

# NY MODELL FÖR TESTNING FÖR PROSTATACANCER

Stockholm 3-studien som publicerades i Lancet Oncology hösten 2015, visar att det i en screeningsituation går att minska biopsierna vid prostatatestning med en tredjedel utan att missa cancrar med en Gleasonsumma på 7 eller högre vid första testtillfället. Modellen som kombinerar kliniska riskfaktorer, gen- och proteinbiomarkörer samt utfall av prostataundersökning kan bidra till att överdiagnostisering och överbehandling av prostatacancer minskar. **Jan Adolfsson**, docent, CLINTEC- institutionen och **Henrik Grönberg**, professor, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet, beskriver studien och dess resultat.

**P**rostatacancer är den vanligaste cancerformen och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos svenska män. Totalt får cirka 10 000 svenska män en prostatacancerdiagnos varje år och ungefär 2 500 dör av sin cancer. De flesta får sin diagnos efter att man funnit att prostata specifik antigen (PSA) i blodet är förhöjt. PSA kan dock också vara förhöjt vid ofarlig prostataförstoring och vid infektioner i prostata samt i den nedre urinvägen. Vid ett förhöjt PSA går man vanligen vidare med prostatabiopsier för att leta efter en cancer. Om man har ett PSA mellan 3 och 10 ng/ml är risken att ha en prostatacancer ungefär 20 % vilket innebär att biopsierna hos flertalet män är onödiga. Detta betyder att träffsäkerheten (specificiteten) för PSA är dålig. En prostatabiopsi är inte helt utan besvär och medför också en risk för infektion med åtföljande blodförgiftning. Man ser idag en ökad antibiotikaresistens i dessa fall och sammantaget så vore det av stort värde om man kan minska behovet av att biopsiera. Känsligheten (sensitiviteten) hos PSA är hög men man finner många cancrar som är små och med låg Gleasonsumma. Man kan anta att dessa tumörer aldrig skulle hinna utvecklas till en klinisk relevant tumör under många av dessa mäns återstående levnadstid. Här kan man tala om en överdiagnostik. Då man från början inte säkert kan säga vilken tumör av de som upptäckts som kommer att bli kliniskt betydelsefull så sker också en överbehandling. Man vet inte säkert i vilken utsträckning det sker en överdiag-

nostik eller överbehandling. De män som har små tumörer blir idag allt oftare föremål för en aktiv uppföljning utan att man behandlar direkt och kan på så sätt slippa behandlingsrelaterade komplikationer. De får, å andra sidan, leva med regelbundna uppföljande undersökningar och vetskapen om att de har en cancer.

Den dåliga träffsäkerheten hos PSA och risken för överdiagnostik och överbehandling har hittills varit de bärande argumenten mot att införa en befolkningsbaserad screening för prostatacancer.

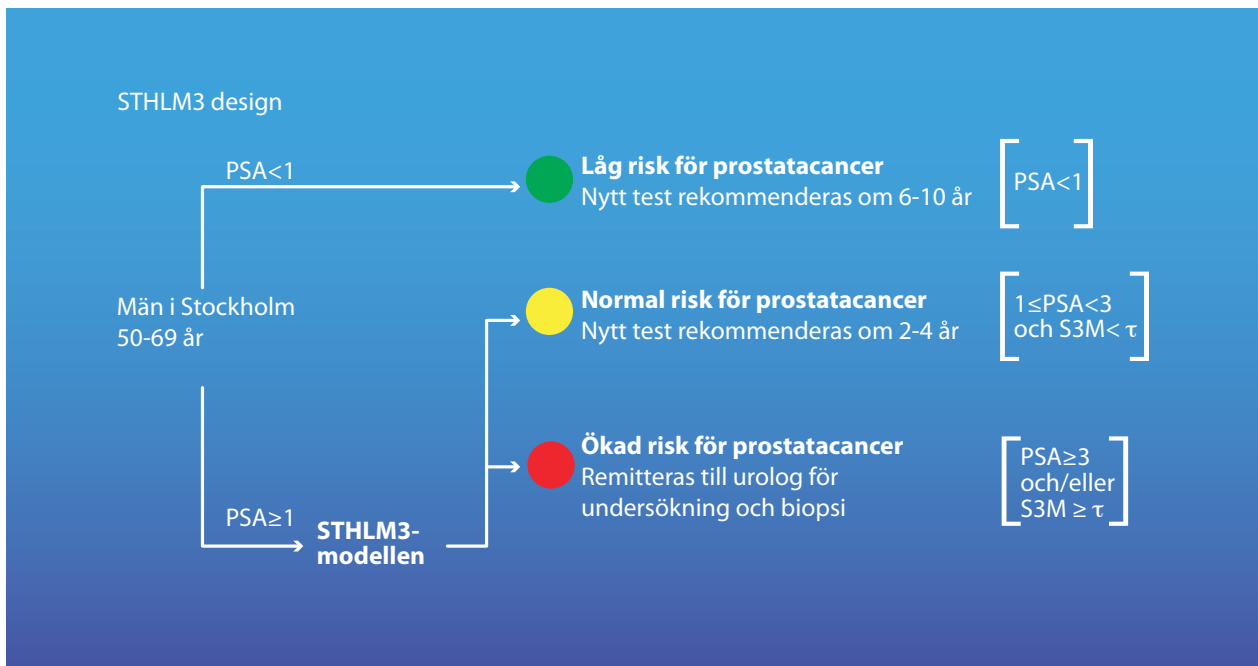
## STOCKHOLM 3-STUDIEN

En del i bakgrunden till Stockholm 3-studien är en ökande ostrukturerad användning av PSA-test hos män. Exempelvis har 65 % av alla 65-åriga män i Stockholm tagit ett PSA-prov under de senast fem åren. Det tas varje år cirka 130 000 PSA prover i Stockholm som resulterar i att drygt 5 000 biopsier görs och att omkring 2 000 män får en prostatacancerdiagnos. Syftet med Stockholm 3-studien var att öka träffsäkerheten vid testning för prostatacancer utan att minska känsligheten att hitta tumörer med Gleasonsumma (GS) 7 eller högre (7+).

Nästan 146 000 män mellan 50-69 år utan känd prostatacancer i Stockholms län bjöds in till studien motsvarande ett första screeningtillfälle. Av dessa deltog 11 300 män i den del av studien där modellen utarbetades och 47 688 i den del där modellen testades fullt ut.



**"Risken för överdiagnostik och överbehandling har hittills varit de bärande argumenten mot att införa en befolkningsbaserad screening för prostatacancer."**



Figur 1

Den diagnostiska Stockholm 3-modellen (S3M) består av kända riskfaktorer, biomarkörer och resultatet av prostataundersökning hos urolog. I studien (figur 1) tog männen ett blodprov på en provtagningscentral och svarade på ett frågeformulär om levnadsvanor, etc. Hos alla män analyserades först PSA. Om det var under 1 ng/ml så analyserades inte resten av biomarkörpanelen medan om PSA var 10 ng/ml eller högre så rekommenderades biopsi direkt. Den nya biomarkörpanelen analyserades med andra ord bara om PSA var mellan 1 och 9,9 ng/ml. Om PSA var över 3 ng/ml. Där gjordes en prostataundersökning inkluderande ultraljud och en biopsi om det inte fanns kontraindikationer. Likaså om den i S3M beräknade risken att ha en GS7+ cancer var lika med den som vid ett PSA över 3 ng/ml så rekommenderades en undersökning av urolog.

Av de 47 688 män som deltog i den del där modellen testades, rekommenderades 7 606 att gå till en urolog och 4 947 med PSA mellan 1 och 9,9 ng/ml biopsierades. I studien utvecklades ett standardiserat biopsiprotokoll som nu blivit rutin inom urologin i Stockholm och som också föreslås i det nationella vårdprogramarbetet. Betydelsen av detta är att alla biopsier kan komma att göras enligt en och samma modell.

De riskfaktorer som ingår i S3M är ålder, familjehistoria av prostatacancer och tidigare negativ biopsi. I biomarkörpanelen ingår en genetisk score som grundar sig på 232 single nucleotide polymorphisms (SNP:ar). Vidare analyseras totalt PSA, fritt PSA, intakt PSA, humant kallikrein 2 (hK2) samt två i sammanhanget nya markörer, beta-microseminoprotein (MSMB) och macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1).

Alla markörer som identifierades i den del av studien där modellen utarbetades visade sig också bidra signifikant till utfallet i den slutgiltiga studien. Biomarkörerna analyseras på två chip, ett för SNP:arna och ett för proteinmarkörerna som utvecklats i samarbete med Thermo Fisher Scientific. Till riskfaktorerna och biomarkörpanelen lades sedan utfallet av

prostataundersökningen, palpationsfynd och prostatavolym och man får då den totala modellen.

#### HUVUDRESULTAT I STOCKHOLM 3-STUDIEN

- 32 % färre biopsier totalt
- Samma antal Gleasonsumma 7+ cancrar
- 17 % färre Gleasonsumma 6 cancrar
- 44 % färre biopsier hos män som inte visade sig ha en cancer

Om man kombinerar gen- och proteinbiomarkörer med kliniska data så kan man i PSA-intervall 1-9,9 ng/ml öka träffsäkerheten utan att minska känsligheten för att hitta prostatacancer med en GS 7+. I Stockholm 3-studien minskade antalet biopsier med totalt 32 % och med 44 % hos dem som hade en normal biopsi. Man hittade också något färre tumörer med GS6 eller mindre. De GS 6 tumörer som modellen inte upptäckte hade samtliga en total tumörlängd i biopsierna på mindre än 10 mm.

Stockholm 3-studien publicerades i Lancet Oncology hösten 2015 (Grönberg et al, Lancet Oncology 2015, e-pub 9 november).

I en hälsoekonomisk utvärdering av studien kan man se att trots att kostnaden för Stockholm 3-panelen är högre än för PSA-testet så blir ett byte till panelen minst kostnadsneutralt det vill säga totalkostnaden för diagnostiken ökar inte. Detta beror i huvudsak på att man gör färre biopsier med åtföljande färre biopsikomplikationer och i mindre utsträckning på att man finner något färre män med GS 6 cancrar.

Stockholm 3-studien har en så kallad parad design, vilket innebär att hos alla män med ett PSA mellan 1 och 9,9 ng/ml har både PSA och S3M analyserats och utvärderats. Alla män som visats ha ett PSA på 3 ng/ml eller högre har remitterats för urologisk bedömning. I dagens verklighet kan man anta att så inte sker. Kan man ersätta dagens PSA-testning

## ••• prostatacancer

med en strukturerad S3M, det vill säga att alla som uppnår en risknivå för Gleason 7+ cancer som motsvarar den som man optimalt kan uppnå med PSA 3 ng/ml, så kan man antagligen undvika fler biopsier än vad som gjordes i studien. Därmed kan man ytterligare minska kostnader och risk för biopsikomplikationer jämfört med idag. Studien fortsätter i så måtto att man följer användningen av PSA i gruppen som deltagit och även utvecklingen hos de män med GS 6 cancer som inte hade hittats med S3M.

### FRAMTIDA UTVECKLING

Sammanfattningsvis så har studien visat att S3M ökar den diagnostiska specificiteten i PSA-intervallet 1-9,9 ng/ml med totalt en tredjedel färre biopsier utan att antalet tumörer med GS 7+ påverkas och man minskar antalet små GS 6 tumörer som hittas något. Därmed minskar risken för både biopsikomplikationer och överdiagnostik. Hur detta ska användas är ännu inte klart. Testet som sådant löser inte den situation med vild screening som vi idag har på många håll i Sverige. För att göra detta krävs en strukturerad testning och kanske framför allt en strukturerad uppföljning av de test som tas så att alla män med positiva test, vare sig det är PSA eller Stockholm 3-panelen, får en adekvat uppföljning. De nya kunskaperna som framkommit på olika områden inklusive de från Stockholm 3-studien är på förslag att bedömas i en uppdatering av Socialstyrelsens rekommendation om screening för prostatacancer.

En begränsning med Stockholm 3-studien är att den bara är gjord på svenska män. En likande studie är planerad i norra Kalifornien där män med mer varierad etnicitet kommer att ingå. Studien görs som ett samarbete mellan Kaiser Permanente, en sjukvårdsorganisation i Kalifornien, och Thermo Fisher Scientific.

Det återstår att pröva S3M i klinisk praxis. Man kan anta att även om man byter PSA mot S3M i klinisk praxis utan att införa en formell screening finns mycket att vinna. I första hand färre biopsier och därmed färre biopsikomplikationer.

Likaså, vare sig man använder S3M i en screening eller i klinisk diagnostik, kan man i en framtid tänka sig att man utifrån resultatet går vidare till en magnetkameraundersökning och eventuellt biopsi för att ytterligare minska antalet biopsier och skärpa diagnostiken. En sådan studie baserad på S3M startas i Stockholm 2016.

### ETT STORT TACK TILL ALLA SOM VARIT MED

Studien hade inte kunnat genomföras utan en stor solidarisk ansträngning från många personer;

- I första hand alla de 58 818 män som deltog i studiens olika faser
- Carin Cavalli-Björkman, Britt-Marie Hune, Astrid Björklund och Camilla Björk som skötte den praktiska sam-

ordningen och svarade på mängder med telefonsamtal från män och läkare samt höll ordning på alla uppgifter och data

- Mark Divers, Anki Carman, Amina Said, Tove Rylander Rudqvist, Susanne Johansson, Ulrika Bolin, Anette Hellman vid KI Biobank samt Staffan Bergh, Emma Ridell, Peter Arnelöv, Cecilia Agardh, Carita Björkman, Eva Bürén och Camilla Lagerberg som tog hand om alla prover

- Peter Matha, Johan Saak, och Carina Ritzmo Karolinska Universitetslaboratoriet för organisation och hantering av provtagning vid de drygt 60 olika provtagnings-centralerna runt om i Stockholms län

- Alla öppenvårdsurologer som tog hand om männen och utförde alla drygt 7 000 biopsier. Följande urologer gjorde 100 eller fler biopsier, Olof Jansson, Magnus Annerstedt, Dushanka Kristiansson, Håkan Ageheim, Christer Kihlfors, Anders Hallin, Magnus Törnblom, Ulf Bergerheim, Henrik Zetterquist, Xiaolei Fang, Carl-Gustav Nettelblatt, Bo Jacobsson, Caroline Elmér, och Mikael Lagerkvist

- Unilabs AB i Stockholm med Marie Julin, Christer Kjällström, Katariina Forsberg, Anne Udo och HistoCenter AB i Göteborg med Kristina Räftegård för omhändertagandet av de över 80 000 biopsikolvarna för patologisk bedömning och ett speciellt tack till Helena Hermelin vid Laboratoriemedicin i Falun

- Thermo Fisher Scientific med Per Matsson och Thermo Fisher Scientific team i Uppsala samt Peter Jacobs & the Quant Studio team i Europa och Kalifornien

- STHLM3:s Scientific Advisory Board med Peter Albertsen, Freddie Hamdy, Ian Thompson, Kenneth Muir, Jan-Erik Damber, Jonas Hugosson and Anders Bjartell.

### FINANSIERING AV STUDIEN

Stockholm-3-studien har finansierats av Stockholms läns landsting (Catarina Andersson-Forsman, Anna Starbrink, Lars-Joakim Lundkvist och Ann-Charlotte Eklöf).

### BINDNINGAR OCH JÄV

Henrik Grönberg har fem diagnosrelaterade patent under behandling, har patentansökningar licensierade till Thermo Fisher Scientific och kan komma att erhålla royaltys från försäljning relaterade till dessa patent. Martin Eklund finns med på fyra av dessa patentansökningar. Karolinska Institutet samarbetar med Thermo Fisher Scientific kring utveckling av teknologi i anslutning till S3M. Övriga i studiegruppen har inte redovisat några bindningar eller jäv.

*För STOCKHOLM-3-studiens studiegrupp; Marcus Aly, Tobias Nordström, Peter Wiklund, Yvonne Brandberg, James Thompson, Fredrik Wiklund, Johan Lindberg, Mark Clements, Lars Egevad och Martin Eklund.*

JAN ADOLFSSON, DOCENT, CLINTEC-INSTITUTIONEN, KAROLINSKA INSTITUTET, JAN.ADOLFSSON@KI.SE



HENRIK GRÖNBERG, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIostatistik, KAROLINSKA INSTITUTET, HENRIK.GRONBERG@KI.SE



Fotograf: Stefan Zimmerman