



## Överdiagnostik vid **PROSTATACANCERSCREENING** - riskfaktorer och förbättringsområden

**P**rostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige. Varje år får ca 9000 män diagnosen. Sverige har dessutom en av världens högsta prostatacancer-mortaliteter. Cirka 2400 män dör årligen i sjukdomen.<sup>1</sup> I Sverige tillämpas nationella screeningprogram för livmoderhals- bröst- och sedan en tid också tjocktarmscancer. Motsvarande program för prostatacancer saknas. Många män gör istället PSA-tester på eget initiativ, så kallad opportunistisk screening. Opportunistisk PSA-screening är utbrett och man uppskattar att ungefär hälften av männen i screeningålder (55-69 år) har

PSA-testat sig.<sup>2</sup> Det finns dock ingen nationell rekommendation för hur ett sådant testprogram skall vara utformat och det finns heller inte vetenskapliga bevis för att denna form av screening är effektiv.

Man uppskattar att ungefär hälften av de män som diagnostiseras med screeningupptäckt prostatacancer kan vara överdiagnostiserade.<sup>3</sup> Med överdiagnostik menas diagnos av en cancer som i avsaknad av screening inte hade diagnostiserats under mannens livstid. Överdiagnostik leder till att "friska" män får en cancerdiagnos och riskerar att behandlas i

onödan (överbehandling). Den botande behandlingen för prostatacancer, radikal prostatektomi och strålbehandling, är förknippad med biverkningar som till exempel nedsatt potens, urinläckage och tarmbesvär vilka har en negativ effekt på livskvaliteten.<sup>6</sup>

**“Det finns flera möjliga förbättringsområden som skulle kunna ha en positiv effekt på PSA-screenings balans mellan för- och nackdelar.”**

#### AKTIV MONITORERING

En strategi för att minska överbehandlingen är aktiv monitorering. Med denna strategi följs mannen med regelbundna kontroller (PSA och förnyade prostatabiopsier). Om tumören visar tecken på att växa eller bli mer aggressiv går man vidare med operation eller strålbehandling. Förhoppningen är att mannen helt kan avstå, alternativt skjuta upp behandling och efterföljande biverkningar ett antal år utan att chansen till bot missas. Aktiv monitorering har visat lovande resultat under begränsad uppföljningstid men huruvida denna strategi är säker också med längre uppföljning är oklart.

Med vilket intervall bör män testa sig? Spelar det någon roll om screeningen sker organiserat eller opportunistiskt? Kan aktiv monitorering av prostatacancer användas för att minska överbehandling? Är det en säker behandlingsstrategi för män med screeningupptäckt prostatacancer? Nedan följer en sammanfattning av resultaten från avhandlingen.<sup>7</sup>

#### MATERIAL OCH METOD

Avhandling består av fyra delarbeten<sup>7-10</sup> som alla är sprungna ur en screeningstudie för prostatacancer i Göteborg. Denna studie startades 1994 under ledning av Professor Jonas Hugosson vid Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Av alla män boende i Göteborg och som var födda mellan 1930 och 1944 (totalt 32,298 män) randomiserades 10 000 män till en screeninggrupp och 10 000 män till en kontrollgrupp (figur 1). Män i screeninggruppen har vartannat år inbjudits till att kontrollera PSA. De med ett PSA över gränsvärdet (2,5 ng/ml sedan 2005) har erbjudits vidare utredning med palpation per rektum, transrektalt ultraljud och prostatabiopsier. Män med godartade fynd på biopsierna och de med ett PSA under gränsvärdet återinbjöds efter två år. Screeningen avslutades vid en ålder av 67-71 år (69 år i snitt). Våren 2014 avslutades den 10:e och sista screeningomgången men studiepopulationen följs fortfarande. Databasen som innehåller både screening- och kontrollgrupp samkörs var tredje månad med Svenska Cancerregistret och Folkbokföringsregistret. För alla män med prostatacancerdiagnos insamlas relevanta journaler. En mer detaljerad beskrivning av screeningstudien i Göteborg har publicerats tidigare.<sup>4</sup>

Organiserad PSA-screening för prostatacancer är en av de mest kontroversiella frågorna inom urologisk forskning idag. Sedan några år finns det evidens för att organiserad PSA-screening minskar risken att dö i prostatacancer med 21-44%. Det främsta problemet med metoden, som den ser ut idag, är överdiagnostik och överbehandling. En ny avhandling har belyst frågor kring screening och aktiv monitorering. **Rebecka Arnsrud Godtman, PhD, ST-läkare, Institutionen för Kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet respektive Verksamhet Urologi vid Sahlgrenska, redogör för studien.**

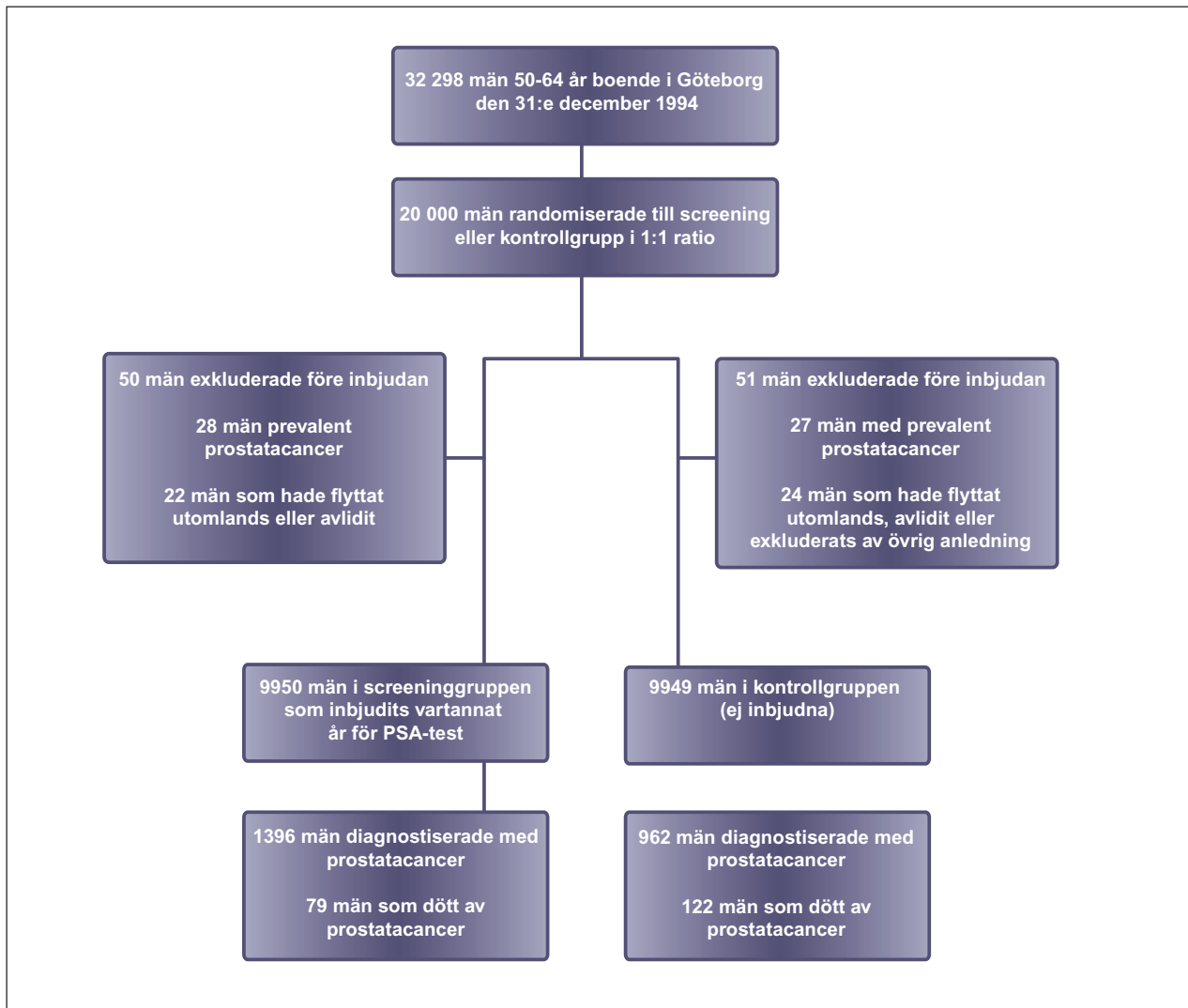
PSA-screening är således en svår balansgång där det finns möjligheter att kraftigt minska dödligheten i sjukdomen men till ett högt ”pris” i form av överdiagnostik och överbehandling.

Det finns flera obesvarade frågor som behöver studeras närmare innan det kan bli aktuellt att införa allmän screening i Sverige. I avhandlingen ”Prostate Cancer Screening – Aspects of Overdiagnosis” har man sökt finna svaren på några av dessa frågor; mellan vilka åldrar skall man screena för att maximera överlevnadsvinsten men minimera överdiagnostiken?

#### EN JÄMFÖRELSE MELLAN ORGANISERAD OCH OPPORTUNISTISK SCREENING

Sedan PSA introducerades för tidig diagnostik av prostatacancer i början av 1990-talet har antal män som diagnostiseras med prostatacancer ökat kraftigt medan dödligheten på grund av sjukdomen har varit i stort sett oförändrad.<sup>1</sup> Detta tyder på att den opportunistiska screeningen som har bedrivits i Sverige inte har varit effektiv när det gäller att minska dödligheten i sjukdomen. För att undersöka detta närmare gjorde vi en jämförelse mellan organiserad och opportunistisk

## ••• prostatacancer



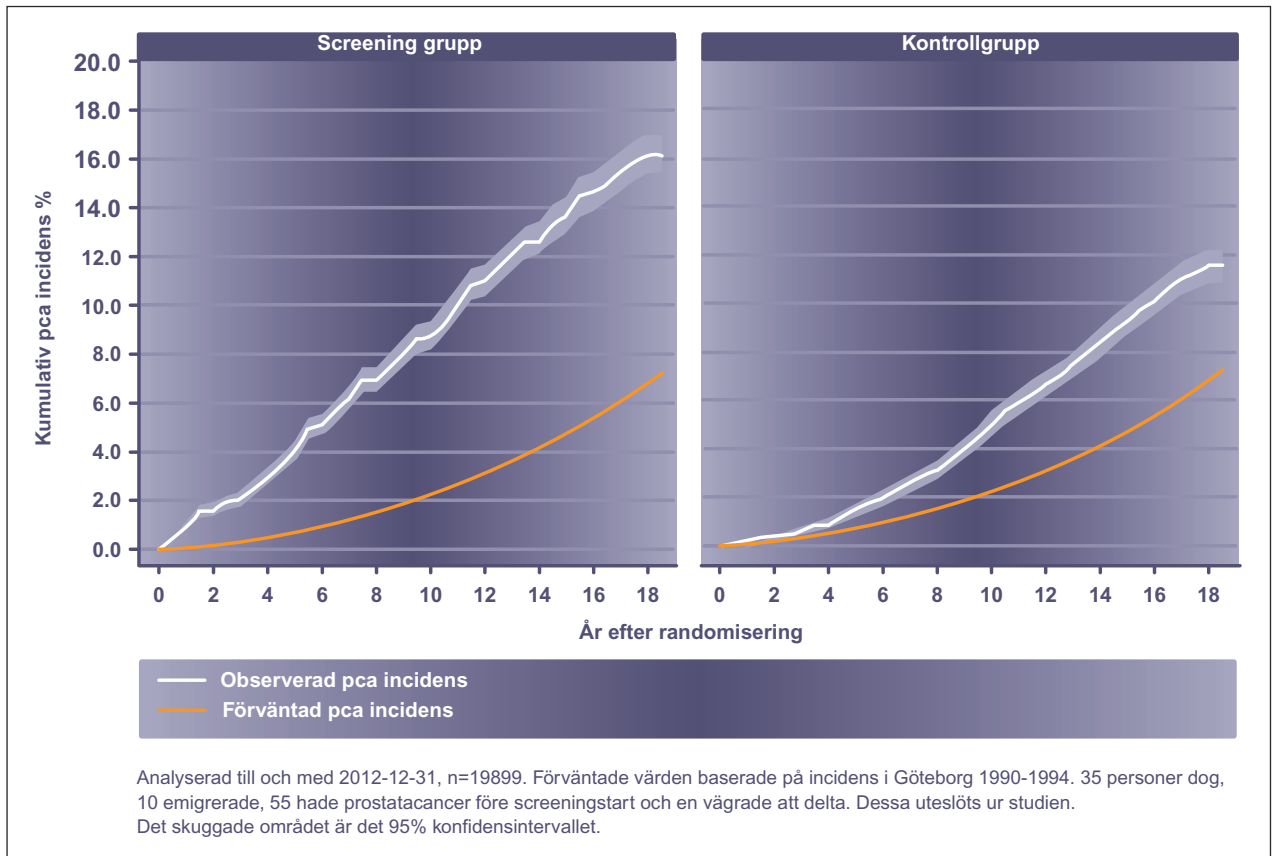
Figur 1. Göteborgs screeningstudie för prostatacancer (uppföljningstid 1 jan 1995-31 dec 2012)<sup>10</sup>

screening.<sup>10</sup> Screeninggruppen i Göteborgsstudien har sedan studiens start inbjudits till organiserad screening. Kontrollgruppen har under samma period exponerats för opportunistisk screening, det vill säga PSA-testning på vårdcentralen i samband med hälsokontroller eller som del i utredning av till exempel vattenkastningsbesvär.

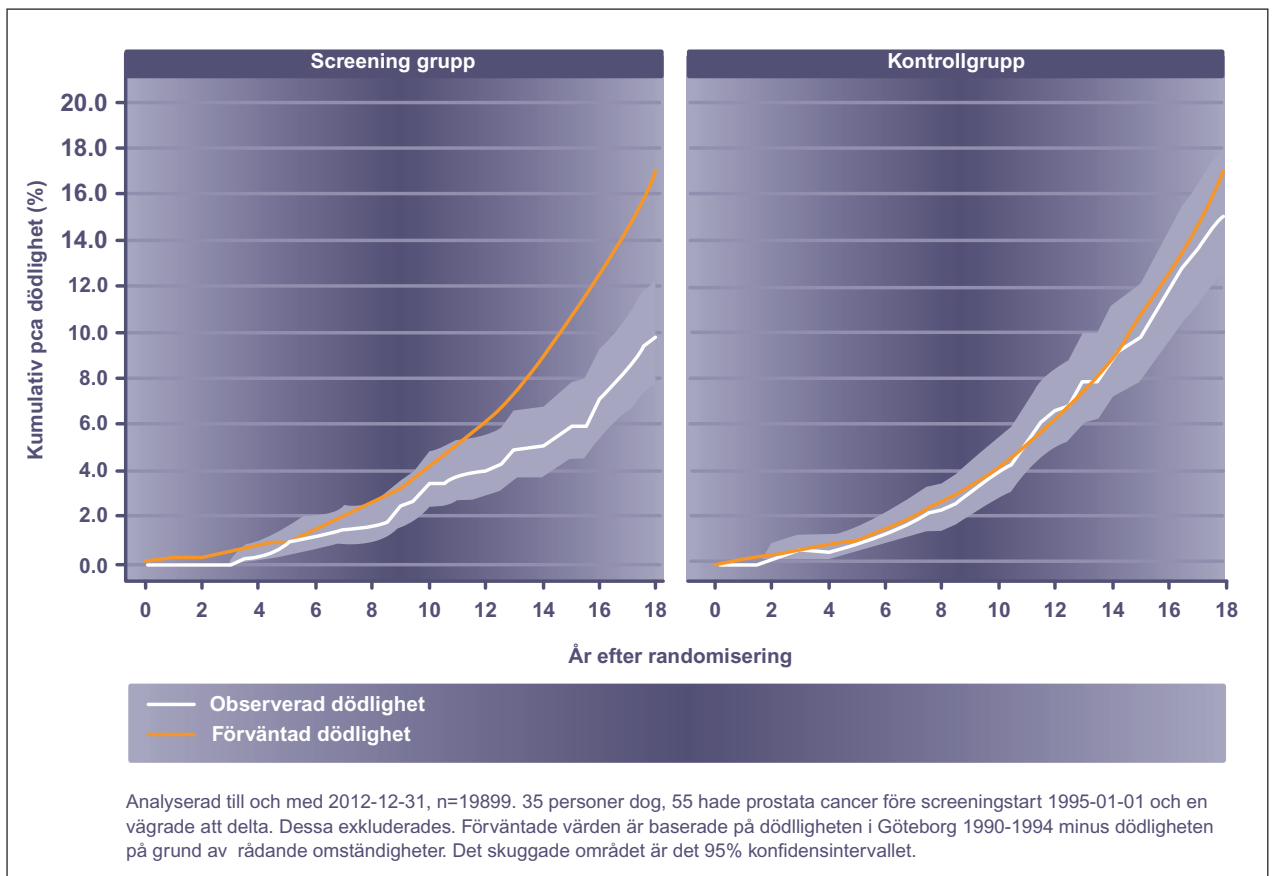
Genom att jämföra *förväntad* med *observerad* incidens (antal fall över tid) och mortalitet i screening respektive kontrollgrupp kunde effekten av organiserad och opportunistisk screening studeras. Den förväntade incidensen och mortaliteten i prostatacancer i avsaknad av någon form av PSA-screening uppskattades med hjälp av historiska data från 1990-94 (innan PSA var utbrett som screeningtest). Den förväntade incidensen och mortaliteten beräknades med Ederer II-estimat och de observerade estimaterna beräknades med "life-table"-metodik. "Numbers needed to invite" (NNI) och "number needed to diagnose" (NND) beräknades för organiserad (screeninggrupp) och opportunistisk screening (kontrollgrupp). NNI ger ett mått på hur många män som måste bjudas in till screening för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer med en viss tids uppföljning. NND visar överdiagnostiken i relation

till den minskade dödligheten, dvs hur många män måste få diagnosen prostatacancer för att förhindra ett dödsfall i sjukdomen.

Resultaten visar att organiserad screening är mer effektiv än opportunistisk screening när det gäller att minska mortaliteten i prostatacancer. Båda screeningformerna resulterade i en ökning av personer diagnostiserade med prostatacancer (incidensen) (figur 2). Med 18 års uppföljning hade organiserad screening gett en kraftig minskning i prostatacancermortaliteten (absolut reduktion 0,72% [95% CI 0,5-0,94%], relativ reduktion 42% [95% CI 28-54%]). Opportunistisk screening å andra sidan resulterade i en mycket måttlig, icke-signifikant, mortalitetsreduktion (absolut reduktion 0,20% [95% CI -0,06-0,47%] och relativ reduktion 12% [95% CI -5-26%]) (figur 3 och tabell 1). Efter 18 års uppföljning var NNI 139 (95% CI 107-200) för organiserad screening och 493 (95% CI 213-1563) för opportunistisk screening. Dessutom resulterade opportunistisk screening i mer överdiagnostik än organiserad då NND för opportunistisk screening var 23 medan motsvarande siffra för organiserad screening var 13 (tabell 1).<sup>10</sup>



Figur 2. Observerad och förväntad incidens i prostatacancer i screening- och kontrollgrupp (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)<sup>10</sup>



Figur 3. Förväntad och observerad mortalitet i prostatacancer i screening- och kontrollgrupp (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)<sup>10</sup>

## ••• prostatacancer

	Förväntad incidens	Observerad incidens	Förväntad mortalitet	Observerad mortalitet	
Screeninggrupp (organiserad screening)	6.8%	16%	1.7%	0.98%	NNI 139 NND 13
Kontrollgrupp (opportunistisk screening)	6.9%	11%	1.7%	1.5%	NNI 439 NND 23

Tabell 1.

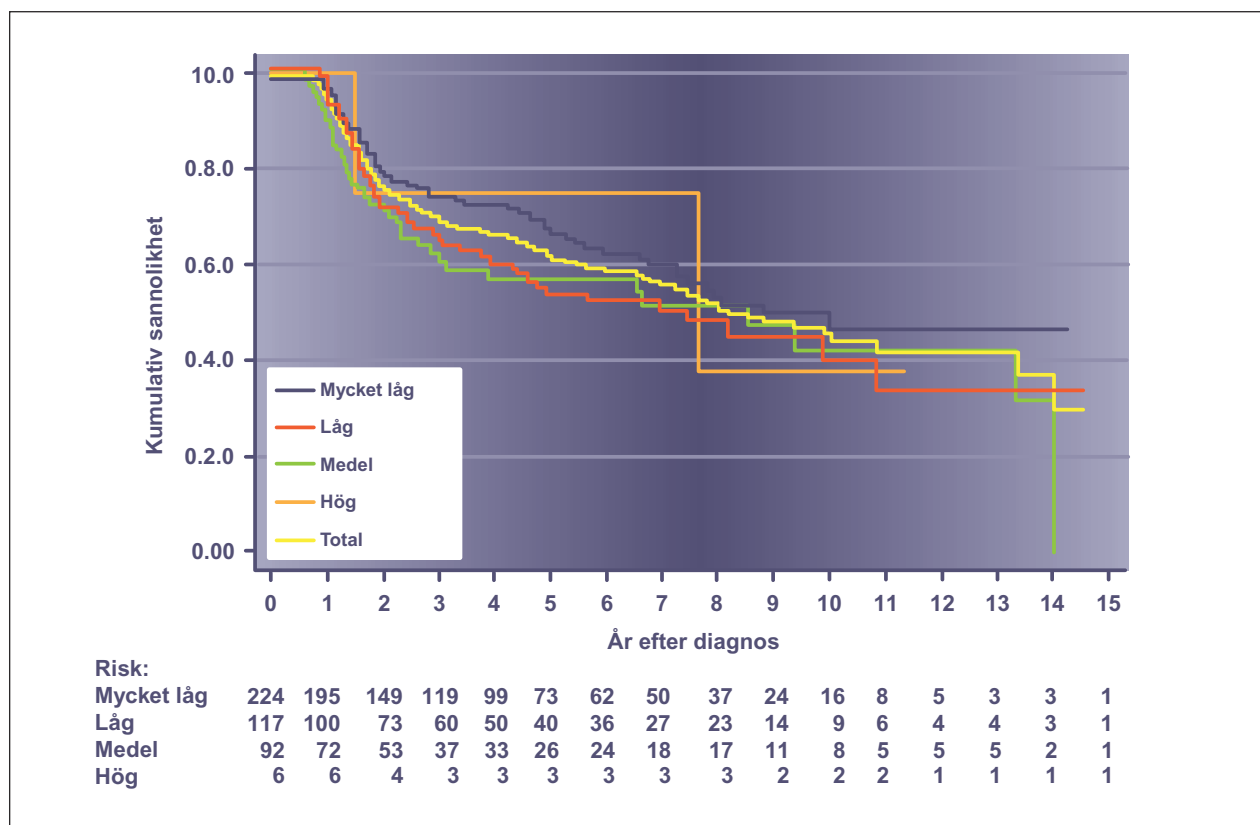
### ÖVERDIAGNOSTIK – EFFEKT AV ÅLDER OCH ANTAL SCREENINGTILLFÄLLEN

Den optimala screeningalgoritmen som maximerar mortalitetsreduktionen men minimerar överdiagnostiken är hittills okänd. Screeningstudien i Göteborg har visat att de män som börjar screena sig i tidig ålder (runt 50 år) har bättre effekt av screening än dem som påbörjar screening senare i livet.<sup>4</sup> Stigande ålder och antal PSA-tillfällen har utpekats som möjliga riskfaktorer för överdiagnostik.

I följande studie jämfördes därför risken att bli diagnostiserad med prostatacancer vid olika åldrar och antal screeningtillfällen.<sup>7</sup> Eftersom männen i screeninggruppen var mellan 50 och 64 år vid screeningens start hade de möjlighet att ge-

nomgå mellan 3 och 10 screeningtillfällen innan de nådde åldern för screeningens avslut (67-71 år). Genom att studera de män som deltagit i alla screeningtillfällen som de hade inbjudits till så undersöktes hur den kumulativa risken (Kaplan Meier-metodik) att bli diagnostiserad med prostatacancer, och därmed troligen också risken att bli överdiagnostiserad, påverkades av ålder vid screeningens start och slut samt antalet gånger en man kontrollerat PSA.

Vid screeningens avslut (70 år) så var det ingen signifikant skillnad i kumulativ risk för prostatacancerdiagnos för de som hade genomgått fem, sex, sju, åtta eller nio screeningtillfällen. Däremot var risken att bli diagnostiserad kraftigt beroende av ålder. Till exempel, om en man hade kontrollerat PSA fem



Figur 4. Tid till behandling för män på aktiv monitorering (återges med tillstånd från European Urology, Elsevier)<sup>9</sup>

## ••• prostatacancer

gångar vid 60 års ålder var risken för prostatacancerdiagnos 8.4% medan motsvarande risk vid 65 års ålder var 13% och 21% vid 70 års ålder.<sup>7</sup>

Resultaten indikerar att risken för överdiagnostik är mer kopplad till åldern vid screeningens avslut än till åldern vid screeningens start och antal screeningtillfällen.

**“Resultaten visar att organiserad screening är mer effektiv än opportunistisk screening när det gäller att minska dödligheten i prostatacancer.”**

### AKTIV MONITORERING - EN STRATEGI FÖR ATT MINSKA ÖVERBEHANDLING

Socialstyrelsen rekommenderar att aktiv monitorering skall vara första behandlingsalternativ för män med mycket låg och lågrisk prostatacancer.<sup>1</sup> Tidigare studier har antytt att aktiv monitorering är en säker behandlingsstrategi för utvalda män under en begränsad tid men långtidsuppföljningar har saknats. I ett av avhandlingsarbetena studerades därför utfallet hos de män som hade aktiv monitorering som första behandlingsstrategi i Göteborgs screeningstudie.<sup>9</sup>

Av alla män med screeningupptäckt prostatacancer i studien hade 60% (581/968) mycket låg- eller lågriskcancer och skulle därmed kunna vara lämpliga kandidater för aktiv monitorering.<sup>9</sup> Totalt så handlades 45% (439/968) av männen med screeningupptäckt prostatacancer med denna strategi; 51% hade mycket lågrisk-, 27% lågrisk, 21% intermediär risk och 1.4% högrisk prostatacancer. Under den upp till 16 år långa uppföljningstiden avbröt 162 män (37%, 162/439) aktiv monitorering och gick vidare med operation, strålbehandling eller hormonbehandling. Den kumulativa risken att avbryta aktiv monitorering och påbörja behandling var 24%, 39% och 55% vid 2, 5 och 10 års uppföljning (1-Kaplan Meier estimat, figur 4). Den vanligaste anledning till att avbryta aktiv monitorering var en ökad volym cancer eller ökad Gleasonsumma i ombiopsier. Endast 4 män (4/162, 2.5%) uppgav att de avbröt aktiv monitorering med hänvisning till att de upplevde den som orosfylld.

Aktiv monitorering förefaller vara en säker monitoreringsstrategi för män med mycket låg eller lågriskcancer, i alla fall under en begränsad tid (i denna studie median 6 år). Av de 439 männen avled endast en man till följd av prostatacancer och en annan man utvecklade metastaserad prostatacancer. Båda dessa män hade intermediärisk prostatacancer. För män med intermediär- eller högriskcancer tycks aktiv monitorering vara mer riskfyllt. Gruppen med intermediärisk-tumörer hade en fyra gånger ökad risk (hazardratio 3,7 p=0.002) att misslyckas med aktiv monitorering (definierat som död i

prostatacancer, diagnos av prostatacancermetastaser, PSA-recidiv efter operation och/eller strålbehandling eller påbörjande av hormonbehandling) jämfört med män med mycket lågriskcancer.

### SLUTSATSER

Resultaten från avhandlingen visar att överdiagnostik är vanligt vid PSA-screening och ökar kraftigt med stigande ålder. Om en välinformerad man önskar PSA-testning bör detta ske inom ramen för ett organiserat program. Screening bör starta vid en ålder runt 50 år och ske med relativt täta intervall tex vartannat år, med noggrann uppföljning. Aktiv monitorering bör vara ett alternativ för utvalda män med screeningupptäckt prostatacancer av lågrisktyp i syfte att minska onödig behandling. För många män innebär dock aktiv monitorering att behandling skjuts några år på framtiden snarare än att de slipper den helt. För män med intermediärisk-tumörer så tycks aktiv monitorering mer riskfylld. Om en man med denna tumörtyp önskar aktiv monitorering bör han tydligt informeras om att det finns risk att missa chansen att bli botad vid senarelagd operation eller strålbehandling.

Sammanfattningsvis finns det flera möjliga förbättringsområden som skulle kunna ha en positiv effekt på PSA-screenings balans mellan för- och nackdelar:

- organisera PSA-screeningen inom ramen för ett screeningprogram
- screena mer selektivt; undvik screening av äldre män och de med annan sjuklighet
- undvik onödig omedelbar aktiv behandling med operation eller strålbehandling för män med cancer av mycket låg- och lågrisktyp genom att erbjuda aktiv monitorering.

### FRAMTIDEN

Det pågår mycket forskning för att hitta bättre verktyg för screening och tidig diagnostik av prostatacancer. Multiparametrisk magnetkameraundersökning (mp-MR) är en metod som verkar lovande. En nyligen publicerad SBU-rapport konkluderade dock att det vetenskapliga underlaget för mp-MRI hittills är otillräckligt och man rekommenderar vidare forskning på området.<sup>11</sup> Under våren 2015 kommer Göteborg-2 studien att starta under ledning av Professor Jonas Hugosson vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet. Det är en trearmad randomiserad studie där 40-60 000 män i Västra Götalandsregionen kommer att inkluderas. Syftet med studien är att analysera värdet av PSA tillsammans med mp-MR för screening av prostatacancer. Genom att endast undersöka MR-positiva män med riktade biopsier (till skillnad från 10-12 systematiska biopsier som används idag) är hypotesen att man dels kan öka sensitiviteten men framför allt minska risken för överdiagnostik. Göteborg-2 studien blir den första stora screeningstudien i världen för prostatacancer som inkluderar MR och förhoppningen är att ge vetenskapligt stöd för ett paradigmskifte i hur den framtida diagnostiken för prostatacancer skall ske.

## REFERENSER

1. Nationellt vårdprogram för prostatacancer. 2014. ISBN:978-91-87587-02-3. <http://www.cancercentrum.se>
2. Jonsson H, Holmstrom B, Duffy SW, Stattin P. Uptake of prostate-specific antigen testing for early prostate cancer detection in Sweden. *Int J Cancer* 2011; 129(8): 1881-8.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384(9959): 2027-35.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 725-32.
5. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, 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.
6. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 595-605.
7. Arnsrud Godtman R. Prostate Cancer Screening - Aspects of Overdiagnosis Gothenburg: University of Gothenburg; 2014.
8. Godtman R, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. High accuracy of Swedish death certificates in men participating in screening for prostate cancer: A comparative study of official death certificates with a cause of death committee using a standardized algorithm. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(4): 226-32.
9. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013; 63(1): 101-7.
10. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening, outcome after 18 years in the Göteborg Randomized Population-Based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2014.[Epub ahead of print, 2014-12-31]
11. SBU. Bilddiagnostik vid misstänkt prostatacancer". Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014. SBU Alert-rapport nr 2014-01. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>

REBECCA ARNSRUD GODTMAN, PHD, ST-LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET RESPEKTIVE VERKSAMHET UROLOGI VID SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET. E-MAIL: R.GODTMAN@GMAIL.COM



# Anslag till cancerforskning

Stiftelsen Dagmar Ferbs minnesfond delar ut totalt 140 000 kr till ett eller flera projekt under 2015. Fonden stöder kliniskt orienterad cancerforskning som inte använder sk genetik-teknologi, främst nya projekt med begränsade resurser. Kostnader för löner och resor täcks inte. Anslagen förvaltas av fonden för att undvika förvaltningskostnader.

Ansökan ska innehålla uppgift om sökt belopp, kostnadsmotivering, uppgifter om den sökandes/gruppens beviljade och sökta anslag inom området, projektbeskrivning och meritförteckning samt institutionstillhörighet och e-adress för huvudmannen. I tillämpliga fall krävs utlåtande från etisk kommitté. Särskilda ansökningsformulär krävs inte.

Elektronisk ansökan om högst 6 A4-sidor ska senast 2015-05-26 sändas in till [petergunven@gmail.com](mailto:petergunven@gmail.com). Samma adress kan användas för förfrågningar.