

Prostata-specifikt antigen – den viktigaste cancermarkören

Diagnostik och uppföljning av prostatacancer har förändrats markant



OLA BRATT, docent, överläkare, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
ola.bratt@skane.se
THOMAS BJÖRK, docent, special-

listläkare, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
thomas.bjork@skane.se

Prostata-specifikt antigen (PSA) är den idag i särklass mest betydelsefulla av alla kemiska markörer för cancer. Användandet av PSA som rutinblodprov för diagnostik och uppföljning av prostatacancer har de senaste dryga 15 åren inneburit omvälvande förändringar för stora patientgrupper, för delar av den friska befolkningen och för sjukvården.

Denna artikel ger en översikt av patofysiologin för PSA som markör för prostatacancer och för dess kliniska användning i olika situationer.

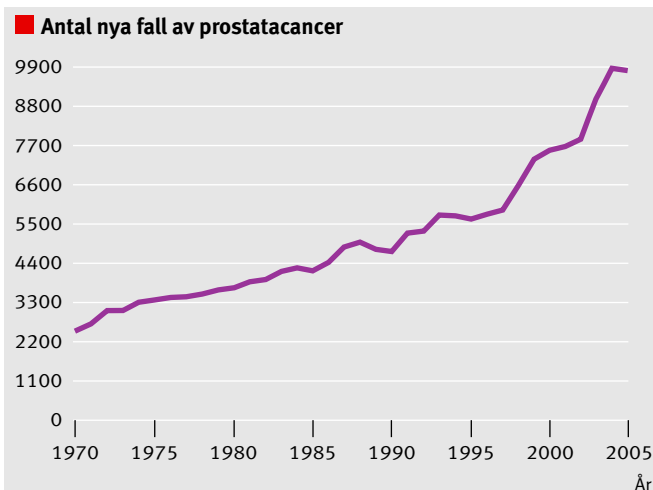
Unik incidensökning

Incidensökningen av prostatacancer i Sverige har de senaste 10 åren varit fullkomligt unik för att vara en cancersjukdom. Antalet nydiagnostiserade fall ökade från drygt 2 000 år 1970 till 10 000 år 2005 [1] (Figur 1). En bidragande orsak är att antalet äldre män i befolkningen ökat, men det är inget tvivel om att den kraftiga ökningen framför allt beror på att blodprovet prostata-specifikt antigen (PSA) har använts alltmer. Förutom vid utredning av vattenkastningsbesvär och andra symtom och fynd som skulle kunna ha orsakats av prostatacancer, används PSA-testning ofta som ren hälsokontroll.

Något som komplicerar diagnostik av prostatacancer är att mikroskopisk, »latent«, prostatacancer är så utbredd från medelåldern och uppåt [2]. Endast en minoritet av män i 60- till 70-årsåldern med mikroskopiska cancerhärdar i prostatakörteln utvecklar symtomgivande prostatacancer under sin livstid. Man kan likna aktivitetsnivån för diagnostik av tidig prostatacancer i befolkningen vid reglering av dammluckor: en ökning leder till att vattnet i dammen (latent prostatacancer) dräneras och fyller flodfåran (sjukvården) till brädden.

Samtidigt är prostatacancer den cancersjukdom som orsakar flest dödsfall bland svenska män. Skelettmetastaserad prostatacancer orsakar omkring 2 500 dödsfall årligen i Sverige, en tjugondel av dödsfallen bland män, ofta efter stort lidande. När sjukdomen väl ger symtom är den sällan botbar. En förutsättning för att dödligheten i prostatacancer ska kunna minskas påtagligt är därför att vi kan sätta in behandling innan symtom utvecklats.

PSA-testning av symtomfria män och systematiska vävnadsprov från prostatakörteln hos dem med PSA-värden över åtgärdsgränsen är den idag enda kliniskt väldokumenterade metoden för att upptäcka botbar prostatacancer. Att detta är en vanlig åtgärd i Sverige idag är ett faktum: nära 4 000 män diagnostiserades år 2005 med prostatacancer trots benigt palpationsfynd [3]. Man har beräknat att cancerdiagnosen tidigare läggs i genomsnitt 5 till 13 år vid regelbunden PSA-testning [4]. Utan tvivel skulle många män med »PSA-upptäckt« prostata-



Figur 1. Antal nya fall av prostatacancer i Sverige 1970 till 2005. Källa: Cancerregistret.

cancer hinna avlida av andra orsaker innan deras prostatacancer utvecklas till verklig sjukdom.

I detta tidiga och symtomfria skede kan vi i dagsläget inte säkert skilja ut de patienter vars prostatatumörer i ett längre perspektiv kan komma att ge upphov till allvarlig sjukdom för att specifikt erbjuda dem botande behandling. Att aktivt leta efter tidig och botbar prostatacancer leder därför till en betydande överdiagnostik och överbehandling. Detta sjukdomens janusansikte, med hög förekomst av harmlösa cancerhärdar å ena sidan och hög dödlighet i metastaserad sjukdom å den andra, präglar prostatacancer vården idag.

PSA – ett enzym i sädesvätskan

PSA är ett enzym i sädesvätska som produceras av normala

SAMMANFATTAT

Vid de nivåer av PSA (prostata-specifikt antigen) där en botbar prostatacancer eventuellt skulle kunna diagnostiseras är godartad prostataförstoring vanligare än cancer.

Urinvägsinfektioner ger ofta en påtaglig och långvarig ökning av PSA.

Vid undersökningsfynd eller symtom som inger misstanke om prostatacancer ska PSA alltid analyseras.

Screening med PSA för tidig diagnostik av prostatacancer

utvärderas i stora, randomiserade studier. I väntan på resultat från dessa kan varken allmän screening eller PSA-testning vid hälsokontroll rekommenderas.

Enligt Socialstyrelsen ska män som önskar hälsokontroll med PSA erbjudas skriftlig och muntlig information samt individuell värdering av möjlig nytta och risk. En broschyr för detta ändamål kommer att distribueras under hösten 2007.

TABELL I. Ungefärlig andel män med fynd av prostatacancer vid systematiska vävnadsprov från prostatakörteln vid olika nivåer av PSA i serum. En syntes av flera studier [6-9].

S-PSA, µg/l	Andel med cancer vid prostatabiopsier, procent
0-1	5
1-2	10
2-3	15
3-4	25
4-10	30
10-20	60
20-30	75
30-50	90
>50	99

prostataceller och utsöndras till körtelrören. I samband med ejakulation löser PSA upp den gel som omsluter spermerna. PSA behövs således för fortplantningen. Koncentrationen av PSA i sädesvätska räknas i gram per liter. Det sker normalt ett läckage av PSA från körtelrören till blodbanan (Figur 2) med en koncentrationsgradient på i storleksordningen 1 000 000 till 1, vilket ger PSA-värden i serum omkring 1 µg/l.

Analys av PSA i serum för diagnostik av prostatacancer infördes i USA i slutet av 1980-talet och i Sverige i början av 1990-talet. Många olika analysmetoder används, och de är inte helt jämförbara.

Flertalet män utvecklar efter medelåldern en långsamt tillväxande, godartad förstoring av prostatakörteln (benign prostatahyperplasi). Förstoringen ger ofta en ökning av S-PSA upp till några µg/l, i enstaka fall upp till 20 µg/l eller mer. Medianvärdet för PSA ökar därför med stigande ålder, från omkring 0,6 µg/l i 40-årsåldern till 1,7 µg/l i 75-årsåldern [5].

Vid inflammationer och cancer försämras membranens barriärfunktion, och mer PSA läcker ut till blodbanan. Vid utbredd cancer ökar PSA även av den stora mängden PSA-producerande celler. Det är värt att notera att prostatacancer celler producerar mindre PSA per cell än normala prostataceller och att PSA-produktionen avtar med dedifferentiering. Lågt differentierad prostatacancer kan alltså vara lokalt avancerad och metastaserad även vid låga PSA-värden.

»Normalvärde« knappast relevant vid bedömning av PSA

PSA i serum ökar vid i princip alla prostatasjukdomar: vid godartad prostataförstoring, vid inflammatoriska och infektiösa prostatasjukdomar och vid prostatacancer. Godartad prostataförstoring är så utbredd från övre medelåldern och uppåt att normalstora prostatakörtlar snarare är undantag än regel hos äldre män. Eftersom den kliniska nyttan av PSA-testning nästan uteslutande består i att bedöma risken för att patienten har prostatacancer, är därför begreppet »normalvärde« egentligen inte relevant vid bedömning av PSA.

Risken för cancer i prostatakörteln ökar kontinuerligt med ökande PSA-värden upp till värden kring 50 µg/l (Tabell I). Män med PSA-värden över 50 µg/l har så gott som alltid prostatacancer, om inte provet tagits i samband med akut urinvägsinfektion eller ingrepp i prostatakörteln. Samtidigt minskar andelen lokaliserad, botbar cancer med stigande PSA-värden.

Åtgärdsgränsen, över vilken systematiska vävnadsprov från prostatakörteln rekommenderas, är alltså en kompromiss mellan sensitivitet och specificitet. Vid låg åtgärdsgräns diagnostiseras många fall av botbara prostatacancer, men samtidigt får en stor andel män utan cancer besked att de har »förhöjt PSA-värde«, och ett stort antal män med »latent prostatacancer« får en

cancerdiagnos och blir cancerpatienter »i onödan«. Vid högre åtgärdsgräns behöver färre friska män genomgå vävnadsprov, och en större andel av de diagnostiserade cancerarna är kliniskt betydelsefulla, men samtidigt minskar andelen män som diagnostiseras med botbar cancer.

Vid behandling av prostatacancer hos patienter med PSA mellan 3 och 10 µg/l kan omkring tre fjärdedelar botas [10]. Bland oselektade män med ett PSA-värde i detta intervall har emellertid endast omkring en tredjedel prostatacancer, medan övriga har en godartad prostatasjukdom.

I »PSA-erans« barndom infördes en godtycklig åtgärdsgräns för PSA på 4 µg/l. På senare tid har det visat sig att såväl den totala förekomsten av cancer (20-25 procent) som förekomsten av lågt differentierade cancer (20-25 procent av cancerarna) är väsentligen lika hög i intervallet 3-4 µg/l som vid PSA mellan 4 och 10 µg/l [6].

I Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för prostatacancer anges att män med PSA mellan 3 och 4 µg/l antingen ska rekommenderas vävnadsprov direkt eller kontrolleras regelbundet [11].

Ju yngre mannen är, desto mer angeläget är det att ta vävnadsprov redan vid PSA 3 µg/l. Hos män under 50 år är PSA-värden mellan 2 och 3 µg/l ett observandum, och de bör följas med årliga PSA-test.

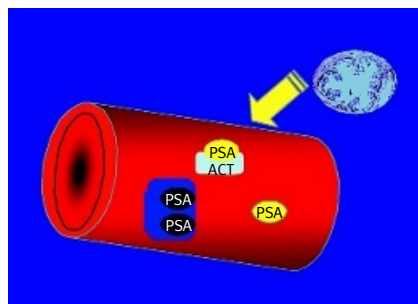
Metoder för att öka specificiteten och sensitiviteten

Av de olika metoder som tagits fram för att öka specificiteten av PSA är mätning av kvoten mellan fritt och totalt PSA, alternativt uttryckt som procent fritt PSA, den enklaste och mest använda. Analysen bygger på att en större andel av PSA-molekylerna i serum är bundna till olika makromolekyler, medan endast en mindre del cirkulerar i fri, obunden form (Figur 2).

Av inte helt klarlagd anledning binds i genomsnitt en större andel av PSA i plasma till alfa-1-antikymotrypsin vid prostatacancer än vid godartad prostataförstoring, vilket innebär att kvoten mellan fritt och bundet PSA i genomsnitt är lägre vid cancer.

PSA-kvoten har visat sig användbar för att öka specificiteten vid totala PSA-nivåer från 1,25 upp till 20 µg/l. Precis som totalt PSA avspeglar PSA-kvoten en kontinuerlig variation av risken för prostatacancer, och något normalvärde finns därför inte i egentlig mening (Tabell II). I i vissa vårdprogram anges att patienten inte behöver remitteras till urologmottagning vid PSA-värde 3-10 µg/l om kvoten är hög och man kan palpera en godartad prostataförstoring utan malignitetsmisstanke; enbart regelbunden uppföljning på vårdcentral eller motsvarande är tillräcklig, så länge PSA-värdet inte stiger ytterligare.

Medianvärdet för PSA ökar med åldern på grund av ökande förekomst av godartad prostataförstoring [5]. Samtidigt löper yngre män större risk att avlida av en diagnostiserad prostatacancer. Detta har lett till förslag att utnyttja åldersspecifika brytpunkter för PSA, med lägre brytpunkt för yngre män. Högre brytpunkter för äldre män minskar dessutom antalet män



Figur 2. PSA i blod. PSA förekommer både fritt och bundet till andra ämnen, t ex alfa-1-antikymotrypsin (ACT) och alfa-2-makroglobulin.

TABELL II. Ungefärlig andel män med fynd av prostatacancer vid systematiska vävnadsprov från prostatakörteln beroende på andelen fritt PSA vid totalt PSA i serum på 3–10 µg/l i olika åldersgrupper. En syntes av flera studier [12–14].

Andel fritt PSA, procent	Andel med prostatacancer, procent		
	50–59 års ålder	60–69 års ålder	≥70 års ålder
0–10	50	60	65
11–18	25	35	40
19–25	20	25	30
>25	10	12	15

som diagnostiseras med en liten prostatacancer, som inte skulle ge upphov till allvarlig sjukdom under mannens livstid.

Det finns en stark korrelation mellan PSA-utvecklingen över tid och risken för allvarlig prostatacancer. Upprepade PSA-mätningar över flera års tid kan sannolikt identifiera en grupp av män med en stillsam prostatacancer som inte behöver behandlas aktivt [15]. Risken för behandlingskrävande prostatacancer inom 4 år är närmast försumbar om PSA är under 1 µg/l [16]. PSA-nivån i 40-årsåldern, innan den godartade tillväxten av prostatakörteln börjat, kan användas för bedömning av risken för senare utveckling av prostatacancer [17].

Ytterligare en metod för att öka sensitiviteten och specificiteten i diagnostiken är att korrelera PSA-värdet till prostatastorlek (PSA-densitet). Vid benigt palpationsfynd är risken för behandlingskrävande prostatacancer mycket liten om PSA-densiteten är under 0,1 µg/l/cm³. För bedömning av PSA-densiteten krävs undersökning av prostatakörteln med ultraljud eller annan bildiagnostisk undersökning.

Felkällor

Förutom prostatacancer och godartad prostataförstoring finns en rad tillstånd och faktorer som kan påverka PSA-nivån i serum. Den intraindividuell variationen mellan två PSA-prov tagna med kort mellanrum kan vara så stor som 15–20 procent. Riktig provhantering med snabb centrifugering och nedkylning är av stor vikt för att minimera felkällor, särskilt vad gäller PSA-kvoten, som blir lägre vid felaktig provhantering. Prostatakirurgi, prostatabiopsier, rak cystoskopi och urinstämna höjer värdet omedelbart, och det tar någon vecka innan det återgått till ursprungsvärdet. Prostatapalpation påverkar däremot inte PSA i blodet så att det spelar någon roll kliniskt.

Urinvägsinfektion hos män engagerar vanligen prostatakörteln och kan ge mycket kraftigt förhöjda värden med låg PSA-kvot. Det kan ta många månader innan PSA normaliseras efter infektion [18]. PSA ska därför inte analyseras i anslutning till urinvägsinfektion om det inte finns klinisk misstanke om prostatacancer. Om PSA ändå tagits vid akut infektion och palpationsfyndet är benigt kan man ta om PSA en månad efter avslutad behandling. Är då värdet klart lägre och palpationsfyndet benigt kan man fortsätta att följa PSA varannan månad tills det antingen normaliserats eller planat ut på en nivå över åtgärdsgränsen. I det senare fallet ska man givetvis remittera till urolog.

Behandling med 5-alfareduktashämmare sänker PSA vid godartad prostataförstoring. Inom ett halvår ska PSA-värdet halveras. För patienter som tar 5-alfareduktashämmare får alltså det uppmätta PSA-värdet dubblas för bedömning av huruvida vävnadsprov är indicerade. Om PSA-värdet inte minskar till hälften av ursprungsvärdet eller om det ökar under pågående behandling med 5-alfareduktashämmare, är risken stor för samtidig prostatacancer, och patienten bör remitteras till urolog [19].

Indikationer för PSA-testning

PSA ska alltid analyseras vid malignitetsmisstänkt palpations-

fynd i prostatakörteln. Hos män över 40 års ålder ska PSA även tas vid

- progredierande skelettmärutor
- skelettmetastaser utan känd primärtumör
- allmänna cancersymtom, dvs trötthet, aptitlöshet etc
- utredning av makroskopisk hematuri.

Ska man alltid PSA-testa män som söker för vattenkastningsbesvär som bedöms bero på godartad prostataförstoring? I det europeiska urologsällskapets riktlinjer för handläggning av män med godartad prostataförstoring anges att PSA ska analyseras om en prostatacancerdiagnos skulle förändra behandlingsbeslutet [20].

Hos den äldre och sjuklige patienten med långsamt tilltagande, obstruktiva vattenkastningsbesvär och en prostatakörtel som vid palpation ter sig otvetydigt benign och förstörd är det osannolikt att PSA-testning ska vara till nytta; risken är större för att förhöjda värden endast ska leda till oro och till ytterligare undersökningar, eventuellt även till en cancerdiagnos som i sin tur inte leder till något annat än regelbunden uppföljning och ytterligare ett orosmoment för patienten.

Problemet är givetvis att definiera »äldrad och sjuklig«. I de allra flesta svenska vårdprogram för godartad prostataförstoring rekommenderas PSA-testning för män över 40 år med behandlingskrävande vattenkastningsbesvär, åtminstone om kurativt syftande behandling skulle kunna vara aktuell för patienten om en lokaliserad prostatacancer skulle diagnostiseras. Detta innebär i praktiken patienter med mer än 10 års förväntad återstående livstid. Det är värt att notera att prostatacancer inte är vanligare bland män med långsamt tilltagande, lätta till måttliga vattenkastningsbesvär än bland män utan symtom [21]. Vid vattenkastningsbesvär som förvärrats påtagligt under kortare tid (under 2 år) måste cancer däremot alltid uteslutas, inte bara i prostatakörteln utan även i urinblåsa och andra bäckenorgan.

Screening med PSA

Flera av WHO:s kriterier för att införa populationsbaserad screening är uppfyllda vid prostatacancer. Sjukdomen är vanlig och medför en avsevärd dödlighet och är därmed av stor betydelse för såväl individer som samhälle. Prostatacancer har ett långt prekliniskt förlopp under vilket diagnos är möjlig och behandling ger betydligt bättre förutsättningar för bot än vid symtomgivande sjukdom. PSA är ett enkelt, billigt och effektivt test som förbättrar möjligheten till att diagnostisera prostatacancer i detta prekliniska skede.

Det finns mycket som indirekt talar för att screening för prostatacancer med PSA skulle leda till minskad dödlighet i sjukdomen. Likaså finns det starka skäl att tro att sådan screening skulle leda till cancerdiagnos och behandling hos många män som aldrig skulle ha utvecklat några symtom på prostatacancer under sin livstid.

Det pågår två stora, randomiserade screeningstudier, en i

Europa och en i USA. Man räknar med att de första resultaten från dessa studier kan komma redan år 2008, men ytterligare flera års uppföljning krävs innan definitiva slutsatser kan dras om förhållandet mellan en eventuell minskad dödlighet och negativa effekter i befolkningen (främst överdiagnostik och överbehandling). Följaktligen har Socialstyrelsen bedömt att PSA-screening inte ska genomföras utanför kontrollerade studier [11].

Hälsokontroll med PSA

År 2005 angavs hälsokontroll som diagnosorsak hos 2 619 (28 procent) av de nya prostatacancerfallen [3]. Det innebär att åtminstone 100 000 svenska män genomgick hälsokontroll med PSA-test det året. Hur många av dessa män som fått rimlig information om möjliga konsekvenser av testningen är okänt, men erfarenheter från urologmottagningar landet över talar för att många män har dåliga kunskaper om risken för överdiagnostik och överbehandling, liksom om att PSA-värdet kan vara förhöjt av andra orsaker än prostatacancer. Samtidigt är många svenska män helt ovetande om att möjligheten finns till tidig diagnostik av prostatacancer med ett enkelt blodprov.

Enligt Socialstyrelsens nya riktlinjer ska män som önskar hälsokontroll med PSA erbjudas skriftlig och muntlig information samt en individuell värdering av balansen mellan möjlig nytta och möjliga negativa effekter av PSA-testning. Socialstyrelsen har framställt en kortfattad broschyr för detta ändamål. I broschyren finns hänvisning till mer utförlig information på Internet. Broschyren ska spridas inom primärvård och företagshälsovård så att alla män som efterfrågar hälsokontroll med PSA ska kunna ta del av den. Att PSA-testa män utan tecken eller symtom på prostatacancer som inte tagit del av denna, eller motsvarande, information är inte acceptabelt [11].

Män som efter att ha både läst skriften och rådgjort med en läkare vill genomgå hälsokontroll för tidig upptäckt av eventuell prostatacancer bör däremot, med medelhög prioritering enligt Socialstyrelsen, erbjudas PSA-testning. Det är rimligt att även palpera prostatakörteln hos dessa män.

Hälsokontroll vid ärftlig belastning för prostatacancer

Ärftlig belastning är en stark riskfaktor för prostatacancer. Risken för en man att drabbas av prostatacancer ökar med antalet fall av sjukdomen i den nära släkten [22]. Risken ökar mer om släktingarna drabbats relativt tidigt; särskilt ökar risken för tidigt debuterande sjukdom [22].

I Socialstyrelsens riktlinjer definieras högriskgruppen som män med två eller fler nära släktingar med prostatacancer (två bröder, far och bror, far och farbror, far och farfar, bror och morbror, bror och morfar), varav någon diagnostiserats före 75 års ålder [11]. Risken för dessa män att drabbas av prostatacancer före 70 års ålder är 30–40 procent, vilket är 10–15 gånger mer än den genomsnittliga risken [22]. Dessa män bör i första hand remitteras till urolog (eller onkogenetiker) för information.

Män som därefter så önskar undersöks med såväl PSA som palpation. Män med benignt palpationsfynd och PSA under 1 µg/l kan sedan följas i primärvård med enbart PSA-testning vartannat år, medan män med PSA över 1 µg/l eller osäkert palpationsfynd bör kontrolleras årligen med PSA och palpation av urolog. Kontrollerna bör påbörjas vid 40–50 års ålder. Särskild

»PSA är mycket värdefullt vid uppföljning efter behandling för prostatacancer. Efter botande kirurgisk behandling ska PSA-värdet vara omätbart lågt ...«

»Enligt Socialstyrelsens nya riktlinjer ska män som önskar hälsokontroll med PSA erbjudas skriftlig och muntlig information samt en individuell värdering av balansen mellan möjlig nytta och möjliga negativa effekter av PSA-testning.«

information till män med ärftlig belastning för prostatacancer kommer snart att finnas tillgänglig på Internet i anslutning till Socialstyrelsens information om PSA.

Uppföljning av män med förhöjda PSA-värden

Den läkare som ordinerat ett PSA-test är skyldig att bedöma svaret och att informera patienten om innebörden av resultatet. Grundregeln är att ett PSA-värde över åtgärdsgränsen, liksom ett malignitetsmisstänkt palpationsfynd, ska föranleda remiss till urolog. I Socialstyrelsens riktlinjer anges tydligt att det krävs upprepade systematiska vävnadsprov från prostatakörteln för att med rimlig säkerhet utesluta behandlingskrävande prostatacancer hos män med PSA-värden över 3 µg/l [11]. Palpation och ultraljud (eller andra bilddiagnostiska metoder) är inte tillräckliga.

Om ett PSA-test tagits i primärvården på grund av t ex ryggsmärtor som senare visat sig ha benign orsak och patienten inte skulle vara aktuell för behandling för en eventuell prostatacancer, är det rimligt att vid ett måttligt högt PSA-värde och samtidigt benignt palpationsfynd av prostatakörteln följa upp utvecklingen av PSA i primärvården. En uppföljande prostata-palpation och ett nytt PSA-test efter ett halvår är rimligt om man avstår från att remittera till urolog, även för mycket äldre män. Patienten måste emellertid även i sådana fall informeras om att prostatacancer kan vara en av flera orsaker till det aktuella PSA-värdet, och diskussionen ska dokumenteras i journalen.

Att utesluta prostatacancer är i praktiken omöjligt utan att skicka hela körteln till mikroskopisk analys. Hur många gånger man än tar systematiska vävnadsprov (biopsier) hos patienter med PSA-värden över åtgärdsgränsen kan man bara ange att risken är mycket liten för behandlingskrävande prostatacancer – aldrig att patienten garanterat inte har prostatacancer.

Om PSA-värdet inte sjunkit hittar man vid en andra omgång vävnadsprov prostatacancer hos nästan lika många som vid den första omgången [23]. Vid en tredje eller fjärde biopsiomgång är andelen med påvisad cancer däremot inte högre än hos män med »normala« PSA-värden [23]. De prostatacancer som påvisas hos dessa män är dessutom mindre och högre differentierade än de som påvisas vid en första eller andra biopsiomgång [23].

Den gängse strategin idag är därför vanligen att urologen tar två omgångar systematiska prostatabiopsier på patienter med måttligt höga och över tid oförändrade PSA-värden, för att sedan återremittera till primärvård eller företagshälsovård för årlig uppföljning med PSA-test. Det är en stor fördel om urologen tydligt anger hur länge man ska fortsätta att följa PSA-värdena och vid vilken PSA-nivå som en ny urologbedömning är påkallad hos den aktuella patienten.

PSA vid val av behandling

PSA-värdet påverkar både utredning och val av behandling för prostatacancer. Vid högt och medelhögt differentierade tumörer brukar man avstå från metastasutredning inför kurativt syftande behandling om PSA är under 10–20 µg/l. Recidivrisken efter kurativt syftande behandling korrelerar också med PSA-värdet före behandling. Vid PSA över 10 µg/l är recidivris-

ken ökad, och vid PSA över 20 µg/l är den betydande. Vid PSA över 50 µg/l är sjukdomen nästan alltid spridd.

För ett ökande antal patienter med lokaliserad prostatacancer fattas inget definitivt beslut vid diagnos om kurativt syftande behandling ska ges eller inte. I stället observeras utvecklingen av cancer med några månaders intervall, s k aktiv monitorering. PSA-utvecklingen har i dessa fall mycket stor betydelse [15].

PSA vid uppföljning

PSA är mycket värdefullt vid uppföljning efter behandling för prostatacancer. Efter botande kirurgisk behandling ska PSA-värdet vara omätbart lågt (vanligen under 0,1 µg/l), och stigande PSA-värden över 0,2 µg/l innebär kvarvarande cancer. Hos många patienter ger då kompletterande, lokal strålbehandling en andra chans till bot. Omvänt kan symtomgivande recidiv i praktiken uteslutas om PSA är under 0,1 µg/l.

Efter strålbehandling är sambandet mellan PSA och återfall inte lika tydligt, eftersom cancercellerna dör successivt efter given strålning och prostatakörteln finns kvar i kroppen. De allra flesta som botats av strålbehandling har dock PSA-värden under 0,5 µg/l.

Det är en mycket stark korrelation mellan PSA-utvecklingen över tid och prognosen vid återfall efter kurativt syftande behandling. Beroende på bl a dubblingstiden av PSA kan man identifiera grupper med förväntad 15 års cancerspecifik överlevnad mellan 1 och 94 procent vid stigande PSA efter radikal prostatektomi [24].

Även under hormonbehandling ska PSA sjunka till låga nivåer om sjukdomen svarar bra på behandlingen, vilket sker hos

70–90 procent av patienterna. Stigande PSA-värden under hormonell behandling föregår vanligen symtomgivande progress med minst ett halvår. Under hormonell behandling sker metastasering vid, i genomsnitt, betydligt lägre PSA-värden än hos obehandlade patienter.

En blick mot framtiden

Enskilda PSA-värden har stora brister som markör för prostatacancer som samtidigt är botbar och på sikt livshotande. Forskningen är därför intensiv för att hitta nya markörer. Flera varianter av PSA-molekylen och dess släktingar är under utvärdering, liksom ett antal genetiska markörer som kan påvisas i blod, urin eller sädesvätska.

Den stora utmaningen när det gäller tidig diagnostik av prostatacancer är, som beskrivits ovan, att ett idealiskt diagnostiskt test ska kunna identifiera de män som har en prostatacancer som både är så liten att den är botbar och samtidigt har en tillväxttakt som gör att den kommer att utvecklas till en allvarlig sjukdom inom något årtionde.

Detta gör att vägen är lång från upptäckt av ett lovande test tills man kan fastställa dess verkliga värde. Inom överskådlig tid kommer därför troligen PSA vara den viktigaste markören för prostatacancer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):379-85.
- Nationellt prostatacancerregister (NPCR) 2001–2005. Uppsala: Regionalt onkologiskt centrum; 2007. <http://www.roc.se/prostata.asp>
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujjsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(12):868-78.
- Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology.* 1995;46(1):54-7.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-46.
- Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, Berger AP, Rehder P, Bartsch G, et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int.* 2005;96(7):995-8.
- Morote J, Trilla E, Esquena S, Serallach F, Abascal JM, Muñoz A, et al. The percentage of free prostatic-specific antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen between 10.1 and 20 ng/ml. *Eur Urol.* 2002;42(4):333-7.
- Gerstenbluth RE, Seftel AD, Hampel N, Oefelein MG, Resnick MI. The accuracy of the increased prostate specific antigen level (greater than or equal to 20 ng./ml.) in predicting prostate cancer: is biopsy always required? *J Urol.* 2002;168(5):1990-3.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(2):517-23.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prostatacancersjukvård. Medicinskt och hälsoekonomiskt faktablad. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
- Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frösing R, Lodding P, et al. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int.* 2003;92 Suppl 2:39-43.
- Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer.* 2007;120(1):170-4.
- Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1857-61.
- Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):431-6.
- Zackrisson B, Ulleryd P, Aus G, Lilja H, Sandberg T, Hugosson J. Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow-up of men with febrile urinary tract infection. *Urology.* 2003;62(2):278-81.
- Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1128-33.
- Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med.* 1996;11(9):505-12.
- Grönberg H, Wiklund F, Damber JE. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer.* 1999;86(3):477-83.
- Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol.* 2005;12 Suppl 1:44-8; discussion 99-100.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433-9.