

Allmän screening för prostatacancer dröjer

Det vetenskapliga underlaget ännu otillräckligt, bättre markörer behövs

»Massundersökning för prostatacancer« är rubriken på en SBU-rapport som publicerades 1995 och vars huvudsakliga konklusion var att det saknades vetenskapligt stöd för att införa en allmän hälsoundersökning, screening, i avsikt att diagnostisera och behandla prostatacancer. Även om rapporten har väckt en viss debatt är de flesta aktörer tämligen eniga om att denna konklusion fortfarande gäller. Det finns naturligtvis situationer då vi bör använda våra diagnostiska möjligheter att påvisa prostatacancer för att därefter kunna erbjuda patienterna en aktiv behandling. Detta är dock något helt annat än screening, dvs undersökningar av symtomfria personer.

I en nyligen publicerad artikel med rubriken »Screening for prostate cancer: An update of the evidence for the US preventive services task force« [1] redovisas slutsatserna av en systematisk litteraturgenomgång vad gäller det vetenskapliga underlaget för prostatacancerscreening. Den främsta konklusionen är att det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att införa screening. Vad är skälen till detta tydliga ställningstagande?

För att införa screening för en viss sjukdom måste åtminstone följande kriterier vara uppfyllda:

1. Sjukdomen skall utgöra ett allvarligt medicinskt och ekonomiskt problem.
2. Det bör finnas ett tillförlitligt och enkelt användbart diagnostiskt test tillgängligt för att påvisa sjukdomen i befolkningen. Det bör också vara möjligt att genom användning av testet upptäcka sjukdomen i ett stadium där den är botbar.
3. Behandlingen skall minska sjuklighet och dödlighet orsakad av sjukdomen.

Hur förhåller sig då dessa kriterier när det gäller prostatacancer?

Prostatacancer som kvantitativt problem

Det första kriteriet, dvs att prostatacancer är ett betydelsefullt medicinskt och ekonomiskt problem, torde det inte råda några tvivel om. Den senaste beräkningen visar att prostatacancer är den näst vanligaste diagnostiserade cancer och den fjärde vanligaste orsaken till cancerdöd bland män i de industrialiserade länderna [2]. En ökning av både incidens och

SAMMANFATTAT

I en nyligen publicerad artikel redovisas en systematisk litteraturgenomgång vad gäller evidens för eventuellt införande av screening för prostatacancer.

Konklusionen av denna genomgång är att det ännu inte finns ett tillräckligt vetenskapligt underlag för att införa allmän prostatacancerscreening.

Det viktigaste argumentet för denna konklusion är att det fortfarande saknas resultat från prospektiva, randomiserade screeningstudier som klart visar att en sådan strategi sänker dödligheten i prostatacancer. Sådana studier pågår, men det kommer att dröja innan resultaten finns tillgängliga.

Stor osäkerhet föreligger om den minskning av mortaliteten i prostatacancer som observerats i en del länder beror på tidig diagnostik med hjälp av prostataspecifikt antigen (PSA-test) följt av kurativt syftande behandling.

mortalitet i prostatacancer observerades i de flesta länder under 1980-talet [3]. Under tidigt 1990-tal började emellertid mortaliteten minska i en del länder, medan ökningen fortsatte i andra [4, 5]. Trender i prostatacancermortalitet i USA, där användandet av PSA(prostata-specifikt antigen)-test påbörjades redan 1986, har gett upphov till störst intresse. Mellan 1988 och 1991 ökade mortaliteten i USA årligen med 2,8 procent, vilket följdes av en minskning varje år mellan 1991 och 1994 (-1,2 procent), vilket blev än mer uttalat från 1994 till 1998 (-4,7 procent) [6]. Detta mönster är tydligt för både vita och svarta män, och man har beräknat en fortsatt minskning [5] (Figur 1). En minskad mortalitet har också observerats i en del andra länder [4, 5]. Däremot fortsätter mortaliteten att öka i vissa länder, däribland Sverige [4].

Prostatacancer är i Sverige den vanligaste manliga cancersjukdomen och utgör cirka 27 procent av alla cancerfall hos

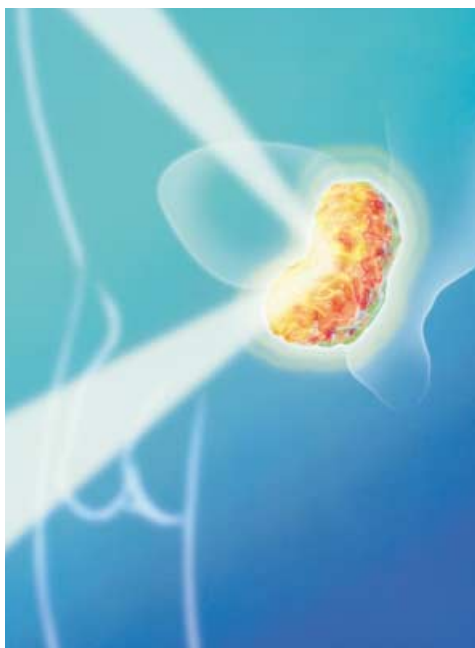


ILLUSTRATION: DAVID GIFFORD/SCIENCE PHOTO LIBRARY

»För att upptäcka prostatacancer i det stadium där den är möjlig att bota måste den i regel upptäckas innan den ger symtom. PSA-testet kan användas som ett diagnostiskt test som möjliggör diagnos av sjukdomen i ett tidigt skede. Problemet är dock att PSA är förhöjt även hos många män med godartad prostataförstoring.«

män. År 2001 diagnostiserades cirka 7 500 nya fall, och denna siffra är mer än fördubblad jämfört med vid 1960-talets början. Under samma tidsperiod har ökningen av den prostatacancerrelaterade dödligheten varit mindre dramatisk.

Den tydliga skillnaden mellan antalet diagnostiserade fall och dödlighet orsakas i första hand av en påtaglig ökning av diagnostik av tidiga former av prostatacancer. Mikroskopiska former av prostatacancer är vanligt förekommande i den manliga befolkningen. Man vet från studier av män som avlidit av andra orsaker att cirka 30 procent av alla män har mikroskopisk cancer redan vid 50–60 års ålder. Det föreligger således en relativt stor risk för en svensk man att få en prostatacancerdiagnos (cirka 10 procent), medan risken att dö av prostatacancer är betydligt mindre (ungefär 3 procent). Dilemmat vid prostatacancer är således att en hög diagnostisk aktivitet ökar risken för överdiagnostik och därmed överbehandling.

Prostatacancer är en sjukdom som drabbar framför allt äldre män med en medelålder vid diagnos på nästan 73 år, men åldersspannet är brett, och prostatacancer är inte ovanligt i åldersgruppen 50–70 år. Den ofta höga medelåldern vid diagnos är förklaringen till att många patienter hinner dö av någon annan orsak än prostatacancer. Det stora antalet patienter innebär dock att omhändertagande, vård och behandling är en mycket resurskrävande verksamhet.

PSA-test räcker inte för säker cancerdiagnos

Prostatacancer ger sällan lokala symtom innan den blivit så stor att den trycker mot urinröret. Symtomgivande prostatacancer är därför relativt avancerad och kan sällan botas helt. För att upptäcka prostatacancer i det stadium där den är möjlig att bota måste den i regel upptäckas innan den ger symtom. PSA-testet kan användas som ett diagnostiskt test som möjliggör diagnos av sjukdomen i ett tidigt skede. Problemet är dock att PSA är förhöjt även hos många män med godartad prostataförstoring. Utredning av patienter med förhöjda PSA-värden måste därför kompletteras med ytterligare undersökningar, bl a prostatabiopsi.

Behandlingen relateras till tumörens lokala stadium

Behandling av prostatacancer är relaterad till patientens ålder och allmäntillstånd samt till tumörens lokala stadium och ut-

bredning. Hos en gammal patient med lokaliserad sjukdom behöver man i regel inte göra något annat än att kontrollera patienten regelbundet. Om patienten är yngre bör man överväga kurativt syftande behandling, dvs radikal prostatektomi eller strålbehandling. Bägge dessa behandlingar är behäftade med vissa biverkningar, t ex impotens, urinläckage och efter strålning problem med ändtarmen. Det är därför av största vikt att veta om dessa patienter verkligen har nytta av behandlingen.

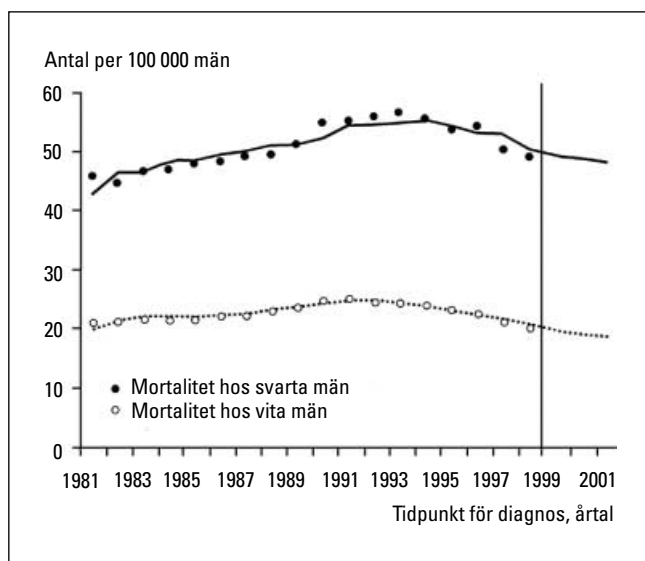
Vid förekomst av metastaser eller lokalt avancerad sjukdom är hormonell behandling förstahandsterapi. Genom denna behandling minskar ofta tumörvolymen, och patientens symtom minskar. Tyvärr är effekten övergående, och efter en tid börjar tumören att växa igen. I detta skede finns i regel endast symtomatisk behandling att erbjuda patienten.

Hur går det för patienterna som behandlats för prostatacancer? Patienter med lokaliserad sjukdom har i regel en god prognos. Även om man väljer att bara följa patienten är det mindre än 10 procent som dör av sjukdomen inom 10 år. Prognosen är också god hos patienter med en förväntad livslängd på över 10 år och som erhåller kurativt syftande behandling. Problemet är att vi inte vet exakt vilka av dessa patienter som verkligen haft nytta av behandlingen, eftersom vi idag inte har metoder för att skilja de potentiellt farliga tumörerna från de ofarliga.

Patienter med generaliserad prostatacancer har i regel dålig prognos. Den hormonella terapin ger symtomlindring under i genomsnitt 1–2 år. Därefter erhåller patienten symtomatisk behandling. Prostatacancer med skelettmetastaser är en sjukdom som kräver mycket stora sjukvårdsresurser.

Indirekt stöd för PSA-screening i österrikisk studie

Även om nedgången av mortaliteten i USA möjligen kan vara relaterad till ökad tidig diagnostik och radikal behandling [7] finns det för närvarande inga konklusiva data från stora randomiserade kliniska studier. Två sådana studier i Europa (the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC]) respektive i USA (the Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian [PLCO] Cancer Screening Study) har initierats för att värdera betydelsen av PSA-screening på prostatacancer mortalitet [8]. Tillsammans syftar dessa studier till att rekrytera 259 000 män, och en kombinerad analys planeras att



Figur 1. Åldersstandardiserad mortalitet i prostatacancer hos svarta och vita män i USA [6].

genomföras för att öka den statistiska styrkan [9]. Emellertid kommer de första resultaten inte att vara tillgängliga förrän om åtskilliga år.

För närvarande finns bara en randomiserad, kontrollerad studie som redovisar betydelsen av screening på sjukdoms-specifik död [10]. Detta är en relativt liten studie som involverar 46 193 män i åldersintervallet 45–80 år som randomiserades (2:1) antingen till PSA-screening eller till kontroll. Eftersom det förelåg bristande följsamhet till den initiala randomiseringen, analyserades mortaliteten i relation till om patienten screenades eller inte i stället för efter »intent-to-screen«. Den signifikanta fördelen med screening avseende mortalitet försvann när studien analyserades på basis av den ursprungliga randomiseringen [11, 12].

Indirekt stöd för fördelarna med PSA-screening kommer från en studie genomförd av Bartsch och medarbetare [13]. Efter 1993 gjordes PSA-testet fritt tillgängligt för alla män mellan 45 och 75 år i den österrikiska staten Tyrolen, men inte i övriga Österrike. PSA-screening accepterades allmänt i denna population, och nyupptäckt prostatacancer behandlades aggressivt, vanligen med prostatektomi. Även om dödligheten i prostatacancer minskade generellt i Österrike mellan 1993 och 1999 var mortalitetsminskningen signifikant större i Tyrolen än i andra delar av Österrike. Man har dock föreslagit att denna skillnad mycket väl kan vara relaterad till den mycket högre förekomsten av radikal prostatektomi i Tyrolen jämfört med övriga Österrike, och denna skillnad förelåg redan innan PSA-screeningen påbörjades [14].

Motsägelsefullt då mortaliteten i olika länder jämförs

Andra studier föreslår att aggressiv behandling av fall som upptäckts vid screening inte helt kan förklara den observerade nedgången i prostatacancermortalitet. Genom att använda en modell för datasimulering visade Etzioni och medarbetare [15] att endast en tidigareläggning av diagnosen (»lead time«) på 3 år eller kortare kunde förklara den nedgång i mortalitet som man observerat i USA [16]. Med en sannolik lead time för tidig prostatacancer som är betydligt längre kunde man inte förklara nedgången i mortalitet med PSA-screening.

Perron och medarbetare [17] gjorde samma konklusion i en studie där sambandet mellan PSA-screening och prostatacancermortalitet studerades i Quebec. Den åldersstandardiserade incidensen för prostatacancer i Quebec ökade med 47

procent mellan 1989 och 1993, medan den åldersstandardiserade mortaliteten minskade med 15 procent mellan 1995 och 1999. Genom att dela in den manliga populationen i Quebec över 50 år i 15 födelsekohorter och 15 regionala populationer beräknade man korrelation mellan förändringarna i incidens och senare nedgång i mortalitet. Om PSA-screening hade reducerat prostatacancermortaliteten förväntades en negativ korrelation som visade att ju större ökning i påvisad incidens på grund av PSA-screening, desto mer borde mortaliteten minskat. Tvärtom fann man inga korrelationer inom någon av födelsekohorterna eller de regionala populationerna, vilket stöder uppfattningen att mortalitetsnedgången inte var relaterad till PSA-screening.

Intressanta och något motsägelsefulla observationer har också gjorts vid jämförelse av olika länder. I till exempel England och Wales, där den nationella hälsopolitiken inte uppmuntrar PSA-screening och där radikal behandling varit mindre vanlig än i USA, har man också observerat minskad mortalitet [18]. På liknande sätt har mortaliteten sjunkit något efter 1993 i vissa delar av Sverige trots låg frekvens av PSA-testning och låg förekomst av radikal prostatektomi [19]. Där emot i Australien, där PSA-screening varit utbredd, har prostatacancermortaliteten fortsatt att öka [20-22]. Kurativa behandlingar har blivit vanligare i Frankrike [23] och Holland [24, 25], men endast i Frankrike har man observerat minskad dödlighet [26].

Koppling mellan hormonbehandling och mortalitet

PSA-screening är sålunda inte den enda faktor som påverkat aktuella trender i prostatacancermortalitet. Det är också viktigt att komma ihåg att nedgången inte är unik för prostatacancer. Till exempel – i en nyligen redovisad rapport från USA finner man att även för lung-, bronkial- och bröstcancer samt kolorektal cancer föreligger en minskad mortalitet [27]. Underliggande orsaker till dessa trender är sannolikt multifaktoriell där förbättring av prevention, screening och behandling samtliga spelar roll. Inverkan av andra dödsorsaker spelar sannolikt mindre roll, eftersom medellivslängden ökat i de aktuella länderna [28].

Dietära och miljömässiga faktorer är kända för att spela en viktig roll i prevention och/eller progression av prostatacancer [29-31]. Om incidensen minskade som en effekt av förändringar i diet eller förbättringar av miljöförhållanden kan det naturligtvis resultera i minskad mortalitet. Detta förefaller dock tvivelaktigt eftersom riskfaktorer oftast påverkar incidensen i specifika födelsekohorter, medan minskningen av prostatacancerincidens och -mortalitet gäller samtliga födelsekohorter [4].

Tidigare upptäckt av prostatacancer genom rektal undersökning kopplat med ökad andel radikala prostatektomier för lokaliserad sjukdom innan PSA-screening introducerades kan också ha bidragit till den observerade nedgången i prostatacancermortalitet i USA [32]. Även det ökande bruket av hormonell behandling som påbörjades ungefär samtidigt som PSA-screeningen introducerades kan vara betydelsefull.

Mer direkt stöd för en koppling mellan hormonbehandling och minskad mortalitet i prostatacancer föreligger i en studie från sydöstra Michigan, USA [33]. I denna region ökade incidensen av prostatacancer kraftigt under 1988 med en topp mellan 1993 och 1994, varefter incidensen minskade. Mortaliteten började sjunka 1992. Även bruket av hormonell behandling, både som monoterapi eller i kombination med andra behandlingar, ökade dramatiskt från 1990 och framåt hos patienter med lokaliserad sjukdom. Användningen av hormonbehandling ökade även för patienter med avancerad sjukdom under det tidiga 1990-talet, men sjönk därefter parallellt med nedgången i incidens för dessa stadier. Artikelförfattar-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

na [33] konkluderar att dessa data stöder hypotesen att ökad användning av hormonell terapi möjligen delvis kan förklara nedgången i mortalitet i prostatacancer som observerats i sydöstra Michigan efter 1992.

Konklusionen gäller – för tidigt införa allmän screening

I ett relativt stort antal länder har mortaliteten i prostatacancer sjunkit sedan 1988–1991 efter en period av kraftig ökning. Även om detta kan bero på tidig diagnostik och kurativt syftande behandling finns idag inga konklusiva data från randomiserade studier som stöder denna uppfattning.

Dessutom föreligger observationer från flera studier som föreslår att även andra faktorer kan förklara den observerade nedgången i mortalitet, t ex ökad användning av hormonell behandling.

Den konklusion som görs i den här refererade litteraturgenomgången gäller således [1]. Innan resultaten från de två pågående randomiserade screeningstudierna föreligger är det för tidigt att rekommendera införandet av allmän PSA-screening för prostatacancer. Ytterligare forskning måste genomföras. Särskilt viktigt är det att enskilda tumörers prognos kan fastställas bättre med hjälp av nya markörer. Det är också viktigt att prostatacancerscreening studeras ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: An update of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0 IARC CancerBase. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2001.
- Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.
- Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the »PSA era«. *Int J Cancer* 2001;92:893-8.
- Sarma AV, Schottenfeld D. Prostate cancer incidence, mortality, and survival trends in the United States: 1981–2001. *Semin Urol Oncol* 2002;20:3-9.
- Mettlin CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998;82:249-51.
- de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary trial. *Int J Cancer* 2002;97:237-44.
- Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
- Boer R, Schroder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate* 1999;40:130-4.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417-24.
- Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1033-9.
- Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788-9.
- Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjöld K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population-based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000;88:1445-53.
- Smith DP, Armstrong BK. Prostate-specific antigen testing in Australia and association with prostate cancer incidence in New South Wales. *Med J Aust* 1998;169:17-20.
- Slevin TJ, Donnelly N, Clarkson JP, English DR, Ward JE. Prostate cancer testing: behaviour, motivation and attitudes among western Australian men. *Med J Aust* 1999;171:185-8.
- Spapen SJJ, Damhuis RAM, Kirkels WJ. Trends in the curative treatment of localized prostate cancer after the introduction of prostate-specific antigen: data from the Rotterdam Cancer Registry. *BJU Int* 2000;85:474-80.
- Chirpaz E, Colonna M, Menegoz F, Grosclaude P, Schaffer P, Arveux P, et al. Incidence and mortality trends for prostate cancer in 5 French areas from 1982 to 1996. *Int J Cancer* 2002;97:372-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recent trends in mortality rates for four major cancers, by sex and race/ethnicity – United States, 1990–1998. *MMWR* 2002;51:49-53.
- Blumenfeld AJ, Fleshner N, Casselman B, Trachtenberg J. Nutritional aspects of prostate cancer: a review. *Can J Urol* 2000;7:927-35.
- Demers RY, Tiwari A, Wei J, Weiss LK, Severson RK, Montie J. Trends in the utilization of androgen-deprivation therapy for patients with prostate carcinoma suggest an effect on mortality. *Cancer* 2001;92:2309-17.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.