

Ökad precision i

” *Testning med PSA är vanligt både bland män i en hög ålder där man inte påvisat någon nytta med tidig diagnostik och det är även vanligt med alltför frekvent testning bland yngre män. Detta leder till ett stort antal onödiga biopsier med benignt utbyte, ett stort antal biopsi-relaterade infektioner, och påtaglig överdiagnostik.”*

prostatacancerdiagnostiken

– hög tid för en ny utvärdering av screening?

Nationell screening för prostatacancer har inte införts i Sverige eftersom dagens metoder medför överdiagnostik som leder till att många vävnadsprover tas i onödan. En ny studie från Karolinska Institutet, som publicerats i New England Journal of Medicine, visar att magnetkameraundersökning (MR) och riktade vävnadsprover har potential att kraftigt minska överdiagnostiken. Resultaten presenterades i fjol under den stora urologikongressen EAU21.

”Våra resultat från en stor randomiserad studie visar att moderna metoder för prostatacancerscreening bibehåller fördelarna med screening samtidigt som nackdelarna kraftigt minskas. Detta innebär att det största hindret för införande av nationell screening lyfts bort”, sammanfattar här forskarna **Tobias Nordström** och **Martin Eklund**.

Dödligheten i prostatacancer har långsamt minskat på senare år, men fortfarande avlider ungefär var tjugonde svensk man av sjukdomen, och cirka 10 000 män får årligen diagnosen. En stor europeisk randomiserad screeningstudie har visat en minskning av dödligheten med cirka 20 procent med organiserad screening när man använder traditionell prostatabiopsi för män med stegrat PSA (prostata-specifikt antigen; ≥ 3 ng/ml), och den svenska grenen av studien visade ännu större effekt¹⁻². Trots detta har beslutet från Socialstyrelsen, senast 2018, varit att rekommendera emot screening, då den positiva effekten på dödlighet överskuggats av negativa sidor. Det främsta argumentet har varit att många män skulle riskera att få en prostatacancerdiagnos och därefter behandling, trots att deras cancer inte skulle leda till symtom eller utvecklas till allvarlig sjukdom (överdiagnostik). Dock uppmuntrar samtidigt Socialstyrelsen regionala initiativ för utvärderande av organi-

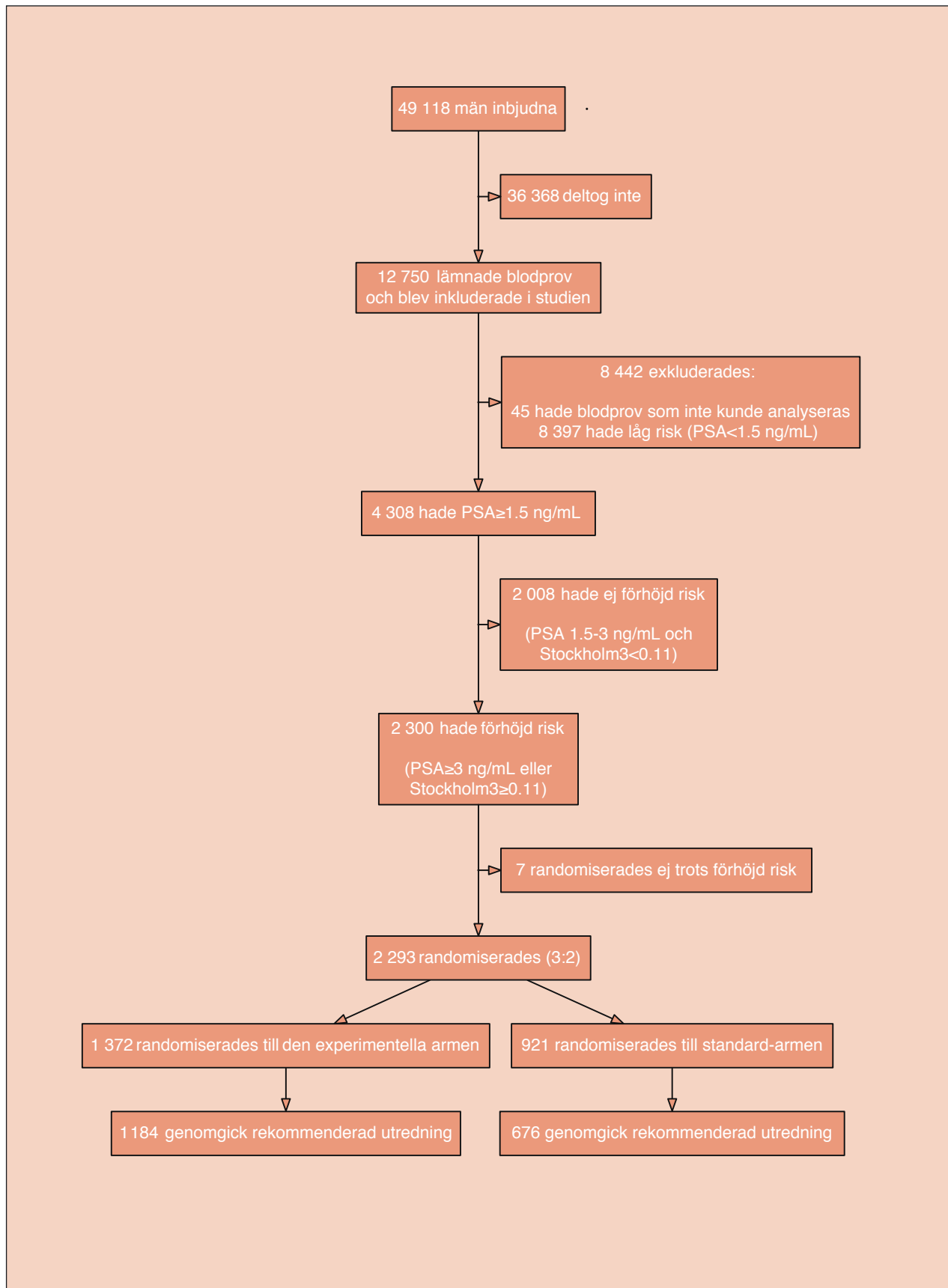
serad prostatacancer-testning (OPT) och man noterade att flera kompletterande tester som potentiellt skulle kunna förbättra diagnostiken finns.

ONÖDIGA BIOPSIER

Sedan PSA-testet introducerades under 1990-talet har vi sett en kraftig ökning av opportunistisk testning med PSA och cirka två tredjedelar av män i Stockholmsområdet genomgår nu PSA-testning. Detta har också lett till en stadig ökning av prostatacancer-incidensen. Testning med PSA är vanligt både bland män i en hög ålder där man inte påvisat någon nytta med tidig diagnostik och det är även vanligt med alltför frekvent testning bland yngre män³. Detta leder till ett stort antal onödiga biopsier med benigt utbyte, ett stort antal biopsi-relaterade infektioner, och påtaglig överdiagnostik.

Förbättrade blodprover har föreslagits som ett sätt att förbättra den låga specificiteten som förknippats med PSA.

ÖVERSIKTLIGT FLÖDESSCHEMA FÖR DELTAGARE I STHLM3MR



Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**



Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på www.onkologiisverige.se under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se går det lika bra.

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Vid Karolinska Institutet har till exempel Stockholm3-testet utvecklats som ett sätt att bedöma en mans risk för behandlingskrävande cancer (Gleason Score ≥ 7). Testet inkluderar bestämning av PSA och andra proteiners koncentration i plasma, kliniska variabler samt en genetisk score baserad på nukleotidpolymorfismer (SNP)⁴. Flera studier har även visat att magnet-kameraundersökning (MR) före biopsi kan minska antalet onödiga biopsier och risken att diagnostiseras med klinisk insignifikant prostatacancer, samtidigt som detektionen av signifikant cancer ökar⁵. Hittills har kunskapen för hur nya blodprover kan kombineras med bilddiagnostik varit begränsade.

Projektet STHLM3MR skapades därför 2015 med målet att utvärdera hur ett förbättrat blodprov kan användas tillsammans med MR och riktad prostatabiopsi med målet att minska överdiagnostik och antalet onödiga biopsier. Projektet har genomförts i två steg där det första adresserade användning i klinisk praxis och ett senare, STHLM3MR Huvudstudien, genomfördes i en organiserad screening-situation.

I steg 1 ingick 532 män redan planerade för prostatabiopsi som genomgick såväl PSA-test, Stockholm3, traditionell biopsi och MR med riktad biopsi (parad design). Vi visade här att man genom att använda Stockholm3-testet och MR kunde minska antalet vävnadsprover med 38 procent samtidigt som detektionen av låg-gradiga tumörer minskade med 42 procent och behandlingskrävande cancer (Gleason Score ≥ 7) ökade med tio procent⁶. Stockholm3-testet visade i den här studien en god förmåga att skilja ut män med kliniskt signifikant prostatacancer (Gleason Score ≥ 7 , AUC 85.9). Med kännedom om dessa data har därefter bland annat Capio S:t Göran Prostatacancercentrum valt att använda Stockholm3-testet och MR för tidig diagnostik av prostatacancer.

STHLM3MR Huvudstudien genomfördes därefter i steg 2 under 2018–2020 och designades som en kombinerad parad och randomiserad studie. Efter inbjudan valde 12 750 män i åldern 50–74 år att genomgå testning där både PSA och Stockholm3-testet ingick. Män med ett förhöjt testresultat på något av testerna randomiserades därefter till traditionell prostatabiopsi eller MR som utfördes med ett kort, screening-anpassat protokoll. Män med patologiskt fynd på MR genomgick både riktad och traditionell biopsi, medan män med negativ MR ej genomgick biopsi.

MR REDSKAP FÖR SCREENING

I en första huvudrapport publicerad i New England Journal of Medicine redovisades den randomiserade jämförelsen mellan traditionell vävnadsprovtagning och ett MR-baserat tillvägagångssätt för män med ett förhöjt PSA-värde ($>3\text{ ng/ml}$)⁷. 56 procent av männen i MR-armen saknade patologiska fynd på MR-undersökningen och behövde ej genomgå vävnadsprovtagning. Detta illustrerar den stora skillnaden mellan en screeningkohort såsom den i STHLM3 Huvudstudie jämfört med en klinisk kohort som tidigare studier undersökt där motsvarande andel är cirka en fjärdedel⁴.

Studiens huvudresultat visar att det MR-baserade tillvägagångssättet detekterar minst lika mycket kliniskt signifikant

cancer som traditionell vävnadsprovtagning (21 procent jämfört med 18 procent av randomiserade, p-värde för noninferiority vid ITT-analys <0.001). Samtidigt visar studien att andelen randomiserade män som fick en diagnos med låg-gradig cancer (Gleason Score 6) är betydligt lägre för män som randomiserats till MR (fyra procent jämfört med tolv procent, motsvarande en relativ minskning med 64 procent).

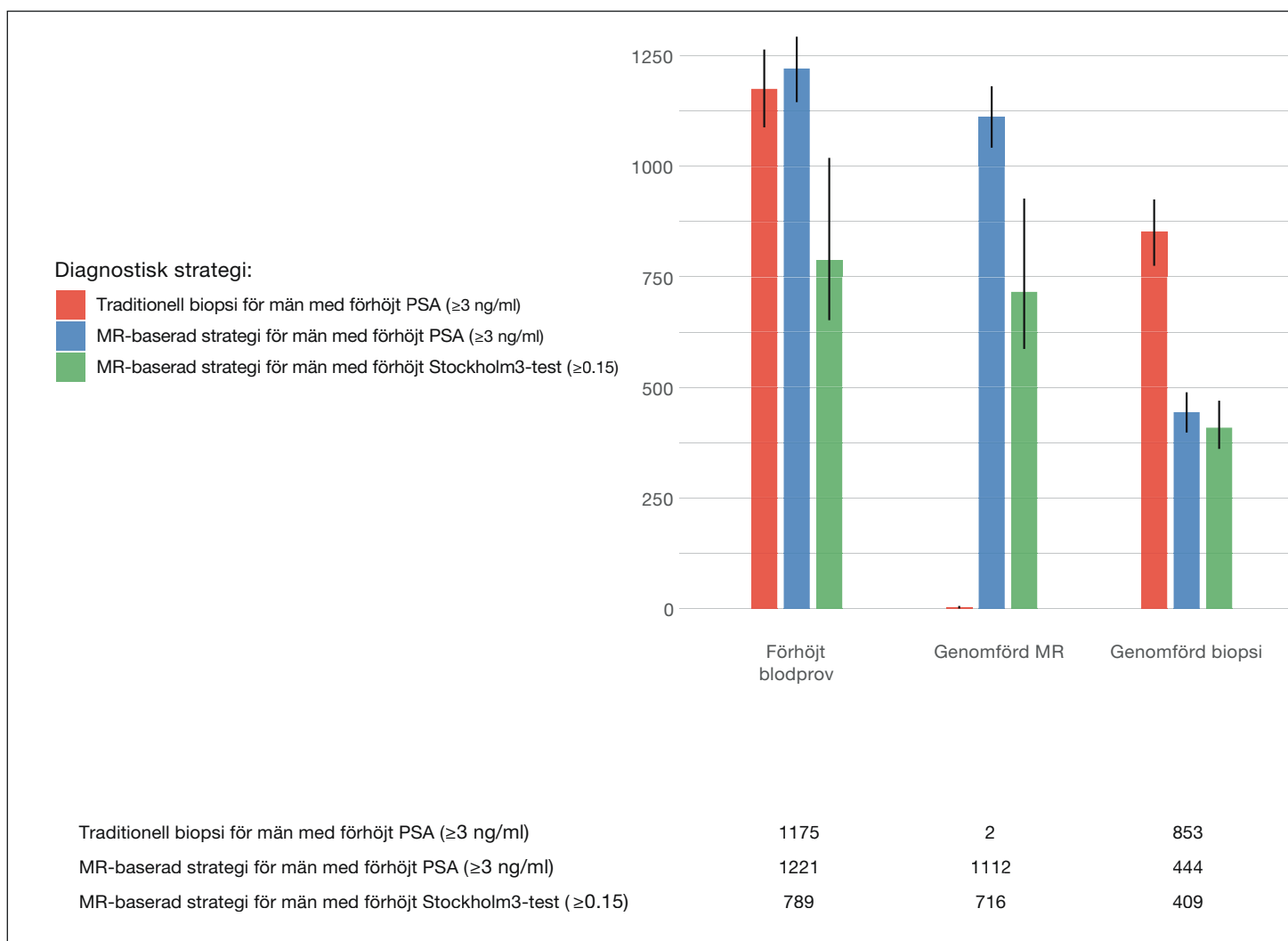
I en andra huvudrapport publicerad i Lancet Oncology lades fokus på hur Stockholm3-testet fungerade som tillägg till MR⁸. Testet visade även här en god förmåga att identifiera män med kliniskt signifikant prostatacancer jämfört med PSA (AUC=0.76 jämfört med 0.60). Testets kalibrering (det vill säga grad av överensstämmelse mellan testets skattade risk och verklig risk) var adekvat, vilket är av avgörande vikt för att en man ska få en bra individuell risk-uppskattning efter testning.

Jämfört med att använda PSA, visades att Stockholm3-testet kan minska behovet av MR med en tredjedel (relativ proportion (RP) 0.64), med bibehållen känslighet att detektera signifikant sjukdom.

Jämfört med att använda PSA, visades att Stockholm3-testet kan minska behovet av MR med en tredjedel (relativ proportion (RP) 0.64), med bibehållen känslighet att detektera signifikant sjukdom. Vidare minskades även antalet vävnadsprover (RP 0.92), benigna biopsier (RP 0.81) och detektion av låg-gradig cancer (RP 0.83), men dessa resultat var ej statistiskt signifikanta.

I en samlad analys visades att man genom att använda Stockholm3-testet tillsammans med MR och riktade biopsier istället för PSA och traditionella biopsier minskar detektion av låg-gradiga tumörer med hela 68 procent samtidigt som antalet biopsier med benign utfall minskar med 78 procent och detektionen av behandlingskrävande cancer ökar. Eftersom upptäckt av låg-gradig cancer till mycket stor del består av överdiagnostik, kan man dra slutsatsen att risken för överdiagnostik är avsevärt mindre för män i MR-armen av studien.

Slutsatserna från huvudstudien STHLM3MR är att en MR-baserad vävnadsprovtagning kan detektera minst lika mycket kliniskt signifikant cancer som traditionell vävnadsprovtagning, vilket är grunden för att kunna troliggöra en positiv effekt av screening med avseende på minskad dödlighet i prostatacancer i enlighet med resultaten från de stora screeningstudierna. Samtidigt kan överdiagnostiken minskas kraftigt, vilket adresserar det problem som Socialstyrelsen anger som det tydligaste hindret för införande av



organiserad screening. Tillägg av kompletterande blodprov såsom Stockholm3-testet kan minska behovet av MR, som väntas vara en begränsande resurs, med över en tredjedel och ytterligare minska överdiagnostik och onödiga vävnadsprover. Det är glädjande att det nu finns data för hur kompletterande blodprov och MR-baserad diagnostik presterar både från kliniska kohorter och för en screening-kontext.

PÅBÖRJADE PILOTPROJEKT

Efter Socialstyrelsens beslut 2018 har det tillkommit lovande erfarenheter från regionerna Skåne, Västra Götaland och Värmland där pilot-projekt för organiserad prostatacancer-testning (OPT) påbörjats. Tidiga resultat från studien Göteborg2 har nyligen publicerats som kompletterar bilden hur användandet av MR som screeningverktyg kan optimeras för upprepad testning⁹. Resultaten från STHLM3MR ligger väl i linje med de initiala kunskaperna från både OPT-projekt och Göteborg2.

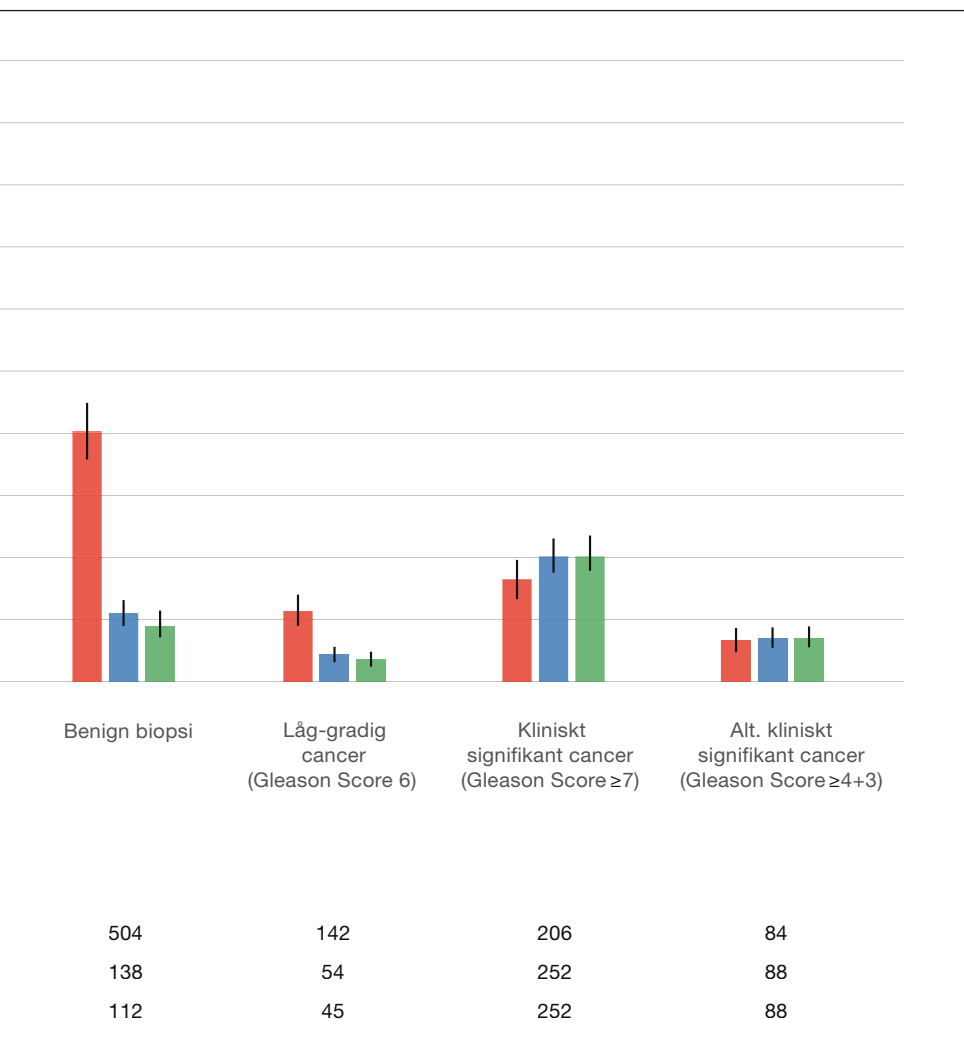
För att skapa tillräcklig kunskap behövs dock data på hur kompletterande blodprov och MR fungerar vid upprepad testning vilket är en essentiell del både av dagens kliniska diagnostik och ett eventuellt screening-program. Vidare behöver noggranna hälsoekonomiska avvägningar göras. Till exempel kan vi baserat på existerande data förvänta att an-

talet prostatabiopsier och mottagningsbesök på grund av låg-gradig tumörsjukdom (så kallad aktiv surveillance) kommer att minska, samtidigt som behovet av MR ökar efter introduktion av nya diagnostiska verktyg. Det kan innebära att resurser omfördelas från senare delar av vårdkedjan (exempelvis läkarbesök hos urolog, biopsi-granskningar av patolog) till tidigare (blodprover, MR med granskning av radiolog). Förhoppningsvis kommer den snabba utvecklingen av stöd för bild-analys av patologi-preparat och MR kunna underlätta exempelvis vid ett ökande behov av MR. Sammanfattningsvis genomgår tidig diagnostik av prostatacancer en snabb och mycket lovande utveckling där vi nu har verktyg för att kraftigt minska överdiagnostiken som varit det ledande hindret för införande av screening.

Jävsdeklaration: Tobias Nordström och Martin Eklund äger aktier i A3P Biomedical AB, som äger rättigheterna till Stockholm3-testet. All forskning som nu redovisas, har dock utförts på Karolinska institutet.

REFERENSER

- [1] Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):43–51.



Antal förhöjda test, MR-undersökningar och genomförda biopsier samt antal cancerfynd när tre olika strategier för prostatacancerscreening används. Staplarna indikerar resultat från STHLM3-MRI-studien normaliserad till en befolkning på 10 000 män 50 till 74 år som genomgår screening för prostatacancer. Röda staplar representerar resultaten av screeningsstrategin som används i standardbiopsigruppen (PSA-test följt av standardbiopsi hos män med PSA-nivåer ≥ 3 ng per milliliter). Blå staplar representerar resultat från användande av MR, medan gröna staplar representerar användande av såväl MR som Stockholm3-testet. Gleason-poängen består av en sammanvägning av det dominerande morfologiska mönstret i vävnadsprovet och det högsta icke-dominerande morfologiska mönstret. Gleason-poängen sträcker sig från 6 till 10, där högre poäng indikerar en mer aggressiv form av prostatacancer. Definitionen av Gleason-poängen innebär att Gleason-poäng 4+3 generellt indikerar sämre prognos än Gleason-poäng 3+4, även om båda summerar till 7. Svarta vertikala streck representerar 95 procent konfidenstervall.

[2] 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.

[2] Screening för prostatacancer – Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen 2018, Stockholm; Artikelnummer: 2018-10-15

[3] Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013;63(3):419–25.

[4] Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1667–76.

[5] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–77.

[6] Grönberg H, Eklund M, Pickers W, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol* 2018;74(6):722–8.

[7] Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med* 2021; 385(10):908–920

[8] Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021[Online ahead of print] (justeras när komplett referens finns)

[9] Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. *European Urology Oncology* 2021 [e-publication ahead of print] PMID 34580053

MARTIN EKLUND, LEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, MARTIN.EKLUND@KI.SE



TOBIAS NORDSTRÖM, DOCENT, ÖVERLÄKARE KIRURG- OCH UROLOGKLINIKEN, DANDERYDS SJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER VID DANDERYDS SJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, TOBIAS.NORDSTROM@KI.SE

