

---

# Tumörmarkörer för diagnostik av prostatacancer

PATRIK FINNE OCH ULF-HÅKAN STENMAN

---

*Bland män i i-länderna är prostatacancer den maligna tumör som har högst incidens och orsakar näst mest dödsfall. Screening av prostatacancer med hjälp av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum har blivit mycket vanligt främst i USA, trots att definitiva bevis för att tidig diagnostik med screening skulle minska dödligheten i prostatacancer än så länge saknas. En europeisk randomiserad befolkningsbaserad screeningstudie genomförs i bl.a. Finland, men det kommer att dröja 5–10 år innan vi kan dra slutsatser om effekten på dödligheten. Screeningen är problematisk, främst för att benign prostatahyperplasi (BPH), som förekommer hos 30–50 procent av alla män över 50 år, orsakar en hög andel felaktigt positiva PSA-resultat. Detta innebär kostnader för samhället och onödig oro för många män. Det är viktigt att utveckla och finslipa screeningmetoderna.*

## PROSTATACANCERS FÖREKOMST OCH UTVECKLING

Prostatacancer diagnostiseras hos omkring 10 procent av alla män i i-länderna, och 3 procent dör av sjukdomen [1, 2]. Å andra sidan visar obduktionsstudier att nästan 40 procent av alla 50-åringar och 80 procent av alla 80-åringar har mikroskopisk prostatacancer [3]. Det är alltså en mycket vanlig sjukdom men eftersom den utvecklas ovanligt långsamt, hinner bara en liten del av de mikroskopiska tumörerna utvecklas till ett kliniskt stadium. Tumörens fördubblingstid är i medeltal två år, men den varierar beroende på bl.a. differentieringsgraden (Figur 1) [4]. PSA-nivån i serum har visats vara förhöjd (över 4 µg/l) 5–10 år innan tumören växt sig så stor att kliniska symtom uppstår [5]. Prostatacancer upptäcks hos 2–3 procent av 55–70-åriga män i första omgången av en PSA-screening, och det vore viktigt att veta om just dessa

fall kommer att utveckla klinisk cancer [6, 7]. Utifrån tumörvolym och differentieringsgrad verkar de tumörer som upptäcks med hjälp av PSA vara kliniskt relevanta [8]. Dessutom har 70 procent av de cancerfall som upptäcks med screening en lokaliserad prostatacancer, vilket är en förutsättning för kurativ behandling med prostatektomi eller strålbehandling. När PSA är måttligt förhöjt (4–20 µg/l) är

## FÖRFATTARNA

*MD Patrik Finne är forskare vid Institutionen för klinisk kemi vid Helsingfors Universitet och i forskningslaboratoriet vid Kvinnokliniken vid HUCS. Docent Ulf-Håkan Stenman är överläkare för kliniska laboratoriet vid Kvinnokliniken vid HUCS och t.f. professor i klinisk kemi vid Helsingfors universitet.*

cancertumören fortfarande liten (ca 1–6 g) och orsakar sällan symtom (Figur 1). PSA:s sensitivitet för kliniskt relevant prostatacancer är därför ovanligt hög. Av friska män har omkring 90 procent ett negativt PSA-värde, och specificiteten är således också hög. Vid själva screeningen är ändå specificiteten ett problem: hos 70 procent av de män som har ett PSA-värde över 4 µg/l i serum upptäckts inte cancer vid nålbiopsi av prostatan [6, 7, 9]. Av män som deltog i den finländska screeningstudien år 1996–1997 hade 9 procent ett förhöjt PSA-värde (över 4 µg/l) och av dem hade 29 procent prostatacancer (Figur 2).

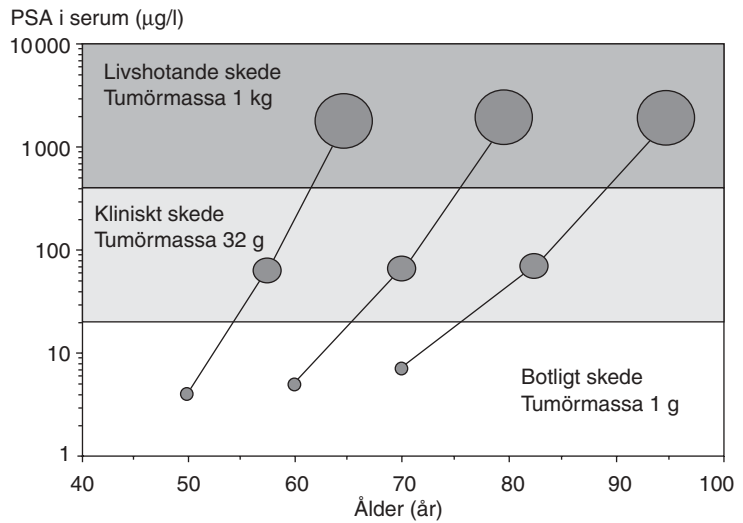
Surt fosfat, som tidigare var den mest använda markören, är förhöjt nästan enbart hos patienter med metastaserad prostatacancer. PSA har därför ersatt surt fosfat.

## PSA

PSA är ett serinproteas som består av 237 aminosyror [10, 11]. Det bildas i prostatans epitelceller och utsöndras i uretra vid sädesavgång. PSA:s fysiologiska uppgift är att göra sädesvätskan flytande genom att proteolysa gelbildande proteiner. PSA produceras också i vissa andra organ men i så små mängder att det i praktiken är prostata-specifikt. PSA-koncentrationen i sädesvätska är ca en miljon gånger högre än i serum. Hos prostatacancerpatienter stiger PSA-nivån i serum för att cancer förstör prostatans normala körtelgångsstruktur så att PSA kan läcka ut "bakvägen" direkt i cirkulationen [12].

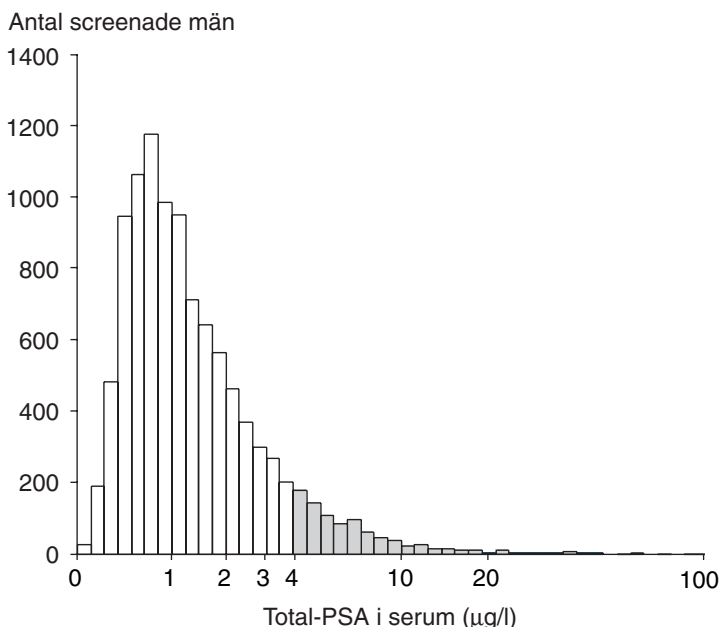
### OLIKA FORMER AV PSA I SERUM

I serum förekommer PSA både fritt och bundet till proteasinhämmare. Den vanligaste formen av PSA är ett komplex med  $\alpha_1$ -antichymotrypsin (PSA-ACT), som utgör 70–90 procent av totalt PSA [13, 14]. Andelen PSA-ACT i serum är högre hos prostatacancerpatienter än hos övriga män [13, 15]. Omvänt gäller att andelen fritt PSA av totalt PSA är låg hos prostatacancerpatienter och, eftersom fritt PSA är lättare att mäta än PSA-ACT, används det allmännare. Omkring 1–2 procent av PSA i serum är bundet till  $\alpha_1$ -proteasinhämmare (API), och andelen PSA-API är mindre hos prostatacancerpatienter än hos övriga män [16]. PSA är också bundet till  $\alpha_2$ -makroglobulin (A2M) men PSA-A2M-komplexet kan inte mätas med PSA-antikroppar eftersom PSA är inkapslat i A2M-molekylen. Vid högt pH öppnar sig A2M så



FIGUR 1. Prostatacancertumörens tillväxt i olika åldersgrupper avspeglas i PSA-nivån i serum.

att PSA frigörs och kan mätas [17]. PSA-A2M:s serumkoncentration är ca en tiondel av total-PSA:s. Hos prostatacancerpatienter är förhållandet mellan PSA-A2M- och total-PSA-koncentrationerna lägre än hos övriga män [18].



FIGUR 2. I den finländska studien av prostatacancerscreening kallades 15 037 män till PSA-test åren 1996 och 1997. Av dem kom 69 procent till undersökningen. Av de undersökta hade 9 procent ett förhöjt PSA-värde (grå färg) och av dem hade 29 procent cancer i prostatabiopsin.

TABELL 1. Risken för att cancer skall upptäckas i prostata-biopsi påverkas starkt av andelen fritt PSA

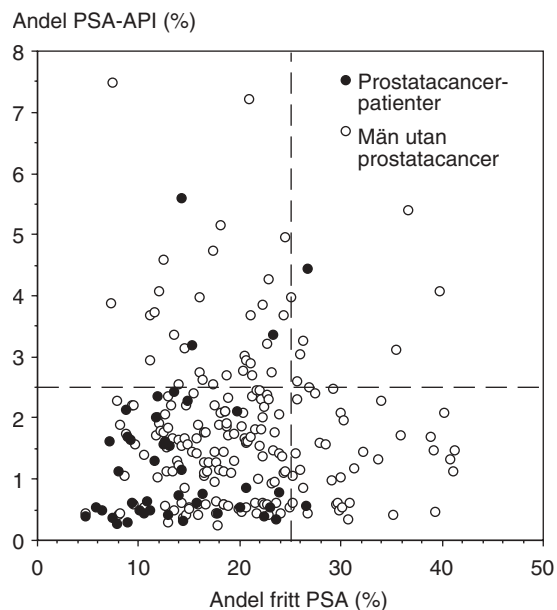
Andel fritt PSA (%)	Prostatacancerrisk <sup>a</sup> (%)		
	Totalt PSA 4 µg/l	Totalt PSA 6 µg/l	Totalt PSA 10 µg/l
10	37	43	51
20	14	18	23
30	5	6	8

<sup>a</sup>Riskerna är uträknade med logistisk regression på basis av 656 män med serum-PSA-värde mellan 4 och 10 µg/l i den finländska screeningstudien.

Eftersom PSA har etablerats som primär screeningmetod, har mycket forskning på senare tid inriktat sig på att minska antalet felaktiga PSA-resultat. Genom att bestämma andelen fritt PSA kan man identifiera 20–30 procent av de felaktigt förhöjda PSA-resultaten [19–21]. En låg andel fritt PSA ökar cancerrisken även hos patienter med ett ”normalt” PSA-värde och kan användas för att hitta kliniskt relevanta tumörer hos män med PSA-värden under 4 µg/l [22]. Tabell 1 visar att andelen fritt PSA korrelerar starkt med prostatacancerrisken bland män med PSA-värden mellan 4 och 10 µg/l. Om andelen fritt PSA är 10 procent, är risken 6–7-faldig jämfört med de fall där andelen fritt PSA är 30 procent. En minskning om tio procentenheter i andelen fritt PSA ökar risken betydligt mer än om totalt PSA stiger från 4 till 10 µg/l.

Flera markörer, som ännu är under utveckling, kan komma att tillföra ytterligare diagnostisk information. En ny studie tyder på att PSA-API använt tillsammans med fritt PSA kan öka den diagnostiska precisionen. Hos män med ett PSA-värde mellan 4 och 10 µg/l sjunker cancerrisken avsevärt om andelen PSA-API är högre än 2,5 procent (Figur 3). Om man använder PSA-API och fritt PSA tillsammans, kunde 79 av 210 (38 %) män utan cancer undgå biopsi medan 5 av 44 (11 %) cancerfall skulle förbli oupptäckta.

PSA-A2M-komplexet har ännu inte mätts på screenade män, men en klinisk fall-kontrollstudie antyder att samtidig användning av PSA-A2M, totalt PSA och fritt PSA kan öka den diagnostiska noggrannheten [18]. Användningen av PSA-A2M begränsas tills vidare av att det är arbetsamt att mäta.



FIGUR 3. Andelen fritt PSA och andelen PSA-API i serum hos 254 screenade män med PSA 4–10 µg/l. De streckade linjerna anger gränsvärden: 25 procent för andelen fritt PSA och 2,5 procent för andelen PSA-API.

## HUMANT KALLIKREIN 2

Humant kallikrein 2 (hK2) hör till samma proteinfamilj som PSA (hK3), och de har ca 80 procents homologi på både protein- och mRNA-nivå. I serum korrelerar hK2-nivån med både totalt och fritt PSA, och hK2-koncentrationen är högre hos prostatacancerpatienter än hos övriga män [23]. I prostatacancerscreening har hK2 i kombination med totalt och fritt PSA enligt formeln  $[(hK2 \times \text{totalt PSA}) / \text{fritt PSA}]$  visats minska antalet felaktigt positiva PSA-resultat mer effektivt än andelen fritt PSA ensamt [24]. hK2-testet är ännu under utveckling.

## TESTOSTERON

Mycket tyder på att könshormoner och i synnerhet androgener har betydelse i prostatacancers etiologi. Androgener är essentiella för prostatans normala tillväxt och stimulerar proliferation av prostatacancer-celler in vitro. Sålunda leder androgenablation oftast till en snabb minskning av prostatatumörers storlek. Trots detta har testosteronnivån hos män med tidig prostatacancer inte visat sig vara högre än hos övriga män [25, 26].

---

## INSULINLIKNANDE TILLVÄXTFAKTOR I

Insulinliknande tillväxtfaktor I (IGF-I) är en mitogen peptid som förmedlar tillväxthormonets tillväxtstimulerande effekt. En mycket uppmärksam studie har visat att IGF-I-nivån i serum är förknippad med förhöjd risk att insjukna i prostatacancer inom tio år [27]. Serumnivån av IGF-I:s bindningsprotein IGFBP-3 visade ett svagt omvänt förhållande med prostatacancer. I den finländska studien av prostatacancer mättes IGF-I och IGFBP-3 i serum hos män med en PSA-koncentration över 4 µg/l [28]. Nivåerna var lika för män med och utan prostatacancer. Därför lönar det sig inte med IGF-I som ett komplement till PSA.

## KOMBINATION AV FLERA VARIABLER MED MATEMATISKA METODER

Förutom olika former av PSA är kliniska undersökningar viktiga vid diagnostisering av prostatacancer. Ett patologiskt fynd vid palpation av prostatan (DRE) ökar sannolikheten för cancer men metoden är rätt inexakt och subjektiv. Prostatans inre struktur kan undersökas med ultraljud, varvid man också kan bestämma körtelns volym. Genom att dividera PSA-koncentrationen med prostatavolymen fås en kvot kallad PSA-densitet, som kan identifiera en del av de felaktigt förhöjda PSA-värden som orsakas av en stor prostata med BPH. Man kan också kombinera PSA-värdet med patientens ålder genom att använda åldersspecifika gränsvärden för PSA. För att öka precisionen vid tidig diagnostik av prostatacancer kan man kombinera flera diagnostiska variabler. Att behärska fler än två variabler är svårt utan hjälp av statistiska och matematiska metoder. Logistisk regressionsanalys kan användas för att bestämma vilka variabler som bidrar med självständig diagnostisk information, och diagnostiska modeller kan skapas för optimal kombination av flera variabler. Av män i den finländska studien av prostatacancer med serum-PSA-värden i området 4–20 µg/l befanns 28 procent ha cancer i prostatabiopsier. Cancerrisken var alltså i medeltal 0,28, men den varierade mellan 0,02 och 0,89 beroende på andelen fritt PSA, prostatans storlek och DRE som alla var signifikanta variabler i logistisk regressionsanalys [29]. Bland män med ett serum-PSA mellan 4 och 10 µg/l kunde en neuralnätmodell tränad på totalt PSA, fritt PSA, prostatavolym och DRE iden-

tifiera signifikant fler felaktigt förhöjda PSA-resultat än andelen fritt PSA [21]. Neuralnätmodellen kan användas för att uppskatta prostatacancer-risken på samma sätt som logistisk regression (Tabell 1) och är något mer flexibel.

## DEN BÄSTA STRATEGIN FÖR PROSTATACANCERSCREENING?

Målet med prostatacancerscreening är att upptäcka cancer innan den har spritt sig utanför prostatakapseln, dvs. då radikal behandling fortfarande är möjlig. För att undvika onödig screening bör den inriktas på en målgrupp som har både tillräckligt hög cancer-risk och potentiell nytta av tidig behandling. Incidensen av prostatacancer korrelerar kraftigt med åldern. År 1997 diagnostiserades i Finland 2839 nya prostatacancerfall av vilka endast en man var yngre än 45 år. Medelåldern för kliniskt diagnostiserade fall har varit 72 år [2]. Med screening upptäcker man emellertid cancer 5–10 år tidigare. Eftersom prostatacancer utvecklas långsamt är det osannolikt att äldre män skulle ha nytta av en tidig prostatacancerdiagnos. Prostatacancer som diagnostiseras med PSA hos en 70-åring når i medeltal ett dödligt stadium först när mannen är 85–90 år (Figur 1). Den kvarvarande levnadstiden för en 70-årig man är i medeltal 12 år. I den finländska screeningstudien har män i åldern 55–67 år PSA-testats. Åsikterna är delade om vilket åldersintervall som är det optimala; i en motsvarande studie i Holland testas män i åldern 55–74 år.

Att utveckla strategier för att känna igen felaktigt positiva PSA-test är önskvärt för att minska de negativa effekter som screeningen för med sig. Om alla finländska män i åldern 55–64 år (264 616 till antalet 31.12.1999 enligt befolkningsförbundet Västöliitto) genomgick ett PSA-test, skulle ca 24 000 få ett positivt testresultat och ungefär 7 000 skulle få diagnosen prostatacancer. Problemet är att ca 17 000 skulle ha ett förhöjt PSA-värde av andra orsaker och att de det oaktat skulle genomgå prostatabiopsi, helt i onödan. Med hjälp av andelen fritt PSA kunde detta antal minskas till ca 12 000. Det är dock uppenbart att ännu exaktare metoder vore synnerligen värdefulla.

Allmän PSA-testning av symptomfria män kan inte rekommenderas förrän en positiv effekt på överlevnad påvisats i randomiserade screeningstudier [30]. Därmed är inte

sagt att det skulle vara kontraindicerat att bestämma PSA hos symptomfria män som är oroad över sin prostata. Männerna bör emellertid i så fall få information om vilka risker PSA-testning medför. Speciellt hos män över 70 år kan ett förhöjt PSA leda till diagnosering och onödig behandling av en latent prostatacancer som inte skulle ge upphov till symptom under patientens livstid. Både prostatektomi och strålbehandling orsakar komplikationer såsom impotens (30–60 procent) och inkontinens (5–15 procent). Dessutom bör man räkna med 0,5 procent dödlighet i operationskomplikationer. Vid utredning av prostatarelaterade symptom (t.ex. urinerings-svårigheter, som förekommer hos 30–50 procent av alla män över 60 år p.g.a. BPH) är PSA-bestämning indicerat för att utesluta prostatacancer. I och med att den finländske mannen blir allt mer intresserad av sin hälsa, kan man inte undvika en ökad användning av PSA, vilket sekundärt leder till att flera prostatatumörer upptäcks i ett tidigt stadium och till att incidensen ökar.

PATRIK FINNE, MD  
 INSTITUTIONEN FÖR KLINISK KEMI  
 BIOMEDICUM, HELSINGFORS  
 PB 700  
 FIN-00029 HNS  
 E-POST: PATRIK.FINNE@HUS.FI

## REFERENSER

- Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 763–8.
- Finnish Cancer Registry. Cancer incidence in Finland 1996 and 1997. Helsinki: Cancer Society of Finland; 2000.
- Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bact* 1954; 68: 603–16.
- Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol* 1997; 79 Suppl 1: 53–60.
- 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: 1594–8.
- Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817–23.
- Määttänen L, Auvinen A, Stenman U-H, Rannikko S, Tamme T, Aro J et al. European randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trial. *Br J Cancer* 1999; 79: 1210–4.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1995; 270: 948–54.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156–61.
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159–65.
- Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76: 1899–903.
- Stenman U-H, Leinonen J, Zhang W-M, Finne P. Prostate-specific antigen. *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9: 83–93.
- Stenman U-H, 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: 222–6.
- Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618–25.
- Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 100–5.
- Finne P, Zhang W-M, Auvinen A, Leinonen J, Määttänen L, Rannikko S et al. Use of the complex between prostate specific antigen and alpha<sub>1</sub>-protease inhibitor for screening prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 1956–60.
- Zhang W-M, Finne P, Leinonen J, Vesalainen S, Nordling S, Rannikko S et al. Characterization and immunological determination of the complex between prostate-specific antigen and alpha<sub>2</sub>-macroglobulin. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 2471–9.
- Zhang W-M, Finne P, Leinonen J, Salo J, Stenman U-H. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha<sub>2</sub>-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* 2000; 56: 267–72.
- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214–20.
- Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Pettersson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997; 157: 2191–6.
- Finne P, Finne R, Auvinen A, Juusela H, Aro J, Määttänen L, et al. Predicting the outcome of prostate biopsy in screen-positive men by a multilayer perceptron network. *Urology* 2000; 56: 418–22.
- Törnblom M, Norming U, Adolfsson J, Becker C, Abrahamsson PA, Lilja H et al. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL. *Urology* 1999; 53: 945–50.
- Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Lummen G, Wernli M et al. The importance of human glandular kallikrein and its correlation with different prostate specific antigen serum forms in the detection of prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2540–7.
- Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000; 55: 694–9.
- Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118–26.
- Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M, Hakama M, Marniemi J, Reunanen A et al. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 1999; 86: 312–5.
- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563–6.
- Finne P, Auvinen A, Koistinen H, Zhang W-M, Määttänen L, Rannikko S et al. Insulin-like growth factor-I is not a useful marker of prostate cancer in men with elevated levels of prostate-specific antigen. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 2744–7.
- Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Rannikko S et al. Who should be biopsied in prostate cancer screening? Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free prostate-specific antigen, prostate volume and digital rectal examination. Submitted for publication 2000.
- Lukkarinen O, Ala-Opas M, Aro J, Elomaa I, Kylmä T, Laato M, et al. Eturauhassyövän hoito. *Duodecim* 1999; 115: 1507–16.