



PÅ VÄG MOT EFFEKTIVARE

SCREENING FÖR PROSTATACANCER

I Sverige rekommenderas idag inte allmän screening för prostatacancer. Forskning visar att allmän screening minskar dödligheten, men till priset av överdiagnostik och överbehandling. En risk med dagens metoder är också att man missar allvarlig cancer. I en nu aktuell avhandling har möjliga förbättringar av screeningmetoden för prostatacancer undersökts. **Anna Grenabo Bergdahl**, ST-läkare, Urologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, redogör för studien.

Det är inte alla cancerformer som ger symtom i ett tidigt stadium. Därför upptäcks en del cancrar för sent, när det inte längre finns någon chans till bot. Syftet med cancerscreening är att upptäcka cancer tidigt, innan den hunnit ge symtom, för att genom tidigt insatt behandling kunna förhindra sjukdomsprogress och död. I Sverige har nationella screeningprogram implementerats för bröst-, cervix- och coloncancer. Men för den vanligaste cancerformen, prostatacancer, finns ingen organiserad screening. Prostatacancer är inte bara den vanligaste canceren utan också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män. Varje år dör ca 2 400 män av sjukdomen vilket motsvarar en livstidsrisk för död i prostatacancer på 6%¹.

ÖVERDIAGNOSTIK AV LINDRIG PROSTATACANCER

Prostata-specifikt antigen (PSA) introducerades som en tumörmarkör för prostatacancer för över 20 år sedan. Idag vet vi, tack vare stora randomiserade studier, att PSA-screening har potential att minska risken för död i prostatacancer².

³. Screening-frågan är trots detta kontroversiell. Sverige har, liksom andra europeiska länder, gått ut med rekommendationen att screening inte skall erbjudas till den allmänna befolkningen⁴. Motivet till det är den utbredda överdiagnostik och överbehandling som dagens PSA-testning leder till. Det finns flera problem med dagens tidiga diagnostik av prostatacancer. Dels är PSA ospecifikt och kan vara "förhöjt" även vid godartade sjukdomstillstånd i prostata. Det finns heller ingen tydlig gräns för vad som är ett "förhöjt" värde eftersom cancer förekommer även ibland män med "låg" PSA (<3.0 ng/ml)⁵. Vävsnadsproverna som tas för att ställa diagnos har också fallgropar. Provtagningen sker med vägledning av transrektalt ultraljud och punktionen sker genom ändtarmens slemhinna. I regel tas 10-12 mellannålsbiopsier enligt en systematisk mall. En stor nackdel med systematiska biopsier är att de ofta upptäcker små, kliniskt obetydliga tumörer som runt 30-50% av alla män i "screening åldern" (50-70 år) bär på⁶. En annan risk är att potentiellt aggressiv cancer missas genom att provet inte blir representativt.

Särskilt svårt kan det vara att diagnosticera cancer i prostatas anteriora del eftersom biopsinålarna inte når dit lika lätt. Studier visar att runt en tredjedel av alla biopsi-PAD är undergraderade jämfört med det slutgiltiga prostatektomipreparatets PAD^{7,8}.

UNDERDIAGNOSTIK AV DÖDLIG PROSTATACANCER

Innan allmän screening kan bli aktuell måste vi alltså hitta metoder för att minska underdiagnostiken av potentiellt dödlig cancer och överdiagnostiken av obetydliga tumörer. I den aktuella avhandlingen har möjliga förbättringsområden inom prostatacancerscreening studerats. Särskilt fokus har varit på underdiagnostik av kliniskt signifikant cancer. Under titeln "Characteristics of Screening Failures in Prostate Cancer Screening" undersöker de fyra delarbetena orsaker till varför en del män dör av prostatacancer trots att de inbjudits till screening med PSA.

Avhandlingen baseras på Göteborgs screeningstudie som startade 1995 och där sista screeningomgången ägde rum under 2013-2014. Studien är popula-

tions-baserad, den grundar sig på den totala manliga befolkningen i Göteborg vid studiens start i åldrarna 50 till 64 år. Av dessa randomiserades 20,000 män till att ingå i studien. Hälften randomiserades till en screeninggrupp som bjöds in vart annat år till PSA-screening. Hälften till en kontrollgrupp som inte bjöds in. Huvudsakligt utfallsmått är dödlighet i prostatacancer. Göteborgs screeningstudie är en del av en stor multicenterstudie, The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

I Göteborgs screeningstudie var alltså männen mellan 50-64 år vid första inbjudan och 69 år när de bjöds in för sista gången. Vid PSA på 2.5 ng/ml eller mer blev männen erbjudna biopsi. Inom ERSPC har de olika centra använt sig av delvis olika screeningalgoritmer. Holland har till exempel använt ett 4-årigt screeningintervall och en PSA-gräns på 3.0 ng/ml som indikation för biopsi. Finland använde 4.0 ng/ml som gräns och screenade med 4 års intervall. Dessa olikheter i algoritmer har delvis kritiserats men kan också ses som en styrka för ERSPC eftersom det visar på ett robust resultat. Dessutom ges möjligheter att jämföra olika screeningmetoders effektivitet.

FÖRSTA ARBETET

I första arbetet⁹ undersöktes intervallcancer-förekomsten i två ERSPC-centra, Göteborg och Rotterdam. Intervallcancer definieras som en cancer, som av nå-

gon anledning, upptäcks under ett screeningintervall efter en negativ (normal) screeningomgång. I Rotterdam bjöds männen in vart 4:e år och i Göteborg vart annat. Frekvensen intervallcancer är ett etablerat mått på ett screeningprogramms effektivitet och ett välkänt "bekymmer" inom bröstcancerscreening. Bröst-intervallcancer utgörs ofta av aggressiva, snabbväxande tumörer som har sämre prognos än screening-upptäckt bröstcancer¹⁰. Förekomsten av intervallcancer inom prostatacancerscreening var tidigare inte studerat men hypotesen var att variationer i screeningalgoritmen påverkade risken för intervallcancer.

Med hjälp av Kaplan-Meier estimat beräknades andelen män fria från prostatacancer, intervallcancer och aggressiv intervallcancer (M1 eller N1, PSA $\geq$ 20.0 ng/ml eller Gleason score $>$ 7). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan de två centren avseende risk för intervallcancer eller aggressiv intervallcancer. Däremot sågs en signifikant ökad risk för screening-upptäckt prostatacancer med ett tätare screeningintervall, 13.1% i Göteborg jämfört med 8.4% i Rotterdam, $p < .001$. Den kumulativa incidensen av intervallcancer och aggressiv intervallcancer var låg i både Göteborg och Rotterdam, 0.74% vs. 0.43%, $p = .51$, och 0.12% vs. 0.11%, $p = .72$ (Tabell 1). Vidare fann vi att prostata intervallcancer oftast var lågrisk tumörer, tvärt emot vad som beskrivits för bröstcancerscreening. Detta talar för att prostata intervallcancer upptäcks till följd av oppor-

tunistisk ("vild") screening snarare än till följd av symptom.

Vi konkluderade att ett intensivare screeningprogram upptäcker fler cancrar (och fler aggressiva cancrar) men att frekvensen intervallcancer inte är något bra sensitivitets-mått i prostatacancer-screening. Screening med start vid 60 års ålder fann många obotliga cancrar. Den gynnsamma effekten av intensiv screening skall vägas mot risken för överdiagnostik och onödigt lidande. Ytterligare studier krävs för att bestämma den optimala screeningalgoritmen.

ANDRA ARBETET

I andra arbetet¹¹ studerades risk för prostatacancer bland de som deltar i screening och de som inte deltar. Även om så kallad intention-to-screen analys är att föredra vid slutgiltig utvärdering av effekten av screening, kan jämförelser av effekt mellan deltagare och icke-deltagare ge värdefull information om hur screeningen fungerar. I denna studie studerades "screening-failures", det vill säga de som dog av prostatacancer i screeninggruppen under studiens 13 första år. Vilka män dör av prostatacancer trots regelbunden inbjudan till screening med PSA?

Vid studier av dessa män fann vi att en stor andel (16/39) aldrig hade deltagit i screening. Av de som deltog och ändå dog av prostatacancer diagnosticerades majoriteten med en avancerad cancer redan vid första screeningtillfället, vid vilket alla var över 60 år. Dödligheten (alla dödsorsaker) var nästan 3 ggr så hög

KUMULATIV INCIDENS AV PROSTATACANCER OCH INTERVALLCANCER

Resultatet efter 10 års screening i Rotterdam och Göteborg, två centra inom ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer).

	Rotterdam (n=9,973)		Göteborg (n=4,202)		P
	Antal nya fall	Kumulativ incidens	Antal nya fall	Kumulativ incidens	P
Screening upptäckt					
PC	1.118	8.4%	552	13.1%	<0.001
IC	57	0.43%	31	0.74%	.51
PICR		18%		11%	
Aggressiv IC	15	0.11%	5	0.12%	.72

IC=intervallcancer, Aggressiv IC=intervallcancer med metastas- eller lymfkörtelpositivitet, PSA $\geq$ 20.0 ng/ml eller Gleason score $>$ 7,

PICR=proportionell IC ratio (andelen IC/andelen PC i kontrollgruppen).

P-värden baserade på Log rank test

••• prostatacancer

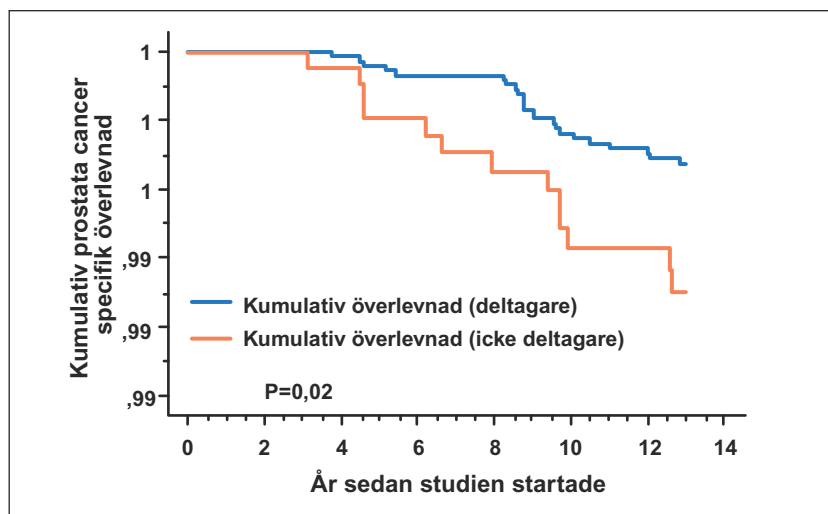
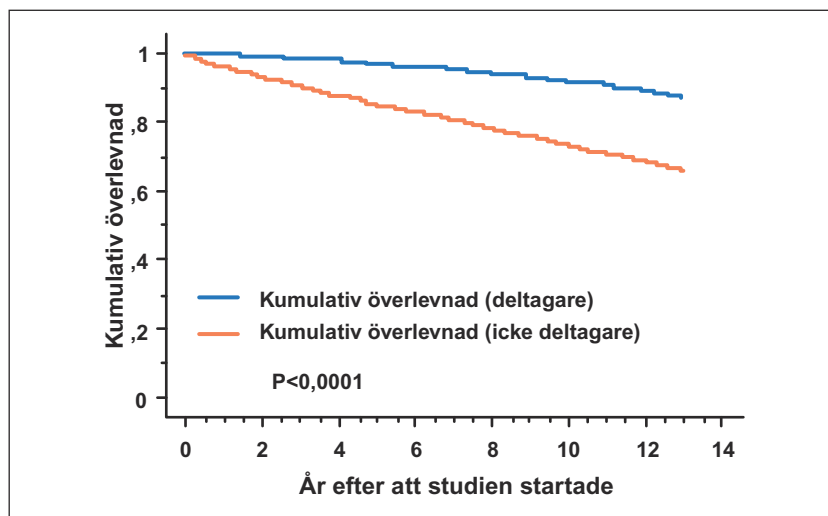
bland icke-deltagare jämfört med deltagare (34% vs. 13%, $p < .001$). Det talar för att icke-deltagare i screening har en sämre hälsa än de som deltar (s.k. "healthy screenee-effekt"). Intressant nog var risken att dö av prostatacancer också kraftigt sänkt bland deltagare jämfört med icke-deltagare (HR 0.375; 95% CI 0.198-0.711, $p < .005$) (Figur 1). Denna gynnsamma mortalitetseffekt kan enligt ovan inte enbart tillskrivas screening men till viss del tolkades dessa resultat som en tidig indikation på att screening är effektivt. Ett år efter publikationen av arbete II kom också 14-års uppföljningen av Göteborg screening studie som visade en 44% lägre prostatacancer-specifik dödlighet i screeninggruppen jämfört med kontrollgruppen. Deltagare i screeninggruppen hade 56% lägre prostatacancer-specifik dödlighet jämfört med kontrollgruppen².

TREDJE ARBETET

I tredje arbetet¹² analyserades prostatacancer incidens och dödlighet efter att screeningen avslutats på grund av övre åldersgränsen. Frågan om hur länge screening skall fortgå upp i åldrarna är kontroversiell. Balansgången ligger mellan att sluta screena för tidigt (med risk för ökad prostatacancer-dödlighet senare i livet) och att sluta för sent (och riskera överdiagnostik av obetydliga tumörer hos äldre män med kort förväntad återstående livstid).

Medianåldern vid sista inbjudan till screening i Göteborgs screening studie

DÖDLIGHET BLAND DELTAGARE OCH ICKE-DELTAGARE I SCREENING

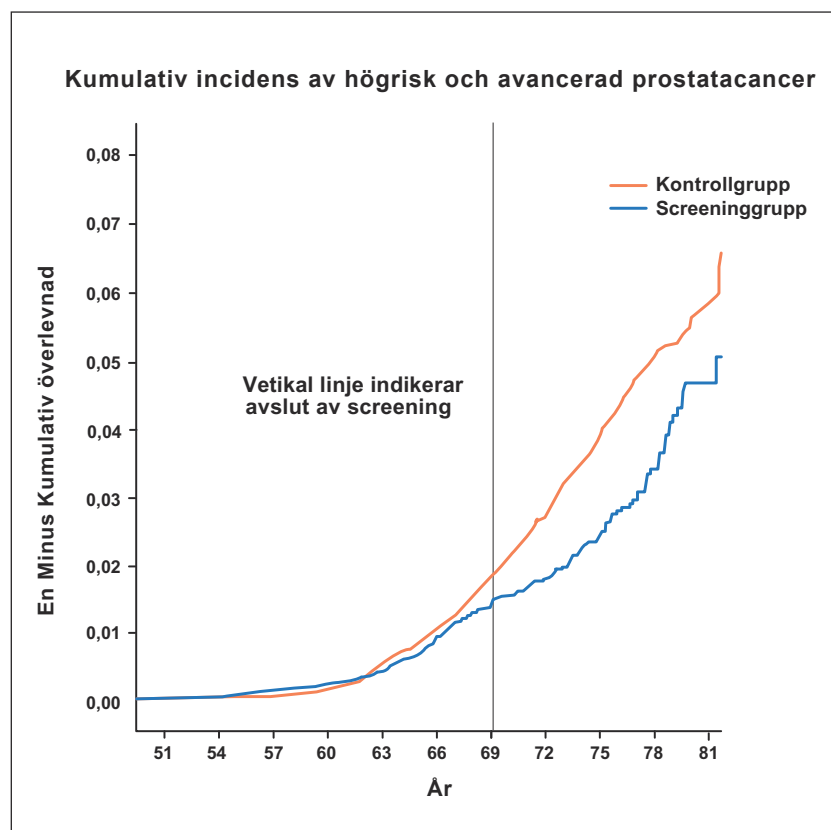
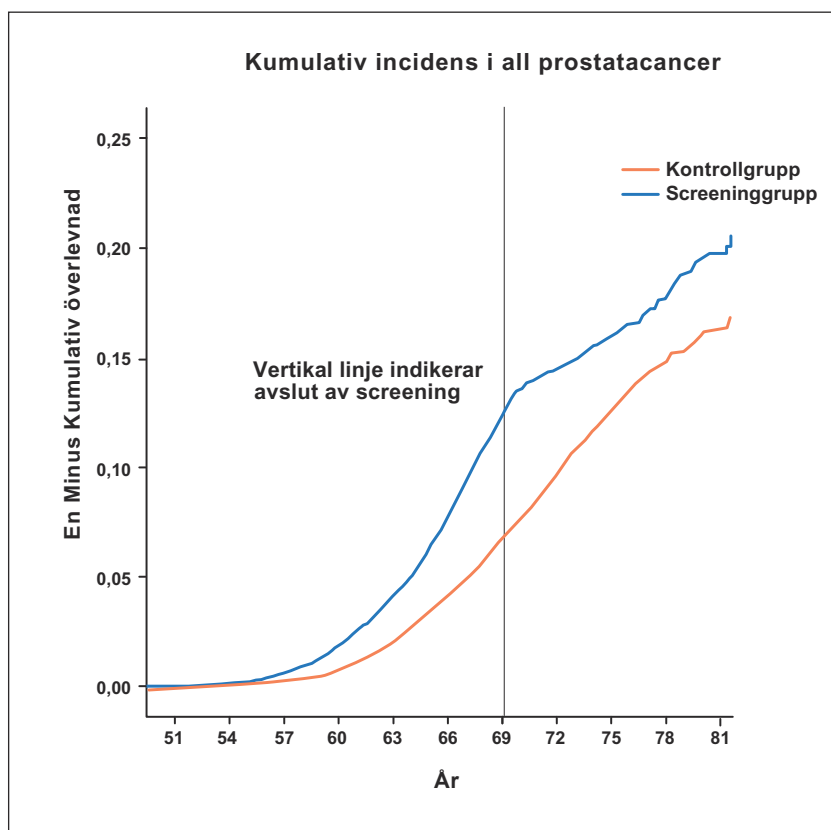


Figur 1. Kaplan-Meier estimat över (a) generell dödlighet och (b) prostatacancer-specifik dödlighet bland deltagare och icke-deltagare i screeninggruppen. P-värden baserade på Log rank test.

PROSTATACANCER INCIDENS EFTER SCREENINGENS SLUT

Screening gruppen			Kontrollgruppen		RR	P
Tids intervall	Antal nya fall	Antal fall per 1000 person-år	Antal nya fall	Antal fall per 1000 person-år	RR	P
0-3	49	3.08	169	9.86	0.31	<.001
3-6	59	5.69	118	10.63	0.54	<.001
6-9	35	5.85	63	9.78	0.60	<.001
9-12	30	10.90	21	7.11	1.53	NS
Total	173	4.94	371	9.86	0.50	

Antal nya fall/1000 person-år diagnosticerade i screening och kontrollgruppen efter screeningens avslut, uppdelat i 3-års intervall.



Figur 2. Risk för prostatacancer över tid efter screeningens avslut vid 69 års ålder. Figur a) anger all prostatacancer och b) enbart hög-risk och avancerad prostatacancer.

var 68.7 år (67.0-70.8). I samband med den sista inbjudan informerades männen i screeninggruppen om att några ytterligare inbjudningar inte skulle ske eftersom det är osäkert om screening har effekt över 70 års ålder. I denna studie följdes alltså männen från en tidpunkt motsvarande screeningens avslut. För screeninggruppen utgjordes denna tidpunkt datum för sista inbjudan. För kontrollgruppen imputerades data baserat på datum för sista inbjudan bland åldersmatchade män i screeninggruppen. På så sätt kunde en "post-screening period" definieras för alla män. Sista uppföljning var något av 1) prostatacancer diagnos, 2) död, 3) emigrering/lost to follow up, 4) 30 juni 2012 eller 5) maximal uppföljningstid 12 år, det som kom först.

Vi fann att screeninggruppen hade en lägre incidens av högrisk cancer i upp till 9 år efter screeningens avslut, varefter screeninggruppens risk för denna typ av prostatacancer nådde samma nivå som kontroll gruppens (Tabell 2). Majoriteten av cancerna som diagnosticerades efter att screeningen hade avslutats var intermediär- eller högrisk cancer. Figur 2 a) och b) visar Kaplan-Meier estimat på kumulativ incidens av prostatacancer och hög-risk prostatacancer över tid. Även prostatacancer-dödligheten uppvisade samma tendens, med en reducerad risk upp till 9 år efter screeningens avslut (Tabell 3). Detta arbete styrker tankegångarna som just nu diskuteras mycket, nämligen att screeningen bör stratifieras utifrån riskfaktorer och istället för en generell övre åldersgräns bör tidpunkten för screeningens avslut individualiseras.

FJÄRDE ARBETET

I fjärde arbetet (submitted) analyserades magnetkamera (MR) undersökning av prostata som screeningmetod. När det gäller detektion av signifikant cancer, har multiparametrisk MR och riktade biopsier visat sig vara överlägset vanlig diagnostik med systematiska biopsier. Vi utförde därför en pilotstudie inom sista omgången av Göteborgs screening studie, som ägde rum under 2013-2014. Alla män med PSA ≥ 1.8 ng/ml erbjöds MR. Vid tumorsuspekt fynd på MR kallades männen för riktade biopsier mot det suspekta området, utöver de systematiska ultraljudsledda biopsierna.

PROSTATACANCER DÖDLIGHET

Tidsintervall	Screeninggruppen		Kontrollgruppen		RR
	Antal PC-dödsfall	Antal PC-dödsfall per 1000 person-år	Antal PC-dödsfall	Antal PC-dödsfall per 1000 person-år	RR
0-3	0	0	5	0.86	0
3-6	6	1.70	14	3.62	0.43
6-9	6	2.86	13	5.59	0.46
9-12	6	6.23	5	4.63	1.2
Total	18	0.50	37	0.94	0.49

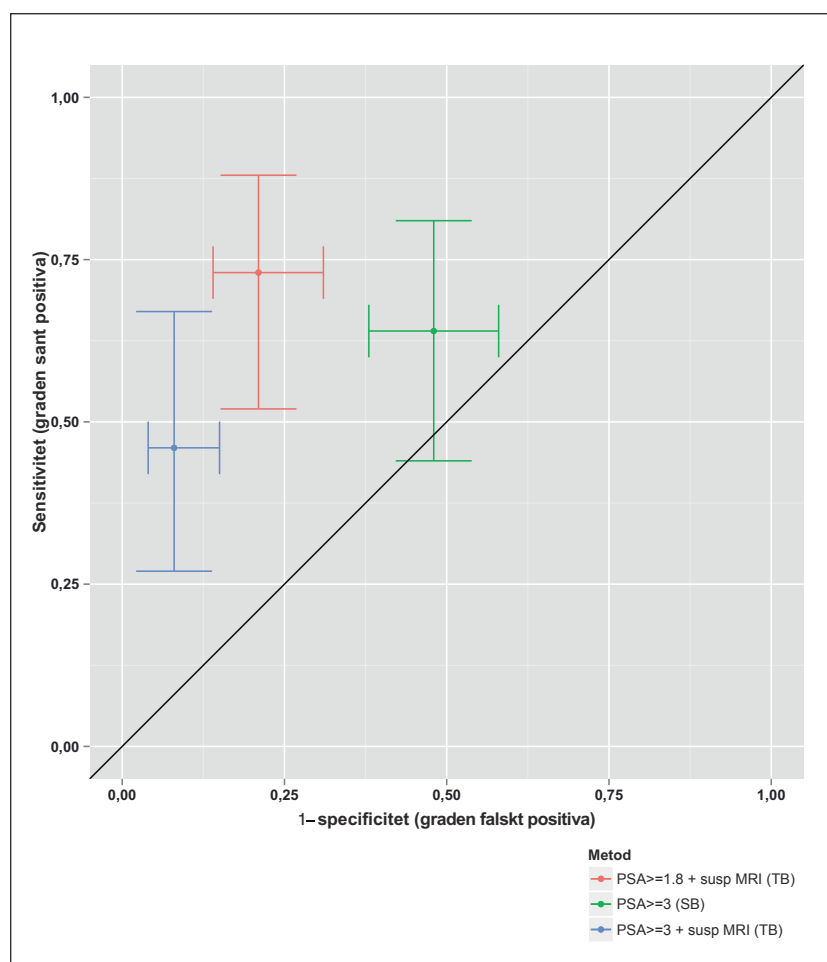
Prostatacancer dödlighet i screening och kontrollgruppen efter screenings avslut, uppdelat i 3-års intervall
PC=prostatacancer, RR=relativ risk

Tre olika screening-strategier jämfördes avseende detektion av signifikant cancer:

1. PSA ≥ 3.0 ng/ml följt av systematiska biopsier (SB)
2. PSA ≥ 3.0 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR
3. PSA ≥ 1.8 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR

Vi fann att ett stort antal biopsier kunde undvikas (ökad specificitet) samtidigt som fler potentiellt aggressiva cancrar hittades när MR lades till i screening-algoritmen (Tabell 4). Sensitivitet och specificitet för de tre strategierna visas i Figur 3. Beroende på val av PSA gräns påverkas balansen mellan upptäckt av signifikant/icke-signifikant cancer. Pilotstudien visar på lovande resultat men större studier krävs för att bestämma vilken roll MR skall spela i screening av prostatacancer. Den fullskaliga MR screening studien, Göteborg-2 (G2), är nu igång i Göteborg med avsikt att successivt randomisera 40,000 män. I denna studie kommer olika screening-strategier evalueras inklusive olika biomarkörer och MR med riktade biopsier. Förhoppningen är att studien kan bidra till en mer selektiv och risk-stratifierad screening i framtiden, där den gynnsamma effekten på mortaliteten bibehålls eller ökas samtidigt som överdiagnostiken minskar.

DE TRE SCREENINGSTRATEGIERNA



Test performance för de tre screeningstrategierna (1. PSA ≥ 3.0 ng/ml följt av systematiska biopsier (SB), 2. PSA ≥ 3.0 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR och 3. PSA ≥ 1.8 ng/ml + MR följt av riktade biopsier (TB) om suspekt fynd på MR)

UPPTÄCKT AV CANCER I DEN SISTA SCREENINGEN I GÖTEBORGSSTUDIEN.

Attendees in the 10th screening round (n=384)	1. PSA ≥ 3 (SB)	2. PSA ≥ 3 + MRI (TB)	3. PSA ≥ 1.8 + MRI (TB)
Proportion with MRI indication (proportion)	0	20%	45%
Proportion of men with biopsy indication	20%	6.5%	15%
Overall PC detection rate	5.2%	3.9%	7.0%
Detection of significant PC	4.0%	3.6%	5.9%
Detection rate of insignificant cancer	1.2%	0.3%	1.1%
Detection rate of GS ≥ 7 PC	2.6%	2.3%	3.7%
Detection rate of GS 6 PC	2.6%	1.6%	3.3%

Cancerdetektion i den tionde och sista omgången i Göteborg screeningstudie, utfallet av tre olika screening-strategier.

”Innan allmän screening kan bli aktuell måste vi alltså hitta metoder för att minska underdiagnostiken av potentiellt dödlig cancer och överdiagnostiken av obetydliga tumörer.”

Vår slutsats är att nuvarande PSA screening för prostatacancer inte är optimal och behöver förbättras. Screening-programmets effektivitet avspeglas inte i frekvensen intervallcancer, som är extremt låg. Screening bör påbörjas innan 60 års ålder och tiden för screeningens avslut bör individualiseras. En intensivare screeningalgoritm ger större effekt på PC-dödligheten, och MR verkar lovande för en ökad detektion av aggressiv cancer.

* Prostate Imaging Reporting and Data System

REFERENSER:

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabasen. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/dodsorsaker2015>.
2. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. The lancet oncology. 2010;11(8):725-32. Epub 2010/07/06.

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. Epub 2014/08/12.

4. Socialstyrelsen. Screening för prostatacancer - rekommendation och bedömningsunderlag. 2012.

5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46.

6. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(14):1050-8.

7. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. European urology. 2012;61(5):1019-24. Epub 2012/02/18.

8. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology. 1997;50(4):562-6.

9. Roobol MJ, Grenabo A, Schroder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(17):1296-303. Epub 2007/08/31.

10. Andersen SB, Tornberg S, Kilpelainen S, Lynge E, Njor SH, Von Euler-Chelpin M. Measuring the burden of interval cancers in long-standing screening mammography programmes. Journal of medical screening. 2015.

11. Grenabo Bergdahl A, Holmberg E, Moss S, Hugosson J. Incidence of Prostate Cancer After Termination of Screening in a Population-based Randomised Screening Trial. European urology. 2013. Epub 2013/06/01.

12. Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, Hugosson J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. Cancer. 2009;115(24):5672-9. Epub 2009/10/09.

ANNA GRENABO BERGDAHL, ST-LÄKARE, UROLOGKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ANNA.GRENABO@VGREGION.SE

