



Ny **avhandling** långtidseffekten



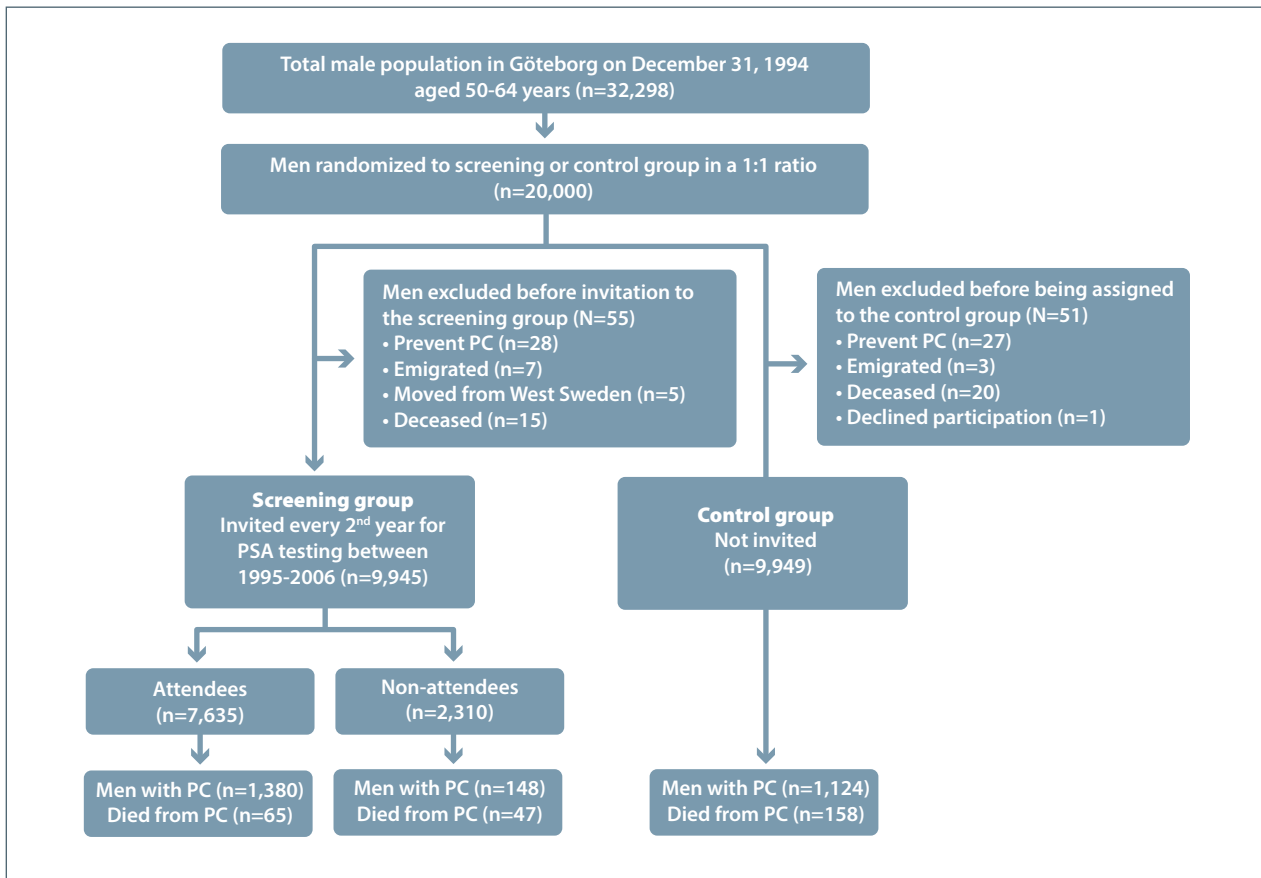
från Sahlgrenska följer upp av **PSA-screening**

En ny studie visar att de män som bjuds in till organiserad PSA-screening minskar risken för död i prostatacancer med cirka 30 procent – jämfört med män som inte bjuds in. Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning. Det skriver överläkare **Maria Frånlund** vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i en sammanfattning av den uppmärksammade avhandling som hon nyligen presenterade vid Sahlgrenska Akademin.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige. Sjukdomen drabbar främst äldre män och medianåldern vid död i prostatacancer är 82,6 år. Mer än 70 procent av de cirka 10 500 män, som årligen diagnostiseras, är över 65 år. Denna sjukdom är vanligen långsamt växande och har en lång och symptomfri fas, då

cancern (om den upptäcks) kan behandlas och botas. Genom tidig upptäckt kan man undvika spridning till andra delar av kroppen. Män som får symtom av sin tumör har ofta en långt gången och icke botbar sjukdom. Sedan mitten på 90-talet kan män, genom ett enkelt blodprov, testa sig med så kallat prostataspecifikt antigen (PSA).

PSA-provtagning/diagnostik bland friska, symtomfria män syftar till att upptäcka prostatacancer i en tidig och botbar fas. Den största nackdelen med PSA-testning i denna grupp är att många av de män som diagnostiseras aldrig skulle ha utvecklat en farlig eller dödlig sjukdom. Detta kan medföra oro, onödiga behandlingar och be-



CONSORT diagram från Göteborgsstudien. Sista uppföljningsdatum var 2016-12-31.

handlingsrelaterade biverkningar som påverkar livskvaliteten negativt, såsom nedsatt sexualfunktion, urinläckage och besvär från tarmen.

OMFATTANDE DEBATT

Under 2018 bedömde Socialstyrelsen, trots massiv kritik från sakkunniga, att fördelarna med ett nationellt screeningprogram baserat på PSA-provtagning inte klart överväger nackdelarna (överdiagnostik och överbehandling). Denna rekommendation startade en omfattande debatt i Sverige, eftersom många män ändå väljer att testa sig – men på eget initiativ. Dessvärre leder denna typ av oreglerad PSA-provtagning till att många män testas i fel ålder, ofta med bristande information och med fel uppföljning. Okontrollerad PSA-testning (så kallad opportunistisk screening), omfattar idag sannolikt hälften av alla män över 50 år. Provtagningen är inte möjlig att utvärdera, vare sig när det gäller effekt eller kostnader. Detta har lett till att Socialstyrelsen och SKL rekommenderat och stödjer de landsting och regioner som

avser starta så kallad ”organiserad prostatacancer-testning”. Bakom detta initiativ finns förhoppningar om ett ökat kunskapsläge, en mer jämlik vård och att förbättrade metoder ska skifta balansen skada/nytta till en mer gynnsam situation. På vilket sätt ett framtida screeningprogram bör utformas är således inte fastställt, och det pågår även en världsomspännande diskussion beträffande huruvida PSA-screening verkligen minskar dödligheten i prostatacancer¹.

Avhandling ”Prostate Cancer Screening: Outcomes and Risk Prediction”² presenterades nyligen vid Sahlgrenska Akademin. Avhandlingen har fokuserat på utfall och riskprediktion i syfte att öka förståelsen för PSA-screening. Delarbetena i avhandlingen härrör från en stor randomiserad, populationsbaserad screeningstudie, startad 1995 i Göteborg och med 10 000 män i respektive grupp (en screening- respektive en kontrollgrupp). Männerna i screeninggruppen har erbjudits PSA-prov vartannat år och prostatabiopsi (cellprov) om värdet varit mer eller lika med 3.0

ng/ml. Männerna som lottades till kontrollgruppen har inte fått någon inbjudan till PSA-provtagning, men de har haft tillgång till PSA-testning utanför studien (på eget initiativ). Under våren 2014 avslutades den 10:e och sista screeningomgången. Data har länkats mot cancerregistret, dödsorsaksregistret samt mot populationsregistret. Göteborgsstudien är unik på många sätt och har idag den längsta uppföljningstiden av alla screeningstudier i världen (22 år).

INGEN FÖRHÖJD RISK MED VATTENKASTNINGSSYMTOM

Den första studien publicerades 2012 i British Journal of Urology³. I studien undersöktes huruvida män med förhöjt PSA och vattenkastningsbesvär hade större risk för prostatacancer än män utan besvär. I studien användes ett frågeformulär avseende vattenkastningssymtom. Detta besvarades vid undersökningen på urologmottagningen. Männerna genomgick ultraljud och cellprovtagning i samband med läkarbesöket. Totalt analyserades svar från 2 353

”Slutsatsen blev att det initiala PSA-värdet var starkt kopplat till framtida utfall. Dessvärre tillförde inte ett tilläggsprov med så kallat kvot-PSA något till PSA och är således inget användbart tilläggstest vid PSA under 3.0 ng/ml.”

män som genomgick utredning i samband med sin första screeningomgång. Logistisk regression med variablerna: ålder, kvot PSA (fritt/total PSA), prostatavolym och symtom användes med utfallsmåttet prostatacancer. Analysen visade att ålder (odds ratio (OR) = 1.1), prostatavolym (OR 0.96), kvot PSA (OR 0.97), PSA (OR = 1.09) och vattenkastningssymtom (OR = 0.78) var statistiskt signifikant relaterade till risken för prostatacancer hos män med PSA över 3.0 ng/ml. Ett OR på 0.78 talar för att män med symtom har lägre sannolikhet för prostatacancer än män utan symtom. Från studien kan man dra slutsatsen att vattenkastningsbesvär vanligen inte är tecken på prostatacancer hos män med förhöjt PSA. Män med dessa besvär utgör inte en högriskgrupp och bör således utvärderas på samma sätt som övriga män med PSA över 3.0 ng/ml. Detta är viktig information då symtom från urinvägarna och PSA-förhöjning ofta kan föreligga hos män som söker konsultation, inte minst i primärvården.

”KVOT-PSA INGET ANVÄNDBART TILLÄGGSTEST VID PSA UNDER 3”

Det andra delarbetet publicerades 2018 i Scandinavian Journal of Urology⁴. Studien utvärderade hur den initiala PSA-nivån påverkar senare cancerutfall och död i prostatacancer. Analysen utgick från de 5 174 män som hade PSA < 3 ng/ml vid första screeningomgången. För att utvärdera det prediktiva värdet (möjligheten att förutsäga prostatacancer) av ålder, PSA och kvot-PSA för framtida insjuknande användes Harrell’s c-index baserat på Cox regression. Analysen visade att ålder och PSA, men ej kvot-PSA var associerat med risken för framtida prostatacancer. Män med PSA < 1.0 ng/mL hade efter 19 års uppföljning en kumulativ risk för prostatacancer på 8 procent medan män med PSA i intervallet 2 till 2.99 ng/ml hade 40 procents risk att insjukna. Risken för död i prostatacancer ökade från 0.3 procent till 1.5 procent beroende på männens ursprungliga PSA-nivå. Totalt dog 28 män av sin cancer (trots att de deltog

regelbundet och hade ”normala PSA-värden” vid screeningens början). Slutsatsen blev att det initiala PSA-värdet var starkt kopplat till framtida utfall. Dessvärre tillförde inte ett tilläggsprov med så kallat kvot-PSA (kvoten mellan fritt och totalt PSA) något till PSA och är således inget användbart tilläggstest vid PSA under 3.0 ng/ml.

I det tredje delarbetet (inskickat för publicering) analyserades effekten av organiserad PSA-screening efter lång uppföljningstid (22 år). Studien analyserade även vilka subgrupper av män som trots screening hade en ökad risk för död i prostatacancer. Screening- och kontrollgrupp jämfördes med en ”fiktiv jämförelsegrupp”, där insjuknande och död i prostatacancer baserade sig på data från 1990–1994 (i Göteborg), då PSA-provtagning i Sverige var mycket sällsynt. Med denna analys kan man uppskatta hur dödligheten skulle ha sett ut om ingen PSA-provtagning hade funnits att tillgå. Männerna i kontrollgruppen har inte inbjudits till PSA-screening i studien, men många (cirka 65 procent) har ändå testat sig på eget initiativ (så kallad opportunistisk testning). Resultaten visade på att organiserad PSA-screening minskar dödligheten i prostatacancer med cirka 30 procent och med nästan 50 procent om man jämför med den fiktiva gruppen (baserat på att ingen PSA-testning skett). För att förhindra en man från att dö av prostatacancer behövde man bjuda in 217 män och diagnostisera 9. De män som hade högst risk att dö av sin sjukdom var de män där screening initierades efter 60 års ålder, de som bjöds in men inte deltog (rate ratio 3.23, 95% CI 2.22-4.70) samt de män med förmodad lång överlevnad, där screeningen avslutades för tidigt. För att ytterligare minska dödligheten behöver åtgärder

	Odds Ratio	95% Konfidensintervall	P-värde
Ålder (år)	1.10	1.07–1.12	<0.001
Prostatavolym (cm ³)	0.96	0.96–0.97	<0.001
PSA (ng/ml)	1.09	1.06–1.12	<0.001
Kvot PSA (%)	0.97	0.96–0.99	<0.001
Vattenkastningsbesvär	0.78	0.63–0.98	0.032



”Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning.”

fokuseras på att optimera start- och stoppålder samt minska antalet icke-deltagare. Varför många män väljer att inte PSA-testa sig (trots att de får en kallelse) är oklart och vi behöver en bättre förståelse för detta. Hur ska information utformas? När vi ut till alla? Förstår män vilka för- och nackdelar screening har?

ATT SLUTA MED SCREENING VID 70 KAN VARA FÖR TIDIGT

Den förväntade överlevnaden för en 70-årig man (i Sverige) är idag cirka 15 år. En helt frisk och vital 70-åring har goda chanser att fylla 90 år. Studien som rapporteras i det fjärde delarbetet undersökte om en övre åldersgräns på 70 år (för ett screeningprogram) är tillräckligt hög eller om vissa grupper skulle vara betjänta av screening även i högre åldrar. Analysen inkluderar 4 464 män som deltog vid sitt sista screeningtillfälle. De var då mellan 67 och 71 år och hade ej diagnostiserats med prostatacancer under screeningperioden. Männens följdes upp i cirka 9 år efter att de avslutat screening. Genom Cox regressionsanalys och Harell's c-index kunde olika faktorer (prediktiva variabler) med eventuell in-

verkan på framtida utfall utvärderas. Totalt hittades 186 cancerfall (varav 65 procent var höggradiga) och 21 män dog av prostatacancer under uppföljningstiden. Män som avslutade studien med ett godartat cellprov och PSA 3–10 ng/ml hade en lägre risk för aggressiv sjukdom, jämfört med de män som ej lämnat cellprov och hade PSA 2–3 ng/ml. PSA-nivån vid sista screeningtillfället var den enskilt viktigaste faktorn och majoriteten av männen som dog hade ett PSA > 1.5 ng/ml vid sista provtagning i screeningstudien. Genom att fortsätta screena cirka 40 procent av männen (de med PSA > 1.5 ng/ml) även efter 70 års ålder, skulle man ha chans att tidigare diagnostisera cirka 80 procent av de män som utvecklar farlig prostatacancer och dör av sin sjukdom.

SLUTSATSER I KORTHET

Vattenkastningssymtom utgör INTE en riskfaktor för prostatacancer hos män med förhöjt PSA. Dessa män ska således utredas på samma sätt som övriga män med förhöjda PSA-nivåer.

PSA-nivån inom normalområdet (< 3 ng/ml) har stor betydelse för risken för senare prostatacancer. En del

män dör av sin sjukdom trots att de deltar aktivt i programmet. Detta talar för att en PSA-gräns på 3 ng/ml i vissa fall är för hög och att en övre åldersgräns på 70 år är för låg. I Göteborgsstudien kunde man inte finna att kvot-PSA hade något additivt värde utöver total PSA för att riskstratifiera män (med ett initialt PSA under 3 ng/ml).

Denna avhandling kunde visa att om män bjuds in till organiserad PSA-screening minskar risken för död i prostatacancer med cirka 30 procent jämfört med män som inte bjuds in. Män som deltar i ett organiserat PSA-screeningprogram halverar sin risk jämfört med män som idag enbart har tillgång till självvald opportunistisk testning. De som har störst risk för att dö av sjukdomen är; män som bjuds in först efter 60 års ålder, de som bjuds in men inte deltar och de män som har lång förväntad överlevnad och avslutar programmet vid 70 års ålder.

REFERENSER

1. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519.
2. Frånlund M, 2019. Prostate Cancer Screening: Outcomes and Risk Prediction [Doctoral Thesis from University of Gothenburg]: <http://hdl.handle.net/2077/57825>
3. Frånlund M, Carlsson S, Stranne J, Aus G, Hugosson J. The absence of voiding symptoms in men with a prostate-specific antigen (PSA) concentration of ≥ 3.0 ng/mL is an independent risk factor for prostate cancer: results from the Gothenburg Randomized Screening Trial. *BJU Int*. 2012;110(5):638-43.
4. Frånlund M, Arnsrud Godtman R, Carlsson SV, Lilja H, Mansson M, Stranne J, et al. Prostate cancer risk assessment in men with an initial PSA below 3 ng/mL: results from the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Scand J Urol*. 2018:1-7.

MARIA FRÅNLUND, ÖVERLÄKARE OCH VERKSAMHETSCHIEF VID VERKSAMHETSOMRÅDE UROLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, MARIA.FRANLUND@VGREGION.SE

