

PARADIGMSKIFTE för prostatacancerdiagnostik

Prostatacancerdiagnostik har de senaste 25 åren baserats på det ospecifika PSA-provet och systematiska, transrektala biopsier. Detta har lett till betydande överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös cancer. Nu finns god evidens för att utreda män med höga PSA-värden med MR för att sedan selektivt rikta biopsier mot eventuella tumörmisstänkta områden. I 2020 års nationella vårdprogram rekommenderas en närmast total övergång till MR-baserad diagnostik. Detta kommer att vara av stort värde för patienterna och spara resurser för sjukvården, men det finns många kunskapsluckor som behöver fyllas innan det nya paradigmet är optimerat.

Prostatan är sannolikt det organ i kroppen som oftast drabbas av cancer. De flesta av dessa cancrar är små och tillväxer mycket långsamt – eller inte alls. Att med dessa förutsättningar basera tidig diagnostik av prostatacancer på ett ospecifikt blodprov och spridda, systematiska, biopsier ter sig synnerligen oförnuftigt. Icke desto mindre har detta varit standard sedan mitten av 1990-talet. Systematiska biopsier från palpatoriskt benigna prostatakörtlar har lett till att miljontals män har fått diagnosbesked och behandling för en prostatacancer som inte skulle ha gjort dem sjuka. I Sverige har mer än 50 000 män överdiagnostiserats efter PSA-prov och systematiska biopsier. Paradigmskiftet från systematiska till MR-ledda, riktade biopsier, kommer att minska överdiagnostiken

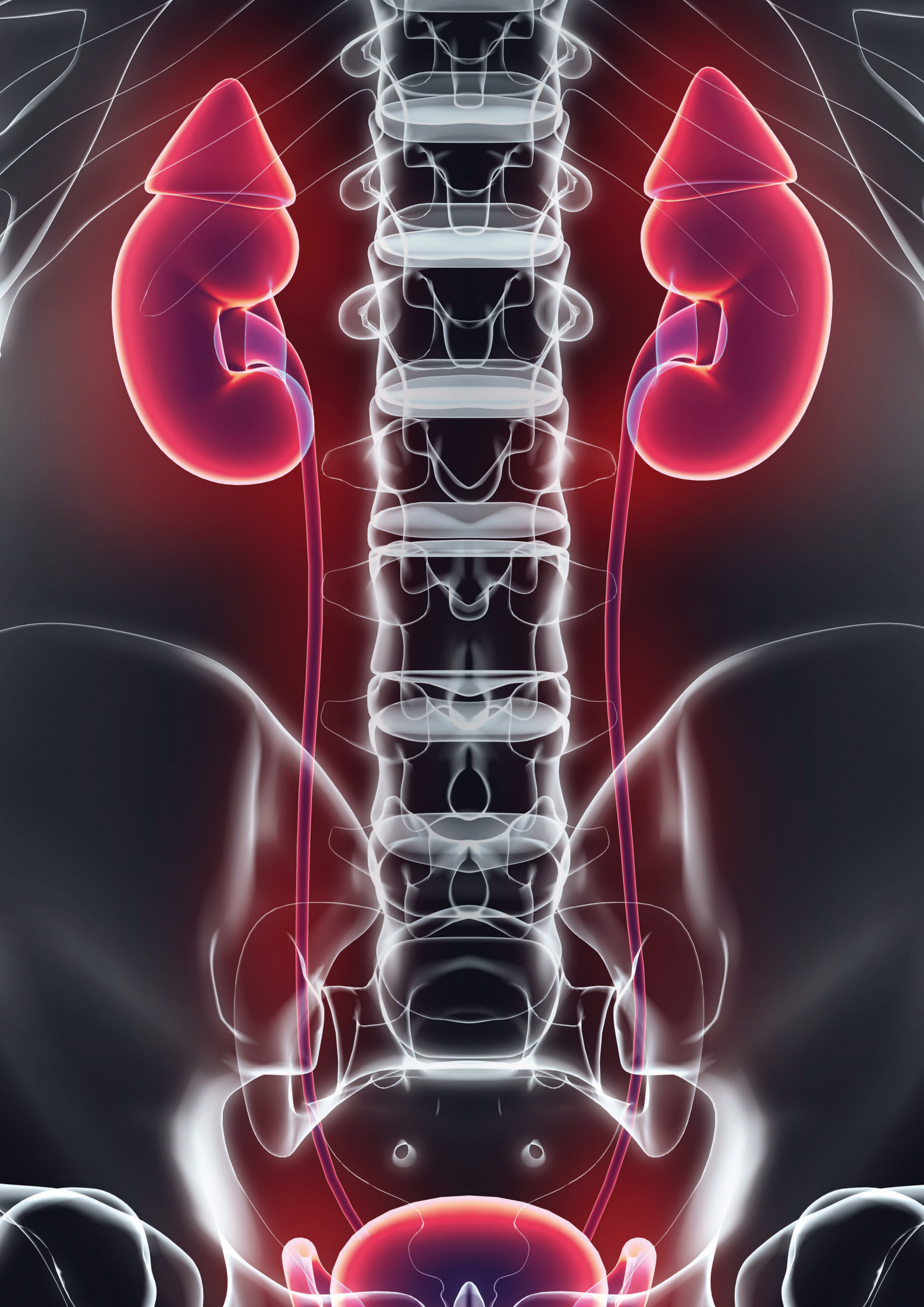
 **Paradigmskiftet från systematiska till MR-ledda, riktade biopsier, kommer att minska överdiagnostiken betydligt och på sikt även dödligheten i prostatacancer. På befolkningsnivå är detta en av de mest betydelsefulla förändringarna någonsin inom cancersjukvården.**

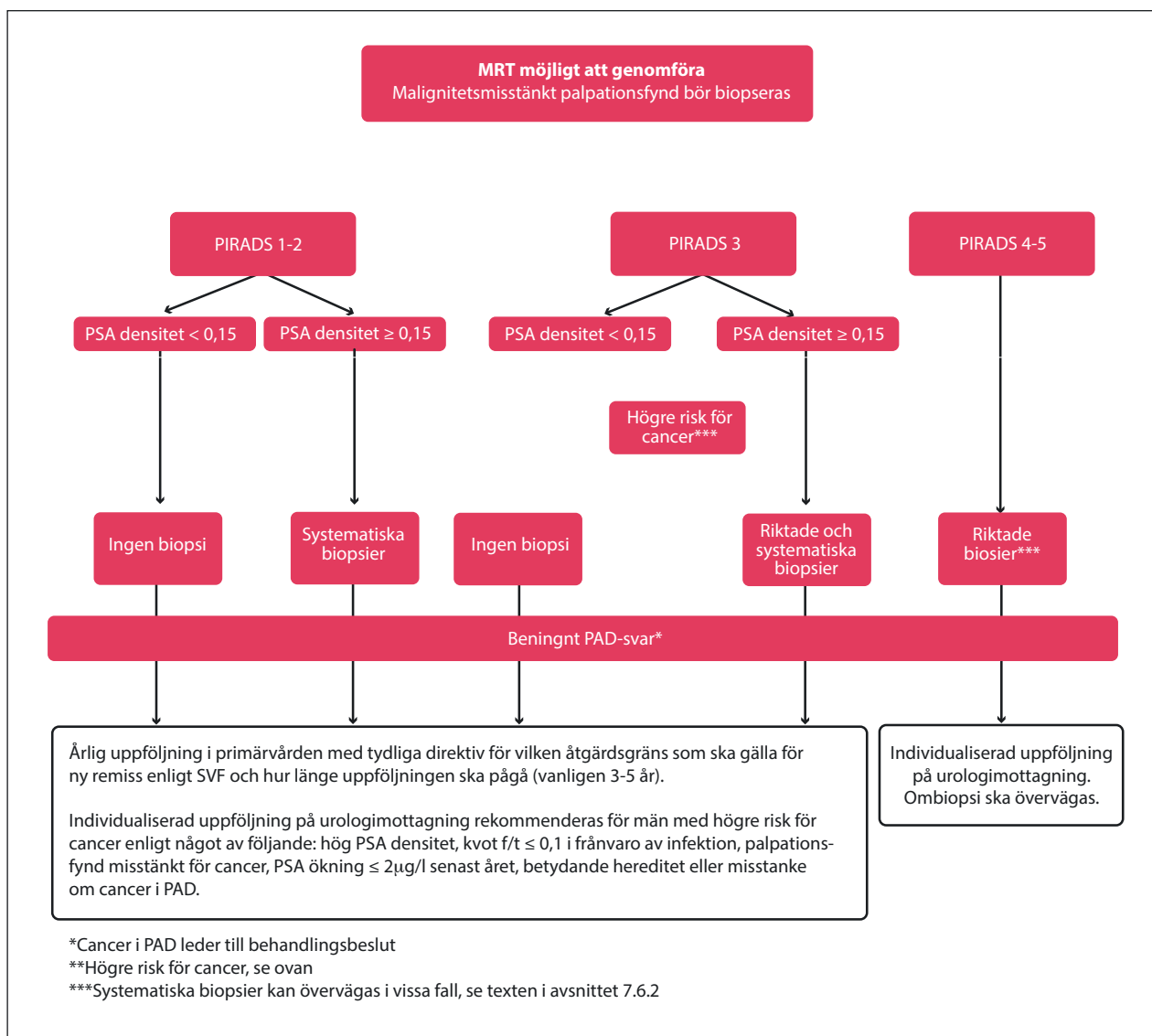
betydligt och på sikt även dödligheten i prostatacancer. På befolkningsnivå är detta en av de mest betydelsefulla förändringarna någonsin inom cancer-sjukvården.

STARK EVIDENS FÖR MR OCH RIKTADE BIOPSIER

År 2019 publicerade Cochrane-institu-

tet en systematisk översikt och meta-analys av 18 studier av värdet av MR och riktade biopsier för diagnostik av prostatacancer¹. Den visade att MR och enbart riktade biopsier mot synliga misstänkta tumörer påvisar färre högt differentierade cancrar (Gleasonsumma 6 = dem vi helst inte vill diagnostisera) och fler lägre differentierade can-





Figur 1: Flödesschema från det nya (mars 2020) nationella vårdprogrammet för prostatacancer.

crar (Gleasonsumma 7–10) hos män med måttligt höga PSA-värden. Den största vinsten är att mellan en fjärdedel och hälften av männen med ett måttligt högt PSA-värde inte behöver genomgå någon prostatabiopsi. De slipper därmed såväl obehag och komplikationer av biopsier, som risken att få en cancerdiagnos och kanske även behandling för en kliniskt betydelslös cancer. En annan betydande vinst är att betydligt färre biopsikolvar tas, vilket sparar resurser för histopatologisk undersökning. En grov uppskattning talar för att den nya algoritmen (Figur 1), kommer att minska överdiagnostiken med omkring 1 000 fall per år. Patologerna kommer att behöva bedöma omkring 80 000 färre prostatabiopsi-

kolvar per år. Till detta kommer sparade resurser för sjukhusvård av infektiösa komplikationer och för aktiv monitorering av män med högt till medelhögt differentierad prostatacancer.

MÅNGA HINDER PÅ VÄGEN

Jämfört med hur prostatacancerdiagnostik har bedrivits det senaste kvartseket känns det nu som att stå på en bergstopp i solsken och blicka ut över kullar och dalar, ned mot ett svalkande dopp i ett glittrande hav vid horisonten (Figur 2). Men vägen ner till havet är lång och krokig. Resten av denna artikel kommer att diskutera de svårigheter som kvarstår att övervinna, innan vi är framme vid målet: ett effektivt, evidensbaserat screeningprogram som

kraftigt minskar dödligheten i prostatacancer utan omfattande överdiagnostik.

Svag evidens för det diagnostiska förloppet som helhet

Det finns nu mycket god evidens för att det initiala utfallet av prostatacancerdiagnostik som baseras på MRT och riktade biopsier är bättre än dagens rutin med systematiska biopsier. Däremot saknas evidens för hur hela det diagnostiska förloppet bör planeras. I vilka situationer bör män genomgå systematiska biopsier? Hur ofta och hur länge bör män med en normal MR följas med PSA-prover? Vilken ökning av PSA-värdet bör föranleda förnyad utredning? Bör denna innebära systematiska biopsier, eller bör först en ny MR utföras?

Och hur ska män med benigna riktade biopsier följas upp? Med nya biopsier, med en ny MR efter ett antal månader, eller bara med PSA-prov? Och vilket är bästa sättet att ta riktade biopsier, visuellt eller med teknik som överlagrar MR-bilderna med ultraljudsbilderna?

Trots dessa kunskapsluckor måste det nationella vårdprogrammet ge rekommendationer som omfattar hela det diagnostiska förloppet. Detta lämnar betydande utrymme för att individualisera handläggningen, men ställer också krav på hög kompetens hos de urologer som utreder män med höga PSA-värden. Förhoppningsvis kommer resultat från prospektiva, väl genomförda studier att fylla dessa kunskapsluckor inom de närmaste åren.

När är systematiska biopsier indicerade?

Diskussioner på kongresser och i vetenskapliga tidskrifter delar debattörerna i två läger: De som anser att MR ska användas för att maximera detektionen av histologiskt "signifikant" cancer (cancer med inslag av Gleasonmönster 4 och/eller 5, det vill säga Gleasonsumma 7–10), och de som anser att MR främst ska användas för att minimera överdiagnostiken av cancer som inte kommer att leda till någon allvarlig sjukdom.

Många studier har utvärderat MR och riktade biopsier genom att samtliga patienter fick genomgå både riktade och systematiska biopsier. Med en sådan studiedesign är det ofrånkomligt att kombinationen leder till att fler cancer diagnostiseras. De allra flesta "ex-

tra cancer" som de systematiska biopsierna påvisar är emellertid små och är huvudsakligen högt differentierade (Gleasonsumma $3+3=6$ eller $3+4=7$). Vi vet att prognosen för denna typ av prostatacancer är synnerligen god, även på lång sikt, och att de svarar för den största delen av överdiagnostiken. Det är alltså uppenbart att tillägget av systematiska biopsier i de flesta situationer gör mer skada än nytta. Även de flesta på sikt allvarliga prostatacancererna tillväxer endast långsamt, från år till år. De flesta som "missas" vid primär diagnostik med enbart riktade biopsier kommer därför troligen att diagnostiseras under uppföljningen, medan de fortfarande går att bota.

En systematisk översikt och metaanalys talar för att kompletterande systematiska biopsier oftast gör mer skada (genom att leda till överdiagnostik) än nytta (genom att påvisa en på sikt allvarlig cancer som skulle bli obotlig innan den diagnostiseras under uppföljningen)². Slutsatsen blir därför att systematiska biopsier endast bör utföras i specifika situationer – till exempel hos män med hög PSA-densitet och en MR som antingen är normal eller bara visar ett litet avvikande område.

PSA-DENSITETENS BETYDELSE

PSA-nivån hos män utan en palpabel prostatacancer är starkt beroende på prostatavolymen, det vill säga på graden av benign prostatahyperplasi. De allra flesta män med måttligt höga PSA-värden (upp till omkring $10 \mu\text{g/l}$) har en godartad prostataförstoring och

inte någon allvarlig cancer. Systematiska prostatabiopsier i denna grupp av män leder därför mycket oftare till överdiagnostik än till att en på sikt allvarlig cancer diagnostiseras.

De senaste åren har ett stort antal studier visat ett starkt samband mellan PSA-densiteten (PSA-värdet dividerat med prostatavolymen) och sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 . MR prostata omfattar alltid en beräkning av prostatavolymen, vilket gör att den fortsatta diagnostiken kan vägledas av PSA-densiteten. Detta ger betydligt bättre information om mannens risk för att ha en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 , än det absoluta PSA-värdet. Män med låg PSA-densitet och en MR som inte visar någon misstänkt cancer (PI-RADS 1–3), har minimal risk att ha en allvarlig cancer och kan därför besparas biopsier³.

Det är värt att notera att de flesta avgörande studierna av MR-baserad prostatacancerdiagnostik inte analyserade värdet av PSA-densiteten^{1,2}. Om informationen från MR kombineras med PSA-densiteten ökar den diagnostiska precisionen³. De flesta män med en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 som "missas" av enbart riktade biopsier har hög PSA-densitet³. Den algoritm som nu rekommenderas i vårt svenska vårdprogram anger därför att män med hög PSA-densitet bör genomgå systematiska biopsier om MR inte visar någon misstänkt cancer (det vill säga bedöms som PI-RADS 1–3, figur 1).

Frågan som kvarstår att besvara är vad som är "låg PSA-densitet" i detta



Figur 2: Efter ett kvarts sekel av uppförssbacke har prostatacancerdiagnostiken nått krönet och kan blicka ut mot öppna vidder, men det är oklart vilken som är den bästa vägen dit (Foto: författaren, Snowdonia National Park i Wales).



sammanhang. I det nationella vårdprogrammet används gränsen $0,15 \mu\text{g/l/cm}^3$, men i själva verket ökar risken naturligtvis kontinuerligt med ökande PSA-densitet. Sannolikheten att påvisa en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 är i praktiken densamma hos en man med PSA-densitet $0,14 \mu\text{g/l/cm}^3$ som hos en man med PSA-densitet $0,16 \mu\text{g/l/cm}^3$. Rekommendationen om att ta eller att avstå från systematiska biopsier bör påverkas även av till exempel ärftlighet, ålder, samsjuklighet, utvecklingen av PSA över tid, absolut PSA-värde och PSA-kvot. Detta talar för att vi borde använda multivariabel riskberäkning, istället för absoluta gränsvärden (se vidare under rubriken Mycket forskning pågår).

BEHÖVER ETT OKLART FYND PÅ MR BIOPSERAS?

Bedömningen av MR prostata görs en-

ligt Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), på en skala från 1 till 5. PI-RADS 1–2 innebär att det inte finns något som ser ut som en cancer och PI-RADS 4–5 innebär stark misstanke på cancer med Gleasonsumma ≥ 7 . PI-RADS 3 är en mellangrupp med oklara fynd som inte är direkt cancermisstänkta, men som inte heller ser typiska ut för någon benign process. Riktade biopsier mot förändringar som klassificeras som PI-RADS 3 påvisar cancer med Gleasonsumma ≥ 7 endast hos en liten andel av männen.

Dessbättre är PSA-densiteten av värde även vid PI-RADS 3. Det nya svenska vårdprogrammet är sannolikt det första i världen som väger in PSA-densiteten och rekommenderar att man avstår från att biopsiera män med PI-RADS 3 om PSA-densiteten är låg ($< 0,15 \mu\text{g/l/cm}^3$), under förutsättning att

det inte finns några andra riskfaktorer, som ärftlighet eller ökande PSA-värden. Denna rekommendation kan emellertid kritiserar med tanke på att PI-RADS-bedömningen varierar betydligt mellan olika radiologer. För att parafrasera Gustaf Fröding: "Det som är PI-RADS 4 i Berlin och Jena, är bara PI-RADS 3 i Heidelberg".

BEHOV AV KOMPETENSUTVECKLING

Samtliga studier av hur olika bedömare klassificerar MR-undersökningar av prostatan enligt PI-RADS visar på en betydande variation, särskilt för PI-RADS 3 (oklart fynd). Inte förvånande har longitudinella studier visat en positiv utveckling över tid för sambandet mellan PI-RADS-gradering och fynd av cancer med Gleasonsumma ≥ 7 . När nu MR prostata införs på bred front, är utbildning och uppföljning av resultat helt avgörande för att de högt ställda

förväntningarna ska kunna uppnås. Tack vare starkt personligt engagemang hos några av våra ledande "MRologer" finns det sedan hösten 2019 en tredagarskurs om utförande och bedömning av MR prostata. Men för att "MRologerna" ska kunna utveckla sin förmåga att klassificera MR-fynd är återkoppling viktig: de behöver få veta om fyndet på MR var en cancer eller inte. Även här kommer träget arbete från en handfull engagerade personer att bära frukt: under 2020 kommer en plattform på INCA för prostatacancerdiagnostik, som medger direkt återkoppling av biopsifynden till den som bedömde MR-bilderna.

Inte bara "MRologerna", utan även urologerna behöver kompetensutveckling. Att ta systematiska biopsier har betraktats som något som alla urologer ska kunna göra. Men för att ta bra riktade biopsier krävs mer ingående kunskaper om prostatans anatomi, förmåga att tolka MR-bilder, och färdighet i att rikta biopsier mot områden i den främre delen av stora prostatakörtlar. Dessutom behöver man kontinuerligt handlägga många män med förhöjda PSA för att kunna navigera rimligt rätt i den bristande evidensen efter benigna riktade biopsier. Om man lägger till förtrogenhet med utrustning för bildfusionsteknik för att ta riktade biopsier på listan över önskvärd kompetens, blir det uppenbart att prostatacancerdiagnostik nu har blivit något som bara några få urologer ska syssla med vid en medelstor urologinhet.

Det är värt att notera att det saknas evidens för att bildfusionsteknik ger bättre riktade biopsier än visuell jämförelse av MR-bilderna och ultraljudsbilden. Min personliga uppfattning, som grundar sig på erfarenheter från båda metoderna, är att erfarenhet och engagemang är viktigare än typen av teknik. I rätt händer ger dock bildfusion klara fördelar när en liten eller måttligt stor tumör i främre delen av en stor prostata ska biopsieras. Det bör därför finnas åtminstone ett prostatacancerdiagnostiskt centrum med tillgång till bildfusion i varje län.

RESURSER MÅSTE PRIORITERAS

Det nya nationella vårdprogrammet ökar behovet av MR prostata med flera

 **Vinsterna med MR-baserad diagnostik för de tiotusentals svenska männen med höga PSA-värden och för den svenska sjukvården i stort (särskilt för urologin och patologin) är emellertid så stora, att resurser för MR prostata måste prioriteras högre än för en del andra tillstånd som nu utreds med MR.**

tusen per år i Sverige. Dessa resurser kan naturligtvis inte trollas fram över en natt. Det är dessutom allt fler andra sjukdomstillstånd som med fördel utreds och följs upp med MR. Vinsterna med MR-baserad diagnostik för de tiotusentals svenska männen med höga PSA-värden och för den svenska sjukvården i stort (särskilt för urologin och patologin) är emellertid så stora, att resurser för MR prostata måste prioriteras högre än för en del andra tillstånd som nu utreds med MR.

Idag görs de flesta MR prostata med kontrast, men nya studier visar att det i de flesta fall går lika bra utan kontrast. Detta gör att mer än dubbelt så många män kommer att kunna göra MR prostata på samma maskin. Resursbristen kommer därför på många håll inte främst att handla om möjligheten att göra själva undersökningarna; det stora problemet är istället bristen på kompetenta bilddiagnostiker som ska tolka bilderna. Dessbättre är intresset för MR prostata stort vid de flesta svenska bilddiagnostiska enheterna, så med den nyligen uppstartade tredagarsutbildningen torde kompetensgapet kunna överbryggas inom några år. Problemet med numerär brist på bilddiagnostiker kommer förhoppningsvis att minska i en tämligen snar framtid, när mjukvara för datorbaserad bildanalys (artificiell intelligens) av MR prostata kommer ut på marknaden.

MYCKET FORSKNING PÅGÅR

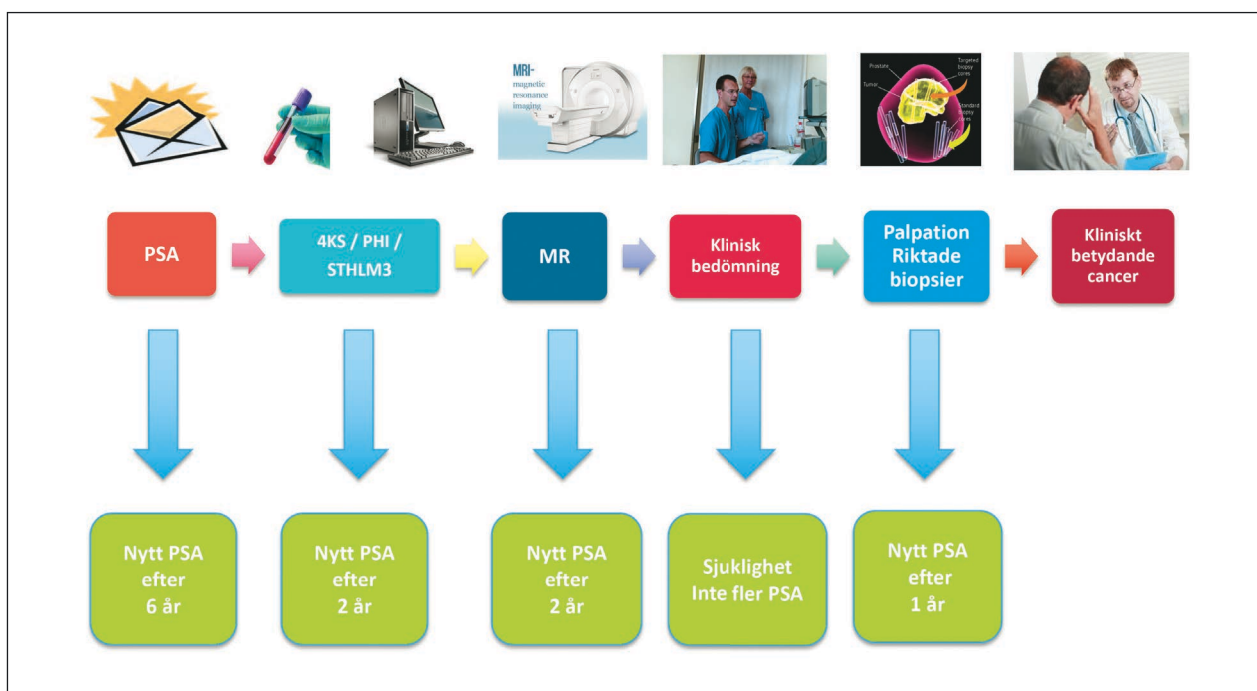
Mycket forskning pågår om värdet av kompletterande blodprov och datorbaserade riskalgoritmer för att definiera vilka män som trots måttligt höga PSA-värden har så låg risk för på sikt

allvarlig prostatacancer att de inte behöver genomgå biopsi. Exempel på sådana test och modeller är PHI, 4KScore och Stockholm3-modellen. I Stockholm pågår en stor populationsbaserad studie av en diagnostisk algoritm som omfattar både Stockholm3-modellen och MR; resultat förväntas redan nästa år. Denna diagnostiska algoritm används redan som klinisk rutin vid S:t Görans sjukhus, med lovan om resultat⁴. I Göteborg pågår en stor randomiserad screeningstudie som utvärderar MR som en del av en riskstratifierad screeningalgoritm. De första resultaten för de diagnostiska effektmåtten kommer nästa år.

Under våren 2020 påbörjas regionala projekt med organiserad prostatacancerdiagnostik i Västra Götalandsregionen och i Skåne. Dessa och efterföljande projekt kommer att ge värdefulla kunskaper om populationsbaserad prostatacancerdiagnostik med MR och riktade biopsier, samt om organisatoriska aspekter av värde för ett framtida nationellt screeningprogram⁵.

FRAMTIDEN: RISKSTRATIFIERAD, SEKVENTIELL OCH RIKTAD PROSTATACANCERSCREENING

Den ideala modellen för prostatacancerdiagnostik illustreras i figur 3. Första steget blir att samtliga män i en definierad åldersgrupp aktivt får information om fördelar och nackdelar med att testa sig för prostatacancer. De som därefter önskar testa sig, lämnar först ett PSA-prov, som inte bara identifierar dem som behöver fortsatt utredning utan även avgör hur långt intervallet bör vara till nästa provtagning för dem som har ett lågt värde. Omkring en



Figur 3: Inom en snar framtid kommer prostatacancerdiagnostiken att huvudsakligen ske genom screening med riskbaserade intervall, sekventiell testning och riktade biopsier.

tredjedel av den manliga populationen kan screenas med endast 3 eller 4 PSA-prov under sin livstid.

För män med ett PSA-värde över en viss nivå (lägre än dagens brytpunkt 3 µg/l, troligen omkring 2 µg/l) blir nästa steg reflextestning med kompletterande analyser av samma blodprov och en datoriserad, multivariabel riskanalys. I riskanalysen ingår det absoluta PSA-värdet, ökningen av PSA över tid, PSA-densitet (om mannen tidigare har genomgått MR), ålder, ärftlighet och tidigare resultat av biopsier. Om mannen inte tidigare har genomgått någon MR med storleksbedömning av prostatan, anger riskanalysen även under vilken prostatavolym (det vill säga över vilken PSA-densitet) som systematiska biopsier bör tas.

De män som i steg 2 visar sig ha hög risk för på sikt allvarlig prostatacancer genomgår en MR, som sorterar bort ytterligare en andel män som inte behöver genomgå biopsi. De män som har misstänkt cancer på MR får träffa en diagnostiker (läkare eller sjuksköterska), som tar riktade biopsier under

förutsättning att mannen inte har svår samsjuklighet. Systematiska biopsier tas enbart om den datoriserade riskanalysen anger behov av detta.

Denna modell för organiserad, in-formerad, riskstratifierad, sekventiell, riktad diagnostik kommer att sälla fram en mycket hög andel män med på sikt allvarlig prostatacancer. Den kommer därmed att kraftigt minska de negativa effekter som nu förhindrar införandet av ett screeningprogram för prostatacancer.

Faktum är att vi redan idag har de verktyg som behövs för att konstruera den diagnostiska modell som skisseras ovan; vad som saknas är ”bara” kunskap om hur de olika verktygen ska utnyttjas på bästa sätt. Mycket talar för att dessa kunskapsluckor fylls inom några få år och att vi i början av 2030-talet har ett heltäckande nationellt screeningprogram för denna vår vanligaste cancersjukdom.

REFERENSER

Drost FH, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy

for detecting prostate cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 4:Cd012663.

Goldberg H, et al. Comparison of MRI- and TRUS-Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2019; e-publ 14 oktober

Boesen L, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. Eur Urol Oncol 2019; 2:311-9

Bergman M, et al. Strukturerat omhändertagande för män som önskar prostatacancercentertestning – Erfarenheter från Prostatacancercentrum Capio S:t Göran. Läkartidningen 2018; 115:FCDT

Screening för prostatacancer - rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018.

