
Screening för prostatacancer – hur göra mer nytta än skada?

PATRIK FINNE

Massundersökning för prostatacancer har blivit allt vanligare sedan prostataspecifikt antigen (PSA) togs i bruk i början av 1990-talet. Symtomfria mäns PSA-nivå i serum mäts i syfte att upptäcka prostatacancer i ett tidigt skede. Metoden har varit ett mycket kontroversiellt ämne och fortfarande debatteras screeningens för- och nackdelar livligt. Prostatacancer är den vanligaste canceren hos män och näst efter lungcancer den cancerform som leder till flest dödsfall (1).

När canceren är liten och inte har spritt sig utanför prostatan kan den behandlas med strålning eller med kirurgiskt avlägsnande av hela prostatan, och då är patientens överlevnadsprognos god. Prostatacancerens naturliga utveckling kan variera betydligt. Vissa tumörer progredierar snabbt och metastaserar medan andra tumörer växer långsamt och inte ger upphov till symptom på årtionden. Prostatacancer är mycket allmänt förekommande. Som bifynd i obduktioner upptäcks prostatacancer hos hälften av alla män över 50 år. I USA har en mans livstidsrisk att få diagnosen prostatacancer konstaterats vara 17 procent.

Flera studier har visat att PSA-testning kan tidigarelägga diagnosen prostatacancer med 5–10 år (2, 3). Det här är en av förutsättningarna för ett fungerande screeningprogram. För framgångsrik screening krävs också att effektiv behandling är tillgänglig. Bland patienter med lokal prostatacancer har radikal prostatektomi visats minska risken för såväl metastasering som död till följd av prostatacancer (4). Prostatektomi är naturligtvis inte verkningsfullt om canceren redan har spritt sig, vilket betonar vikten av att finna canceren i tid.

År 2009 publicerades resultaten av två stora randomiserade studier om screeningens effekt på dödligheten i prostatacancer. Den ena studien utfördes i sju europeiska länder, där Finland bidrog med hälften av studiepopulationen på drygt 160 000 män i åldern 55 till

69 år (5). Screeningen upprepades i medeltal med fyra års mellanrum och visades minska dödligheten i prostatacancer med 20 procent. I absoluta tal var minskningen ändå marginell: 1 410 män måste genomgå screening och 48 cancerfall behandlas för att förhindra ett dödsfall. Uppföljningstiden var i snitt nio år, och effekten av screeningen ökar antagligen med längre uppföljning.

I en amerikansk studie randomiserades drygt 76 000 män till antingen årlig PSA-testning eller ingen screening (6). Risken att dö i prostatacancer skiljde sig inte mellan grupperna under en uppföljning på 7–10 år. Ett problem med den här studien var att en tredjedel av alla män i båda grupperna hade genomgått PSA-testning innan studien började. Under studiens gång genomgick 52 procent av kontrollgruppens män PSA-test jämfört med 85 procent av männen som hade randomiserats till screening. Det här kan förklara studiens negativa resultat. Så till vida var screeningen ändå verkningsfull att 22 procent fler fall av prostatacancer konstaterades i screeninggruppen. En längre uppföljning krävs för att se eventuella effekter på dödligheten i prostatacancer.

Trots stora randomiserade studier råder det ännu oklarhet om huruvida prostatacancerscreening kan rekommenderas. Om screeningen inte hade biverkningar skulle det vara lätt att tala för PSA-testning för säkerhets skull. Men screeningen är behäftad med många nackdelar som inte har rapporterats

FÖRFATTAREN

MKD **Patrik Finne** är för närvarande professor i epidemiologi vid Tammerfors universitets School of Public Health.

i de randomiserade studierna. När symptomfria män i åldern 55–69 år massundersöks kommer 10–15 procent att ha ett avvikande PSA-resultat beroende på vilket gränsvärde som används. När de PSA-positiva männen genomgår prostatabiopsi kommer en fjärdedel att få diagnosen cancer. Tre fjärdedelar har negativt biopsisvar, vilket innebär att deras PSA-test är felaktigt positivt. Det felaktigt positiva provet kräver ett stort antal prostatabiopsier (inget angenämt ingrepp) och onödig oro hos många män. Om cancer konstateras i biopsierna kräver det behandling, vilket kan leda till komplikationer. Impotens och inkontinens är vanliga följder av både radikal prostatektomi och strålbehandling (7). Komplikationerna kan ses som acceptabla om behandlingen förhindrar död i prostatacancer. Men åtminstone en tredjedel av de tumörer som upptäcks med screening har beräknats framskrida långsamt utan att ge symptom under mannens livstid (3). Problemet är att det är svårt att förutspå tumörens framtida beteende med bara serumprover. Tumörens differentiering (Gleasongrad) och utbredningsgrad ger den bästa informationen om vilka tumörer som progredierar och sammanhänger med ökad dödlighet (8). För screeningen vore det ideala att man redan med blodprover kunde skilja mellan snabbt och långsamt växande tumörer och på så vis undvika onödiga biopsier och överdiagnostik.

Flera olika serumtester har utvärderats med målet att förbättra PSA-diagnostiken. PSA förekommer i serum både i fri form och bundet till olika serumproteiner. En låg andel fritt PSA i serum sammanhänger med en ökad risk för prostatacancer (9). Med hjälp av fritt PSA kan 30 procent av de felaktigt positiva PSA-resultaten identifieras med 90 procents sensitivitet (10 % av cancerfallen upptäcks inte)(10). Fritt PSA förekommer i serum dels som intakt enzymatiskt aktivt PSA, dels i kluven form. Andelen intakt PSA av fritt PSA är högre hos män med prostatacancer och denna information kan användas för att precisera diagnostiken ytterligare (11). Andra lovande serummarkörer är humant kallikrein 2 (hK2) och tumörassocierad trypsininhibitor (TATI). Den diagnostiska träffsäkerheten kan även ökas genom att man med hjälp av multivariabelalgoritmer kombinerar information om prostatans storlek och palperingsresultat med andelen fritt PSA (12).

PSA-svar kan också vara felaktigt negativa. En studie på drygt 17 000 massundersökta män med ett lågt PSA-värde visade att 1,7



procent av männen blev diagnostiserade med prostatacancer inom fem år (13). En låg andel fritt PSA var starkt förknippad med risken att senare få prostatacancer. Å andra sidan innebar en hög andel fritt PSA i kombination med ett lågt PSA-värde att prostatacancer-risken var så gott som obefintlig, och återscreening inom de närmaste åtta åren verkade överflödig.

Sammanfattningsvis verkar screening minska dödligheten i prostatacancer en aning. Nackdelarna är ändå många; de värsta är överdiagnostik och överbehandling som leder till komplikationer. Friska män PSA-testas ofta i samband med hälsokontroller, och trenden kan vara svår att svänga oberoende av vad randomiserade studier visar. Därför är det viktigt att sträva efter att förbättra

screeningen. Ett sätt kunde vara att använda andelen fritt PSA för att känna igen felaktigt positiva och felaktigt negativa PSA-prover. Det är också viktigt att män informeras om screeningens för- och nackdelar – innan de genomgår ett PSA-prov.

Prof. Patrik Finne
Dalsviksvägen 68 B
02730 Esbo
patrik.finne@helsinki.fi

Referenser

1. Sankila R, Pukkala E, Dyba T, Hakulinen T. Cancer som sjukdom – cancerincidens, prognoser för cancerpatienter och cancerdödlighet. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2007;2:6–16.
2. 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;344:1594–98.
3. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. 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;95:868–878.
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norén BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–28.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. *N Engl J Med* 2009;360:1310–09.
7. Potosky LP, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcome study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358–67.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;4:2095–2101.
9. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222–226.
10. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214–20.
11. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, Scardino PT, Hugosson J, Lilja H. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Medicine* 2008;6:19.
12. Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, Stenman UH. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer* 2004;111:310–315.
13. Finne P, Auvinen A, Määttänen L, Tammela TL, Ruutu M, Juusela H, Martikainen P, Hakama M, Stenman UH. Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of <3.0 µg/l. *Eur Urol* 2008;54:362–370.



Med anledning av

Finska Läkaresällskapets 175-årsjubileum

har Sällskapet låtit tillverka
en prydnadsnål i silver

Nålen kan köpas på kansliet
(25 euro) eller beställas för
postleverans (27 euro).