

# PSA-testet håller inte för screening

Bra – men inte tillräckligt bra



**BENNY HOLMSTRÖM**, överläkare, verksamhetsområde kirurgi, Gävle sjukhus; doktorand, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, urologi och andrologi, Umeå universitet [benny.holmstrom@lg.se](mailto:benny.holmstrom@lg.se)

**MATTIAS JOHANSSON**, post doc, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Frankrike

**OLA BRATT**, docent, överläkare, enhet urologi, Helsingborgs lasarett

**PÅR STATTIN**, professor, överläkare, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, urologi och andrologi, Umeå universitet

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Vad kan vi göra åt det? Med hjälp av PSA-test, dvs mätning av serumnivån av prostataspecifikt antigen (PSA) och prostatabiopsier kan prostatacancer upptäckas i ett tidigt och botbart skede.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på nio år i European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC) var dödligheten i prostatacancer 20 procent lägre bland de män som inbjudits till regelbunden PSA-testning än i kontrollgruppen [1], och bland de män som verkligen PSA-testades var dödligheten 31 procent lägre [2]. Den absoluta skillnaden var 0,07 procent mellan grupperna, och 1 064 män behövde screenas och 48 fler män diagnostiseras med prostatacancer för att rädda 1 man från att dö av prostatacancer [1].

I en amerikansk screeningstudie (Prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial) fann man efter sju års uppföljning ingen effekt på dödligheten [3]. I PLCO-studien hade 44 procent av kontrollgruppen PSA-testats före studien, vilket betyder att studien jämförde mycket screening med lite mindre screening. Ska man tolka dessa resultat som att det är dags att införa screening för prostatacancer i Sverige?

## Förutsättningar för screening

Innan screening införs måste en rad krav vara uppfyllda. Sjukdomen måste kunna detekteras i ett botbart stadium, och det måste finnas effektiv behandling. PSA-testning leder till diagnos av prostatacancer i ett tidigare och ofta botbart stadium, men till priset av överdiagnostik [1, 4]. Två nordiska randomiserade studier har visat att såväl kirurgisk behandling som strålbehandling minskar dödligheten vid icke-metastaserad prostatacancer [5, 6]. Vidare måste sjukvården ha resurser för att ta hand om alla med avvikande testresultat och diagnostiserad sjukdom. När det gäller PSA-testning för prostatacancer är resurserna ansträngda redan med dagens osystematiska testning.

»Andelen män som får negativa effekter av PSA-testning överstiger dock vida den andel som får glädje av testet.«

Ytterligare krav som ska vara uppfyllda är att det använda screeningtestet är tillräckligt känsligt för att upptäcka en stor andel cancerfall samtidigt som testet inte är falskt positivt för ofta, dvs ger utslag hos individer utan cancer.

För att ett test ska vara tillräckligt bra för screening för en sjukdom med låg prevalens som prostatacancer har det framförts att specificiteten bör vara minst 95 procent och sensitiviteten minst 50 procent [7, 8]. Uppfyller PSA-testet dessa krav?

## Sannolikhetskvot – bra metod utvärdera screeningstest

Ett tests prediktiva egenskaper beskrivs med sensitivitet och specificitet. Sensitiviteten anger andelen med sjukdomen som får ett positivt testresultat, medan specificiteten anger andelen av de friska som får ett normalt resultat. Med hjälp av sensitivitet och specificitet kan sannolikhetskvoten (likelihood ratio) beräknas. Sannolikhetskvoten uttrycker hur mycket ett positivt och negativt testresultat ökar respektive minskar sannolikheten för att en individ har sjukdomen jämfört med före testningen [9].

Sannolikhetskvoten har föreslagits som verktyg för att utvärdera nyttan av ett screeningstest, eftersom den inte påverkas av sjukdomens prevalens [9]. Om sannolikhetskvoten för ett positivt testresultat är över 10 och kvoten för ett negativt resultat under 0,1 anses testet vara väl lämpat för screening [10].

Genom att mäta PSA-nivån i frysta blodprov från 540 män i Västerbottens interventionsprojekt, vilka flera år efter det att blodprovet togs diagnostiserats med prostatacancer, och jämföra det med PSA-nivåerna hos 1 034 friska kontroller beräknades sensitivitet och specificitet för att PSA indikerade prostatacancer [11]. Under uppföljningen var PSA-värdena okända och påverkade därför inte sannolikheten för fallen och kontrollerna att diagnostiseras med prostatacancer.

Ingen brytpunkt för PSA uppnådde de önskvärda positiva och negativa sannolikhetskvoterna 10 respektive 0,1. Med brytpunkten 4,0 ng/ml för PSA var positiv kvot 5,5 och negativ kvot 0,6 (Tabell I). Vid PSA under 1,0 ng/ml var risken mycket liten (1,2 procent) för en framtida aggressiv prostatacancer, medan högre PSA-nivåer innebar en successivt ökande risk för prostatacancer [11].

Resultaten överensstämmer med andra studier med liknande design, i vilka man rapporterat sensitivitet mellan 35

## ■ sammanfattat

**Prostatacancer** är den vanligaste cancersjukdomen och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige.

**Screening** för prostataspecifikt antigen (PSA) minskade dödligheten i prostatacancer med 20 procent i en stor randomiserad studie.

**En utvärdering** av PSA-test med sannolikhetskvot (likeli-

hood ratio) visade att det inte uppfyller kriterierna för ett screeningstest.

**Män ska ha** information om PSA-testets för- och nackdelar innan testet utförs.

**En broschyr** med sådan information finns tillgänglig på <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2007/2007-114-90>.

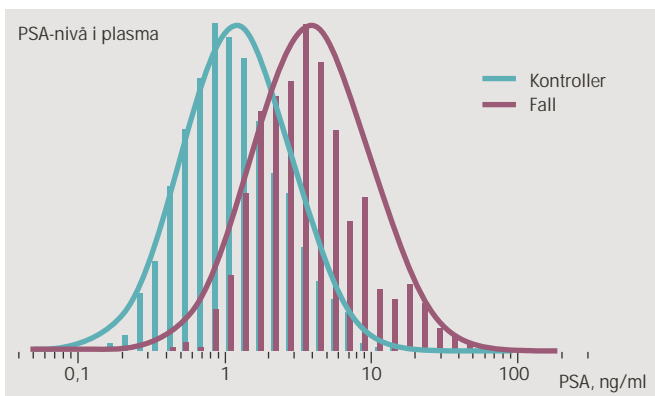


**TABELL I.** Sannolikhetskvoter samt specificitet och sensitivitet vid olika brytpunkter för prostataspecifikt antigen (PSA); resultat från en svensk fall-kontrollstudie [11].

PSA-gräns, ng/ml	Positiv sannolikhetskvot <sup>1</sup>	Negativ sannolikhetskvot <sup>2</sup>	Specificitet	Sensitivitet
1	1,73	0,08	0,44	0,96
3	4,51	0,47	0,87	0,59
4	5,45	0,61	0,92	0,44
5	6,35	0,70	0,95	0,33
10	12,34	0,88	0,99	0,13

<sup>1</sup> Positiv sannolikhetskvot = sensitiviteten/(1 – specificiteten).

<sup>2</sup> Negativ sannolikhetskvot = (1 – sensitiviteten)/specificiteten.



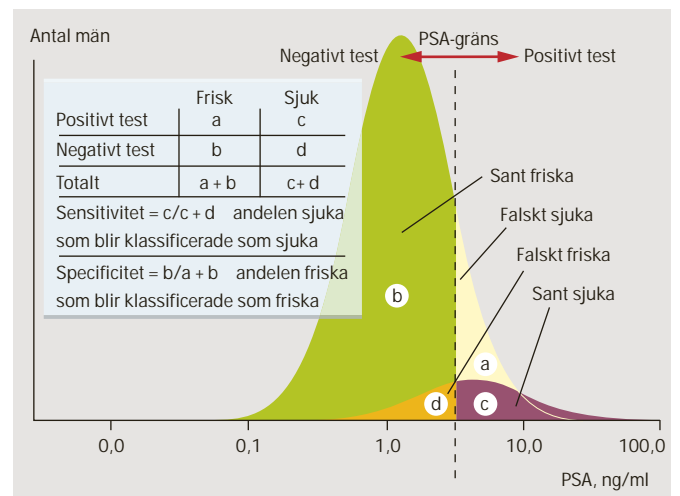
**Figur 1.** Distributionen av plasmanivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) hos fall och kontroller. Histogrammen visar den observerade distributionen av de logaritmiserade PSA-nivåerna hos fall och kontroller [11].

procent och 57 procent och specificitet mellan 91 procent och 97 procent för brytpunkten 4,0 ng/ml [12-15].

Orsaken till att PSA-testet inte uppfyller kriterierna för ett screeningtest är att fördelningen av PSA bland män som senare diagnostiseras med prostatacancer och bland friska män till stor del är överlappande (Figur 1) [11]. Om man extrapolerar dessa data till hela befolkningen och antar en prevalens för prostatacancer på 10 procent, blir det tydligt att nästan oavsett vilken gräns för PSA man väljer så kommer många män som får positivt testvärde inte att diagnostiseras med prostatacancer (Figur 2). Med andra ord kommer en stor andel friska män att genomgå onödiga undersökningar. Om brytpunkten läggs så högt att majoriteten av dem som har PSA-värden över denna har cancer, kommer alltför många av de diagnostiserade cancerarna att redan vara obotliga.

Cirka 10 procent av medelålders män har PSA-nivåer över 3,0 ng/ml, och knappt en fjärdedel av dessa män har en prostatacancer vid mellannålsbiopsi av prostata [16, 17]. I ERSPC fann man att regelbunden PSA-testning och behandling av tidigt upptäckt prostatacancer ledde till lägre dödlighet i prostatacancer, men till priset av överdiagnostik och överbehandling [1].

För närvarande är kunskaperna otillräckliga om ekonomiska och psykologiska aspekter av PSA-baserad screening och hur den påverkar livskvaliteten i befolkningen [18]. De gynnsamma effekterna av screening överskattas ofta av både allmänhet och läkare [19]. Socialstyrelsens riktlinjer innebär att män som överväger att PSA-testa sig som en riktad hälsokontroll ska informeras om för- och nackdelar innan de testas [20]. Mannen själv måste tillsammans med sin läkare ta ställning till om den något minskade risken för död i prostatacancer väger tyngre för honom än riskerna att behöva genomgå



**Figur 2.** Normalfördelningskurvorna för värden av prostataspecifikt antigen (PSA) i populationen illustrerar hur olika brytpunkter för PSA påverkar testets sensitivitet och specificitet.

upprepade kompletterande undersökningar samt att få en cancerdiagnos och eventuellt även behandling med efterföljande biverkningar för ett tillstånd som annars med stor sannolikhet inte hade diagnostiserats [21].

### Slutsatser

PSA-testning leder till upptäckt och behandling av prostatacancer och leder till minskad dödlighet i sjukdomen. Andelen män som får negativa effekter av PSA-testning överstiger dock vida den andel som får glädje av testet. Svenska män ska ha tillgång till tydlig och lättförståelig information om PSA-testets för- och nackdelar så att ställningstagandet till testning underlättas. Det finns ett stort behov av bättre prognostiska markörer som komplement till PSA-testet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Random-

- ised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009;56:584-91.
3. Andriole G, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.
  4. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: Importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):374-83.
  5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.
  6. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:301-8.
  7. Lilienfeld AM. Some limitations and problems of screening for cancer. *Cancer*. 1974;33(6):1720-4.
  8. Baker SG. Identifying combinations of cancer markers for further study as triggers of early intervention. *Biometrics*. 2000;56(4):1082-7.
  9. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*. 2004;329(7458):168-9.
  10. Jaeschke R, Guyatt G, Lijmer J. Diagnostic tests. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press; 2002. p. 121-40.
  11. Holmström B, Johansson M, Bergh A, Stenman UH, Hallmans G, Stattin P. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ*. 2009;339:b3537.
  12. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet*. 1994;344(8937):1594-8.
  14. Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. *J Urol*. 2001;166(6):2189-91.
  15. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol*. 2002;167(6):2427-34.
  16. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanches A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer*. 2002;97(2):237-44.
  17. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Loding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer*. 2004;100(7):1397-405.
  18. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, Adami HO. Screening for prostate cancer remains controversial. *BMJ*. 2009;339:b3601.
  19. Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(17):1216-20.
  20. Om PSA-prov för att upptäcka tidig prostatacancer. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2007/2007-114-90>
  21. Bratt O, Damber JE, Kärvinge C, Malm T, Hensjö LO, Hyttsten H. Socialstyrelsens riktlinjer för prostatacancersjukvården. Hälsokontroll med PSA-test – bara för väl-informerade män. *Läkartidningen*. 2008;105(8):524-8.