

**Hans Boman**, chefsöverläkare, med dr, urologkliniken [hans.boman@vgregion.se](mailto:hans.boman@vgregion.se)

**Hans Hedelin**, adjungerad professor, överläkare, urologkliniken och FoU-centrum; båda vid Kärnsjukhuset, Skövde

## Var femte man över 50 år som remitteras till urolog har cancer

### PSA viktigt för att remisserna ska kunna prioriteras rätt

II Män över 50 år utgör drygt hälften av dem som remitteras till en urologisk specialismottagning. Orsaken är den höga incidensen av blåstömningsproblem (LUTS, lower urinary tract symptoms) hos äldre män [1, 2]. Den vanligaste orsaken till detta är godartad prostataförstoring, men det finns fler, varav en är prostatacancer. Detta är väl känt bland allmänheten, och många av de män som kontaktar sjukvården på grund av LUTS gör det just av oro för prostatacancer [3].

Under de senaste åren har analys av prostataspecifikt antigen i serum (S-PSA) drastiskt förändrat diagnostiken av prostatacancer. Ett resultat av detta är, enligt cancerregistret, att hälften av all prostatacancer som nu diagnostiseras i Sverige är lokaliserad vid upptäckten. Allmän screening för prostatacancer med hjälp av S-PSA är en möjlighet som diskuteras mycket [4].

Den etablerade uppfattningen är att generell screening inte skall införas innan resultatet av pågående studier presenterats [4]. Många medelålders och äldre män, både med och utan blåstömningsproblem, är dock oroliga och önskar få S-PSA analyserat – en form av opportunt screening. Bestämning av S-PSA ingår också i den basala utredningen av LUTS hos män över 50 år [5], främst som ett redskap i prostatacancerdiagnostiken.

#### S-PSA inte relaterat bara till prostatacancer

Godartad prostataförstoring och urinvägsinfektion (UVI) ger också en förhöjning av S-PSA [6-10]. För att ta reda på om förhöjningen beror på prostatacancer krävs biopsier som tas ultraljudsstyrt i form av transrektala mellannålsbiopsier. En S-PSA-stegring som induceras av godartad prostataförstoring är inte så uttalad som den en prostatacancer ger.

Ett sätt att förbättra diagnostiken är att beräkna S-PSA-densiteten, dvs S-PSA delat med prostatavolymen. Hög densitet ökar sannolikheten för prostatacancer, medan låg densitet talar mot malignitet [8, 11]. S-PSA är också ålderskorrelerat, vilket påverkar gränsvärdet för när biopsier rekommenderas [8, 12].

#### Studie av S-PSA i klinisk praxis

Det finns en rad olika S-PSA-studier designade för att ge svar på specifika frågeställningar [7, 13-15]. Sammanställningar av hur S-PSA används i klinisk praxis i en mer oselektad grupp patienter i rutinsjukvården saknas däremot.

För att få en bild av hur S-PSA-diagnostiken nu fungerar i svensk sjukvård har vi gått igenom de män över 50 år som remitterades till urologkliniken vid Kärnsjukhuset i Skövde un-

#### Sammanfattat



Hos var femte man över 50 år som remitterades till urologmottagning diagnostiserades cancer, oftast prostatacancer.

Inget av symtomen som angivits i remissen korrelerade med om en prostatacancer upptäckts eller inte.

Kvoten S-PSA och prostatavolym (PSA-densitet) hade inte ett bättre prediktivt värde avseende prostatacancer än S-PSA.

S-PSA >3,0 µg/l som gräns för biopsi eller inte hade ett negativt prediktivt värde på 99,5 procent med en marginell minskning av specificiteten jämfört med 4,0 µg/l.

der ett år. Syftet med studien var att hos män över 50 år som remitterats till en urologisk specialismottagning kartlägga

- incidensen av prostatacancer
- vilka symtom (angivna i remissen) som korrelerar till diagnosen prostatacancer
- incidensen av prostatacancer i olika S-PSA-intervall
- beräkna positivt och negativt prediktivt värde för S-PSA hos män över 50 år på en urologmottagning
- relationen mellan S-PSA-densitet (S-PSA/prostatavolym) och prostatacancer.

Alla remisser (ej akuta) till urologkliniken under år 2000 på män över 50 år registrerades, liksom skälet till varför remissen avsånts.

Efter två år granskades patientens journal. Vid genomgången registrerades det huvudsakliga eller de två viktigaste skälen till att remissen skickades. Detta innebär att antingen ett eller två symtom eller ett avvikande laboratorievärde eller röntgenfynd registrerades.

På kliniken tjänstgjorde under det aktuella året fyra urologer med specialistkompetens.

Utredningen följde de rutiner som anges i regionens vårdprogram, i vilket bl a anges att S-PSA ingår i utredningen av

LUTS hos män äldre än 50 år. S-PSA analyserades med Auto Delfia.

## Remitterande instans – oftast primärvården

Under 2000 registrerades 717 remisser avseende män över 50 år. De (n=143) som redan var utredda och som inremitterades för en specifik åtgärd, eller remisser som vidarebefordrats till andra sjukhus/kliniker, ingick inte bland de 717. Av de 717 männen hade 33 (5 procent) en redan känd prostatacancer (15 diagnostiserade av inremitterande läkare). 56 (8 procent) ansågs inte behöva ytterligare utredning eller behandling utöver vad inremitterande läkare föranstaltat, och dessa patienter fick enbart brevsvaret och exkluderas från studien. Så många som 37 patienter (5 procent) av de 684 kom inte till mottagningen trots förnyad kallelse.

För de återstående 591 männen kom 70 procent av remisserna från distriktsläkare, 21 procent från andra kliniker på sjukhuset, 6 procent från privatläkare eller företagshälsovård. Övriga kom från specialist på annat sjukhus eller på egen remiss. Detta är i överensstämmelse med andra studier, som visar att även om de flesta remisser kommer från allmänläkare är en stor andel sjukhusinterna [16]. Ofta är patienterna då ofullständigt utredda avseende det de remitteras för.

## S-PSA-analys bara i varannan remiss

För 283 (48 procent) av de 591 patienterna fanns resultatet av en S-PSA-analys i remissen. Hos dem med LUTS (n=209) hade 71 procent S-PSA i remissen, och hos dem med bara urinretention angiven i remissen (n=33) var siffran 48 procent. Det borde ha varit närmare 100 procent med tanke på att det rör sig om män över 50 år. För övriga diagnoser var S-PSA analyserat i än lägre grad: vid UVI (n=38) i 45 procent av fallen, vid inkontinens (n=22) i 41 procent och vid enbart trängningsbesvär (n=22) i 48 procent. Av dem som remitterats på grund av makroskopisk eller mikroskopisk hematuri (n=82) hade 37 procent fått S-PSA analyserat via inremitterande läkare.

S-PSA analyserades på ytterligare 175 patienter på urologmottagningen, vilket innebar att för 458 patienter (77 procent) fanns en S-PSA-analys i samband med besöket på urologmottagningen. Medianvärdet för S-PSA hos alla de 458 patienter där analysen genomfördes var 3,9 µg/l. Medelvärde 31,6 µg/l visade stor variation: från 0,1 till 5 000 µg/l. Liksom i andra studier förelåg en tydlig och positiv korrelation mellan S-PSA och ålder (Tabell I).

## Hos var femte upptäcktes cancer

Hos 114 (19 procent) av de 591 männen påvisades utredningen på urologmottagningen en malign tumör. Av de 114 hade 90 (15 procent) prostatacancer, 15 (3 procent) blåscancer, sex (1 procent) njurcancer, två njurbäckencancer och en testikelcancer. En av patienterna hade både prostatacancer och blåscancer. Följaktligen diagnostiserades cancer hos nästan var femte av de män över 50 år som remitterats till urolog. Bland de 283 patienterna som hade S-PSA i remissen hittades 63 fall av prostatacancer. Endast två av dessa hade ett S-PSA under 4,0 µg/l. Genom att urologen tog ytterligare 175 S-PSA-prov hittades ytterligare 27 fall av prostatacancer.

Hos 90 män där prostatacancer upptäcktes hade bara 6 (7 procent) ett S-PSA ≤4,0 µg/l, de övriga 84 hade ett S-PSA >4,0. I intervallen 4,1–9,9, 10–20 och >21 µg/l var frekvensen cancer 24 procent, 45 procent respektive 80 procent (Tabell II). För S-PSA-intervallen 4,1–9,9, 10–20 och >20 µg/l fanns vävnadsmaterial för analys från transuretral prostataresektion (TURP) eller biopsi i 18 procent, 62 procent, 76 procent respektive 93 procent av fallen.

Bland männen som inremitterats för LUTS, inklusive

**Tabell I.** Åldersfördelningen och medianserum-PSA bland 591 män över 50 år som under ett år remitterats till en urologmottagning.

Ålder, år	Andel, procent	S-PSA, µg/l
50–60	24	1,7
61–70	33	2,3
71–80	27	3,7
81–	16	3,7

**Tabell II.** Frekvensen prostatacancer i olika S-PSA-intervall.

S-PSA-intervall, µg/l	Prostatacancer, procent
<4	7
4–9,9	24
10–20	45
>20	80

**Tabell III.** Resultat av univariat logistisk regressionsanalys.

Symtom	P-värde
PSA-stegring	<0,001
Asymtomatisk utan angivna symtom	0,001
Hematuri	0,008
Blåstömningsbesvär (LUTS)	0,112
Inkontinens	0,529
Urinretention	0,365
Smärtor	0,533

urinretention, eller för hematuri påvisades prostatacancer hos 15 respektive 5 procent. Av dem som inremitterades för enbart S-PSA-stegring, utan något samtidigt symtom eller annat patologiskt fynd angivet i remissen, hade 54 procent prostatacancer. Bland männen i denna studie var det alltså en tre gånger större risk för prostatacancer vid en S-PSA-stegring utan samtidigt symtom angivna i remissen än vid samtidigt LUTS-besvär. Detta är i och för sig inte överraskande. Det visar att det finns flera tillstånd, speciellt godartad prostataförstoring, som ger både LUTS och S-PSA-stegring. Lokaliserad prostatacancer ger sällan symtom, däremot förhöjning av S-PSA.

## Sambandet mellan symtom och prostatacancer

Logistisk regressionsanalys visade att inget symtom, angivet i remissen, var signifikant positivt relaterat till att prostatacancer diagnostiserades om man inkluderade S-PSA i analysen (Tabell III). Hematuri var negativt korrelerad till prostatacancer – man hittade signifikant färre prostatacancerfall bland patienter remitterade på grund av hematuri. Hematuri är inte heller ett tidigt symtom vid prostatacancer – det är först när en prostatacancer är lokalt avancerad som hematuri uppstår.

## Där borde S-PSA ha analyserats

Hos 133 patienter hade S-PSA inte analyserats, varken via inremitterande läkare eller på urologmottagningen. Av dessa patienter var 94 remitterade för endera oklara smärtillstånd (n=25), resistens i skrotum (n=25), penisdeviation, erektil dysfunktion, röntgenfynd, fimos eller andra ytliga penila förändringar. Samtliga är tillstånd där det inte finns indikation för att bestämma S-PSA.

Bland de 133 ingick också elva patienter med LUTS (sju <70 år), tolv med urinretention (fem <70 år) och 16 inremitterades för hematuriutredning (tio <70 år). Hos dessa 39 patienter borde S-PSA ha analyserats, då de hade symtom från

urinvägarna som skulle kunna vara prostatacancerrelaterade. Hos ingen av dem har, enligt tillgängliga journalanteckningar, prostatacancer senare diagnostiserats.

## S-PSA har högt positivt prediktivt värde i klinisk praxis

Bland de 368 patienter hos vilka S-PSA analyserats och som inte hade prostatacancer befanns 233 ha S-PSA  $\leq 4$   $\mu\text{g/l}$  och 135 S-PSA  $> 4$   $\mu\text{g/l}$ . Med 4,0 som gränsvärde för S-PSA för biopsi/ ej biopsi blev det positiva prediktiva värdet 38 procent och det negativa prediktiva värdet 98 procent. Beräkningen av sensitivitet och specificitet påverkas av att alla patienter inte är biopsierade; med den reservationen beräknas sensitiviteten och specificiteten till 93 respektive 63 procent.

Om gränsvärdet för S-PSA sätts till 3,0 blir det positiva prediktiva värdet 35 procent, det negativa prediktiva värdet 99,5 procent, sensitiviteten 99 procent och specificiteten 55 procent. Detta talar för att gränsvärdet för S-PSA kan sänkas till 3,0 utan att det positiva prediktiva värdet ändras mer än mycket marginellt.

Av de 458 patienter där S-PSA analyserats hade 219 (48 procent) S-PSA  $> 4$   $\mu\text{g/l}$  och 255 (57 procent) S-PSA  $> 3$   $\mu\text{g/l}$ . För att få ett negativt prediktivt värde på 99,5 procent behöver 8 procent fler av dem med analyserat S-PSA biopsieras. I denna studie blir det ytterligare 36 patienter som hamnar över gränsvärdet, men av dessa är det bara 13 som är under 70 år. Upp till 20 procent av nyupptäckta prostatacancerfall brukar ligga i PSA-intervallet 2,6–4  $\mu\text{g/l}$  [17–19], och i denna studie fann vi fem (5,5 procent) prostatacancerfall i detta intervall.

## S-PSA och prostatavolym

Hos 220 av de 591 patienterna hade både S-PSA och prostatavolym bestämts, och bland dem diagnostiserades 66 fall av prostatacancer. Bara fyra av de 66 (6 procent) hade ett PSAD (S-PSA/prostatavolym) under 0,1.

Andra studier [8, 19] har visat att vid PSAD  $< 0,1$  har 10–20 procent prostatacancer vid biopsi. I denna studie gav PSAD, med ett gränsvärde för biopsi på 0,1, ett positivt prediktivt värde på 49 procent och ett negativt prediktivt värde på 95 procent. Om man ser bara på de patienter som hade ett S-PSA mellan 3 och 10  $\mu\text{g/l}$  ( $n=109$ ) sjunker det positiva prediktiva värdet och det negativa prediktiva värdet till 35 procent respektive 90 procent. I S-PSA-intervallet 3–10  $\mu\text{g/l}$  förefaller PSAD inte vara ett bättre instrument än S-PSA (i klinisk rutin). Möjligen kan man ha nytta av PSAD hos äldre patienter med måttlig LUTS, benign palpationsfynd och normalt ultraljud, där man skulle kunna avstå från biopsi med stöd av PSAD.

## En tredjedel fick kurativ behandling

Av de patienter där prostatacancer diagnostiserades fick 31 (35 procent) kurativt syftande behandling (strålbehandling eller radikaloperation). Av de övriga fick 21 procent ingen omedelbar behandling och 45 procent hormonbehandling. Av de icke-palpabla tumörerna (T1C) som upptäcktes på grund av S-PSA-förhöjning behandlades två tredjedelar kurativt. Av prostatacancerfallen upptäcktes 9 procent i samband med transuretral prostataresektion, och hela 38 procent upptäcktes genom endast stegrat PSA-värde. Av de resterande tumörerna som kunde palperas bedömdes hälften som lokaliserade inom prostatan och resten som lokalt avancerade.

Det är sammanfattningsvis en stor andel av tumörerna som upptäckts när det fortfarande finns goda utsikter för framgångsrik kurativ behandling.

## Konklusion

Hos var femte man över 50 år som söker på en urologmottagning diagnostiserats cancer; de flesta har prostatacancer. S-

PSA-stegring utan symtom angivet i remissen innebär ökad risk för prostatacancer. Inget symtom angivet i remissen var positivt korrelerat med prostatacancer. S-PSA är den enskilt viktigaste uppgiften i remissen för att kunna prioritera remisserna, och uppgiften bör ingå vid symtom från urinvägarna.

Genom att sänka gränsvärdet för S-PSA till 3 från 4  $\mu\text{g/l}$  hittades fler prostatacancer, och det positiva prediktiva värdet minskade från 38 till 35 procent. Vi rekommenderar att gränsvärdet för S-PSA sänks till 3  $\mu\text{g/l}$  för män under 65 år.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. »Prostate-related« symptoms in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationship among symptoms. *Br J Urol* 1994;74:542-50.
- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hyper trophy in the community. *Lancet* 1991;338:469-71.
- Stattin P, Johansson R, Damber JE, Helström M, Hugosson J, Lundgren R, et al. Non-systematic screening for prostate cancer in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:461-5.
- Damber JE. Allmän screening för prostatacancer dröjer. Det vetenskapliga underlaget ännu otillräckligt, bättre markörer behövs. *Läkartidningen* 2003;100:2916-21.
- Pilebro B, Johansson R, Damber L, Damber JE, Stattin P. Population-based study of prostate-specific antigen testing and prostate cancer detection. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:210-2.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahman FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Examination of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
- Bretton PR, Evans WP, Borden JD, Castellanos RD. The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma. *Cancer* 1994;74:2991-5.
- Gustafsson O, Mansour E, Norming U, Carlsson A, Törnblom M, Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:373-7.
- Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50–66 years. *Eur Urol* 2001;39:655-61.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:977-4.
- Catalona WJ, Richie JP, de Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2031-6.
- Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-4.
- Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Norlén L. Influence of benign prostatic hyperplasia, testosterone and age on serum levels of prostate specific antigen. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:379-84.
- Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer* 1991;9:2060-3.
- Vleeming R, de Craen AJ, de Reijke TM, van Andel G, Kurth KH. Does prostate-specific antigen density alter decision making on biopsy? *Eur Urol* 1996;29:10-4.
- Hedelin H, Boman H, Holmäng S. När är det meningsfullt att utreda hematuri? *Läkartidningen* 2001;98:5498-503.
- Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000;55:791-5.
- Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng/ml. *J Urol* 1993;149:507-9.
- Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56:255-60.



=artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

In 20% of the men 50 years of age and older referred to a urological specialist clinic, a cancer, mostly a prostate cancer, was diagnosed. No symptom mentioned in the referral form was correlated to the diagnosis of a cancer. S-PSA density did not have a better predictive value than S-PSA alone. S-PSA 3.0  $\mu\text{g/L}$  as a borderline for prostate biopsy or not had a 99.5% negative predictive value and only a slightly lower specificity than 4.0  $\mu\text{g/L}$ . In clinical practice, for patients where curative treatment is feasible, S-PSA 3.0  $\mu\text{g/L}$  appears to be a more appropriate borderline for prostate biopsy than 4  $\mu\text{g/L}$ .

Hans Boman, Hans Hedelin

Correspondence: Hans Boman, Urologkliniken, Kärn sjukhuset, SE-541 85 Skövde, Sweden [hans.boman@vregion.se](mailto:hans.boman@vregion.se)