

Genombrott inom diagnostik av prostatacancer

RISKSTRATIFIERAD, SEKVENTIELL OCH RIKTAD – MEN ÄNNU FINNS FLERA KUNSKAPSLUCKOR SOM BEHÖVER FYLLAS

Den medicinska historien innehåller många irrfärder som skadat patienter och som vi i dag blickar tillbaka på med ett generat leende. Exempel på sådana irrfärder är att operera bort livmodern hos kvinnor med psykiska symtom (»hysteri») och stympande, superradikal kirurgi för bröstcancer.

Inom några år kommer vi lika generat att blicka tillbaka på de senaste 30 årens modell för prostatacancerdiagnostik och den överbehandling som följt i dess kölvatten. Män med måttligt höga värden av prostataspecifikt antigen (PSA) på grund av godartad prostataförstoring har fått en skur av vävnadsprov tagna från prostatan i syfte att utesluta en samtidig prostatacancer. Hos många av dem har vävnadsproven av en slump träffat en liten, högt till medelhögt differentierad prostatacancer.

De flesta av dessa män hade aldrig märkt av sin prostatacancer innan de dog av någonting annat. Men när de väl fått besked om att de har cancer är den logiska följden oftast en radikal operation eller strålbehandling. Det är de systematiska vävnadsproven, inte PSA-provets användning för diagnostik i sig, som har lett till att flera miljoner män världen över har fått en helt onödig cancerdiagnos och efterföljande behandling, med minskad livskvalitet som följd.

Samtidigt har den PSA-baserade diagnostiken av icke-symtomgivande pros-



Ola Bratt, professor, överläkare, Sahlgrenska akademien; verksamhet urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● ola.bratt@vregion.se

tatacancer bidragit till att dödligheten i prostatacancer har minskat i de flesta rika länder; i Sverige har den ålderstandardiserade dödligheten minskat med en tredjedel under de senaste 20 åren [1].

Före »PSA-eran« var prostatacancer nästan alltid avancerad och obotlig vid diagnos. Dagens PSA-baserade diagnostik leder till att många män nu kan botas från en cancer som hade hunnit bli obotlig och dödlig när den senare hade gett symtom.

Men denna gynnsamma effekt av PSA-testning är alltså dyrköpt – många gånger fler män har lidit av överdiagnostik än som har haft nytta av dagens PSA-baserade diagnostik.

Riskstratifierad, sekventiell och riktad

Prostatacancerdiagnostiken har gått från den ena ytterligheten till den andra: från dominerad av underdiagnostik av allvarlig cancer till dominerad av överdiagnostik av beskedlig cancer. Odysseus lyckades till slut navigera rätt genom det smala sundet mellan Skylla och Karybdis. Finns det en farbar väg framåt för prostatacancerdiagnostiken, mellan underdiagnostik och överdiagnostik? Ja, dessbättre skönjer vi nu en farled: riskstratifierad, sekventiell och riktad diagnostik. Den bygger på följande nya kunskaper:

- Män med låga PSA-värden, under omkring 1 µg/l, har mycket låg risk att drabbas av spridd prostatacancer inom 20 år [2]. Nästan hälften av alla män kan PSA-testas med mycket glea intervall och avsluta testningen helt redan i 60-årsåldern. Detta minskar deras risk att drabbas av överdiagnostik och dess negativa följder [2].
- Kompletterande biomarkörer och modern teknik för magnetkamera (MR) kan identifiera män som trots PSA-värden över utredningsgränsen har låg risk att ha en sikt allvarlig prostatacancer [3-6]. Dessa män kan besparas vävnadsprov och därmed risken för överdiagnostik.
- Genom att enbart rikta vävnadsproven

mot de områden som är cancermiss-tänkta på MR-bilderna minskar överdiagnostiken ytterligare. Randomiserade studier visar att enbart riktade vävnadsprov hittar fler potentiellt allvarliga prostatacancertumörer än systematiska vävnadsprov, samtidigt som färre män diagnostiseras med en kliniskt betydelselös cancer [4].

I detta nummer av Läkartidningen beskriver Martin Bergman et al hur de framgångsrikt har omsatt de ovanstående tre stegen till en effektiv klinisk rutin med korta ledtider. Men även om vi vet att riskstratifierad, sekventiell och riktad prosta-

»Inom några få år kommer dagens modell för prostatacancerdiagnostik att vara förpassad till den medicinhistoriska skamvrån.«

tatacancerdiagnostik är bättre än dagens rutin, behöver många kunskapsluckor fyllas innan vi kan lämna Skylla och Karybdis bakom oss. Exempel på sådana är:

- Vilken PSA-nivå är optimal för tillägg av kompletterande test?
- Bör MR-undersökning göras före eller efter kompletterande blodprov?
- Hur bör män med invändningsfria MR-fynd följas upp?
- Hur bör män följas upp efter godartade fynd vid riktade vävnadsprov?
- Hur högt upp i ålder bör symptomfria män erbjudas tidig diagnostik för prostatacancer?

Dagens situation är ohållbar

Förhoppningsvis kan det goda exempel som Martin Bergman et al presenterar inspirera andra vårdgivare till efterföljd, både inom och utanför Sveriges gränser.

HUVUDBUDSKAP

- Prostatacancerdiagnostik med PSA-prov och systematiska vävnadsprov leder till betydande överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös cancer.
- PSA-testningen i Sverige är osystematisk, ojämlig, ineffektiv och mycket resurskrävande.
- Vi ser nu ett paradigmskifte till organiserad, riskstratifierad, sekventiell och riktad diagnostik.

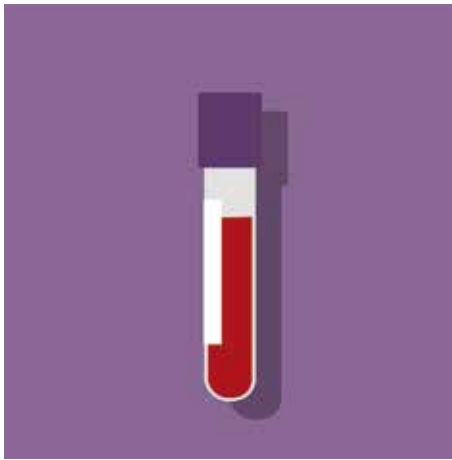


Illustration: Shutterstock/IBL

Blodprov för PSA (prostata-specifikt antigen) är en bas i diagnostiken av prostatacancer – så även i framtiden. Men framtidens diagnostik kommer att kraftigt minska skadeverkningsarna (överdiagnostik och överbehandling) av dagens diagnostiska modell.

Det behövs – dagens situation är ohållbar! Dagens prostatacancerdiagnostik är nämligen ojämlig, ineffektiv och mycket resurskrävande.

De allra flesta svenska män genomgår numera minst ett PSA-prov, ofta vid så hög ålder att de inte kan få någon nytta av att en liten prostatacancer diagnostiseras [1]. Männen får ofta otillräcklig information om de möjliga skadeverkningsarna av PSA-testning [7]. Samtidigt finns många män, särskilt bland dem med kort utbildning, som inte känner till att PSA-testning minskar deras risk att dö av prostatacancer [7].

Många män med höga PSA-värden utreds inte vidare enligt riktlinjerna i det nationella vårdprogrammet, vilket är särskilt vanligt bland män med kort utbildning [8]. Om vävnadsprov väl tas, är risken stor att en allvarlig cancer missas [6]. Slutligen är uppföljningen av män med förhöjda PSA-värden som har genomgått vävnadsprovtagning utan att någon cancer har påvisats betydligt intensivare än vad ny forskning har visat vara nödvändigt [9].

Organiserad PSA-testning

Glädjande nog har regeringen tagit initiativ för att hjälpa den svenska sjukvården att ställa om från dagens otillfredsställande modell för prostatacancerdiagnostik till framtidens modell med organiserad, informerad, riskstratifierad, sekventiell och riktad diagnostik.

I början av året fick Sveriges Kommuner och landsting (SKL) medel för att utarbeta riktlinjer för hur PSA-testningen

ska kunna organiseras i Sverige och för att identifiera viktiga kunskapsluckor om framtidens prostatacancerdiagnostik. Under sommaren tillskötts även medel för att stödja landstingens planering för omställningen till organiserad PSA-testning.

Förhoppningsvis kommer ytterligare ekonomiska medel under de kommande åren som hjälper landstingen över »resurspuckeln«. Det är nämligen ingen tvekan om att sjukvården behöver investera resurser under omställningsfasen, innan den nya modellen för prostatacancer sparar sjukvårdsresurser och förlänger liv.

Vad säger Socialstyrelsen?

Hur går SKL:s satsning på organiserad prostatacancerdiagnostik samman med Socialstyrelsens nej till screening för prostatacancer, undrar kanske någon? »Mycket väl«, är svaret.

För det första: Socialstyrelsens sakkunniggrupp bedömde förutsättningarna för att införa ett nationellt screeningprogram för prostatacancer och jämförde med situationen med låg användning av PSA-prov – som då screeningstudierna genomfördes på 1990-talet och åren just efter millennieskiftet [1]. Vad en del landsting nu gör är att, efter en värdering av de regionala förutsättningarna, ställa om från dagens ohållbara situation – med mycket utbredd oorganiserad PSA-testning – till organiserad testning för de män som, efter god information, önskar testa sig.

För det andra: Socialstyrelsens utredning talade för att ett nationellt screeningprogram, baserat på PSA-prov och systematiska vävnadsprov, på sikt skulle spara sjukvårdsresurser och öka den manliga befolkningens kvalitetsjusterade levnadsår [1]. Att Socialstyrelsen bedömde att dessa fördelar inte är tillräckligt tydliga för att man skulle kunna rekommendera en så omfattande åtgärd som ett nationellt screeningprogram [1] kan inte vara något hinder för enskilda landsting som behöver organisera PSA-testningen för att komma ur en ohållbar situation.

För det tredje: För att sjukvården ska kunna ta fram en optimal modell för riskstratifierad, sekventiell diagnostik behövs en infrastruktur för organiserad testning. En norsk studie om bröstcancerdiagnostik talar för att den infrastruktur som skapats för diagnostik och botande behandling kan ha bidragit lika mycket till den minskade dödligheten i bröstcancer som själva screeningen [10]. Socialstyrelsen ger ett tydligt stöd i sina riktlinjer för att landstingen bygger upp den infrastruktur som behövs för en organiserad PSA-testning, i syfte att fylla de kunskapsluckor som

identifierades i samband med utredningen om screening [1].

Till den medicinhistoriska skamvrån

Som Odysseus, när han lämnade sundet mellan Skyllas och Karybdis farliga klippor bakom sig och åter seglade på öppet hav, står vi nu inför ett avgörande genombrott för prostatacancerdiagnostiken. Inom några få år kommer dagens modell för prostatacancerdiagnostik att vara förpassad till den medicinhistoriska skamvrån.

Paradigmskiftet till organiserad, informerad, riskstratifierad, sekventiell och riktad diagnostik kommer att kraftigt minska skadeverkningsarna av dagens diagnostiska modell (överdiagnostik och överbehandling) och dessutom leda till minskad sjuklighet och dödlighet i denna vår vanligaste cancersjukdom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:FCFW

REFERENSER

1. Screening för prostatacancer. Rekommendation och bedömningsunderlag. Remissversion. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Artikelnr 2018-2-13.
2. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2296.
3. Bratt O, Lilja H. Serum markers in prostate cancer detection. *Curr Opin Urol*. 2015;25(1):59-64.
4. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1767-77.
5. Ström P, Nordström T, Aly M, et al. The Stockholm-3 model for prostate cancer detection: algorithm update, biomarker contribution, and reflex test potential. *Eur Urol*. 2018;74(2):204-10.
6. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al; PROMIS Study Group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
7. Bratt O, Lundgren R, Ahlgren G. Systematisk PSA-screening har prövats i Region Skåne. *Läkartidningen*. 2012;109:1610-2.
8. Nordström T, Bratt O, Öretgren J, et al. A population-based study on the association between educational length, prostate-specific antigen testing and use of prostate biopsies. *Scand J Urol*. 2016;50(2):104-9.
9. Arnsrud Godtman R, Palmstedt E, Stranne J, et al. Long term outcomes for men in a screening trial with an initial benign biopsy: a population-based cohort [abstract 61]. European Association of Urology (EAU) Congress, Köpenhamn, 16-20 mar 2018.
10. Kälager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1203-10.

SUMMARY

A paradigm shift for prostate cancer diagnostics

The current praxis of diagnosing prostate cancer, with systematic prostate biopsies in men with raised serum prostate-specific antigen (PSA) levels, leads to considerable over-diagnosis and over-treatment of indolent cancer. Recent research has opened up for a paradigm shift to risk stratified, sequential and targeted prostate cancer diagnostics, which will reduce over-diagnosis. Sweden now moves towards organised PSA testing for those men who, after proper counselling, wish to be tested. Organised PSA testing will provide the necessary infrastructure for research on the new paradigm for prostate cancer diagnostics and the later implementation of population based prostate cancer screening.