och lungcancer. *Läkartidningen.* 19 okt 2022 [uppdaterat 26 okt 2022].
- Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ.* 2014;348:g2296.
- Sjöberg DD, Vickers AJ, Assel M, et al. Twenty-year risk of prostate cancer death by midlife prostate-specific antigen and a panel of four kallikrein markers in a large population-based cohort of healthy men. *Eur Urol.* 2018;73(6):941-8.
- Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ.* 2010;341:c4521.
- European Union Council. Council recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC. *Official Journal of the European Union.* 13 dec 2022. C 473/1.
- Alterbeck M, Järbur E, Thimansson E, et al. Designing and implementing a population-based organised prostate cancer testing programme. *Eur Urol Focus.* 2022;8(6):1568-74.