

PSA-test – styggelse eller välsignelse?

Längre uppföljning krävs för att vi ska få svar



GUNNAR AUS, docent, överläkare, enheten för urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
gunnar.aus@vgregion.se

I detta nummer av Läkartidningen kommenteras användandet av PSA-test (prostata-specifikt antigen) för screening vid prostatacancer dels av Benny Holmström et al som refererar sitt publicerade arbete i BMJ [1], dels av Ola Bratt och Lars Grenabo som redogör för hur vanligt det är med PSA-testning i den svenska befolkningen.

Båda arbetena fokuserar egentligen på hur bra eller dåligt det är att svenska män skulle genomgå PSA-mätning i syfte att hitta tidig, icke-symtomgivande prostatacancer.

Två stora screeningstudier

Bakgrunden till att diskussionen om tidigdiagnostik av prostatacancer änyo blossat upp är de två randomiserade studierna som publicerades i samma nummer av New England Journal of Medicine i mars 2009 [2, 3]. Kraftigt förenklat skulle man kunna sammanfatta orsaken till debatten i två påståenden:

- Den europeiska studien (ERSPC [European randomised study of screening for prostate cancer]; [2]) visade på en statistiskt signifikant 20-procentig minskning av dödligheten i prostatacancer vid jämförelse mellan dem som randomiserades till aktiv screening med PSA och dem som ingick i kontrollgruppen (vanlig rutin-sjukvård inklusive användande av PSA-test). Man behövde screena 1410 män och diagnostisera 48 män med prostatacancer för att rädda 1 liv. Detta antyder att det föreligger en kraftig överdiagnostik vid PSA-screening.
- I den amerikanska studien (PLCO [Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial]; [3]) kunde man inte se något minskad dödlighet i

prostatacancer. Detta antyder att PSA-screening inte alls är så effektiv som resultaten i ERSPC-studien antyder.

Effekt beroende av uppföljningstid

Låt oss försöka titta lite på varför resultaten är som de är. Analysen av den stora europeiska studien [2] inkluderade 162 243 män följda i genomsnitt nästan 9 år. När det gäller risken för »överdiagnostik« var den kumulativa risken för att få prostatacancer i ERSPC-studien 8,2 procent mot 4,8 procent i kontrollgruppen (riskkvot 1,71).

Detta ska jämföras med att en 75-årig svensk man har en kumulativ risk för att få prostatacancer som är 12,4 procent (utan screening). Att man tidigarelägger diagnosen i en screeningstudie är liksom hela vitsen...

»Detta räcker inte som underlag för att döma ut PSA som screeningstest, speciellt som alternativ saknas i dag.«

Vad många läsare missat när det gäller ERSPC-studien är att effekten och det antal som behöver screenas/diagnostiseras för att rädda 1 liv är kraftigt beroende av uppföljningstiden. Man kan helt enkelt inte påräkna några stora effekter vid en så

pass kort uppföljningstid som 9 år. Om man extrapolerar figur 2 i originalartikeln [2] till 12 års uppföljning blir effekten större (36 procent minskad dödlighet), och andelen som måste screenas för att rädda 1 liv sjunker ifrån ca 1400 till ca 500; dessutom minskar antalet som måste diagnostiseras från 48 till ca 20.

Det är helt enkelt lite för tidigt att bidra sig en riktig uppfattning om hur effektivt PSA är som populationsbaserat screeningstest.

Viss överdiagnostik krävs

Analysen av den amerikanska studien [3] inkluderar 76 393 män med överlevnadsanalysen gjord efter 7 års uppföljning. Här hade en relativt stor andel av männen (44 procent) genomgått PSA-testning innan. Man såg en mycket mindre skillnad i risken att få prostatacancer (»överdiagnostik«); riskkvot

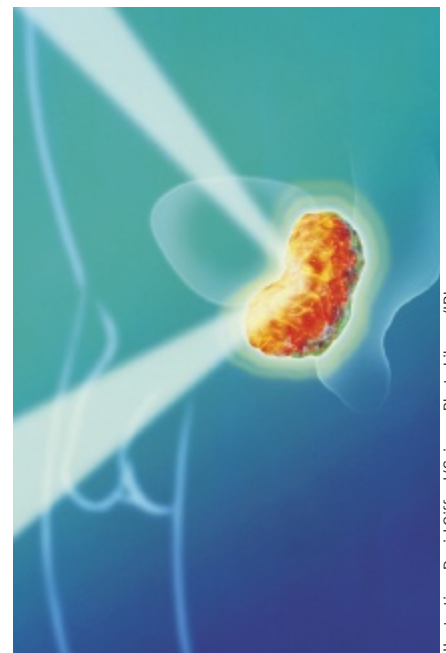


Illustration: David Gifford/Science Photo Library/IBL

PSA-test för att hitta prostatacancer i tidigt skede är ännu i stöpsleven. Ingen av de båda stora screeningstudierna har tillräckligt lång uppföljningstid för att man säkert ska kunna väga fördelar mot nackdelar.

1,22 (jämfört med 1,71 i ERSPC-studien).

En bidragande orsak till den lilla skillnaden i prostatacancerincidens kan också vara att PLCO-studien endast värderade PSA och rektalpalpation

■ sammanfattat

PSA-screening kan minska dödligheten i prostatacancer.

Effekten är beroende av observationstiden, med mer nytta vid längre observationstid. Priset för minskningen av dödligheten är i första hand överdiagnostik. Detta pris står i omvänd proportion till observationstiden.

Om friska människor önskar genomgå någon form av hälsoundersökning (inte bara PSA-test) bör de ha rätt till adekvat information om för- och nackdelar innan undersökningen görs.

som test men att den nödvändiga utredningen (ultraljud och biopsi) inte ingick i studien.

Slutresultatet var att förutom att en hög andel var PSA-testade före studien genomgick endast 40 procent biopsi (att jämföra mot 85 procent i ERSPC). Dessa två faktorer kan kanske delvis vara förklaringen till att PLCO-studien inte visade någon skillnad i prostatacancerdödlighet.

Man kan inte sänka dödligheten i en sjukdom om man inte ställer diagnosen och behandlar; för att uppnå en effekt av screening måste man ha en viss »överdiagnostik« i början av ett screeningprogram. Andelen män som verkligen är överdiagnostiserade är säkerligen inte obetydligt, men fram till att vi har längre uppföljningstid är det exakta antalet faktiskt höljt i dunkel.

Fel döma ut PSA som screeningtest

Benny Holmström et al presenterar i försvenskad form delar av sin i BMJ publicerade studie där man i ett fall-kontrollupplägg konstaterar det välkända faktum att om man jämför PSA-värden hos dem som senare i livet (i genomsnitt 6,9 år senare, med stor variation) kommer att utveckla prostatacancer med dem som inte utvecklar prostatacancer finns det en överlappning i PSA-värdena.

Man använder sedan dessa resultat för att med ytterligare statistiska metoder kunna komma till slutsatsen att PSA inte uppfyller kriterierna för att användas som screeningtest. I sin slutsats konstaterar man att andelen män som får negativa effekter av PSA-testning vida överstiger den andel som får glädje av en gynnsam effekt.

När det gäller Holmströms et als mycket starka uttalande emot PSA som screeningtest ställer jag mig något kall-sinnigt till att man kan dra så starka slutsatser ifrån en icke-randomiserad, relativt liten studie – speciellt som det finns multinationella, populationsbaserade randomiserade kontrollerade studier som faktiskt studerat frågeställningen.

Screening är en kontinuerlig process med upprepade PSA-mätningar och interventioner vid förhöjda värden, medan man i studien av Holmström et al värderat ett PSA-prov mätt vid ett ensstaka tillfälle. Detta räcker inte som underlag för att döma ut PSA som screeningtest, speciellt som alternativ saknas i dag.

Varför välja att bli patient

På Wikipedia kan man hitta följande definition: »Screening, in medicine, is a strategy used in a population to detect a

disease in individuals without signs or symptoms of that disease.« Det hela rör sig sålunda om definitionsmässigt friska människor som riskerar att bli sjuka av en undersökning eller test som de väljer att genomgå.

Varför väljer en människa att gå ifrån att vara frisk till att riskera att få en mer eller mindre allvarlig sjukdomsstämpel (att bli patient) efter en mer eller mindre långdragen utredning?

Den moderna medicinen är full av dylika sjukdomar. Hur många skulle ha hypertoni om vi inte mätte blodtrycket på folk? Varför underkastar sig friska kvinnor som inte känt en knöl i bröstet en mammografiundersökning med risken att behöva genomgå biopsier respektive att få en cancerdiagnos i för-tid?

Förmodligen har dessa patientgrupper samma drivskäl som män som önskar genomgå PSA-testning fast de saknar tydliga symtom på att det skulle vara något uppenbart fel på prostata-körteln. Man vill antingen ha en bekräftelse på att man är lika frisk som man känner sig eller också när man en förhoppning om att en eventuell sjukdom ska upptäckas »i tid«, innan den verkligen ställer till det.

Vän av ordning

Ola Bratt och Lars Grenabo redogör i detta nummer av Läkartidningen för en undersökning där man via en Internetpanel av män i aktuella åldersgrupper funnit att mellan en tredjedel och hälften av alla svenska män över 50 års ålder redan genomgått PSA-testning minst en gång och att de flesta kände till att testet finns tillgängligt om man vill undersöka sig för prostatacancer. Cirka en tredjedel sade sig känna till att det kunde finnas nackdelar med testet.

Som vän av ordning undrar man givetvis hur motsvarande siffror skulle se ut för tex mätning av blodtryck och mammografiscreening – i analogi med tankarna ovan.

Alla friska ska informeras

Nu börjar vi närma oss pudelns kärna. Det är kanske på tiden att vi innan vi underkastar kliniskt friska människor olika undersökningar, må det så gälla mätning av blodtryck, blodfetter eller

screeningundersökningar för cancer, ger *alla* möjlighet till en oberoende information om nytta och risker med att låta sig undersökas? Rimligen finns det människor som äter blodtrycksmediciner hela livet utan att ha den minsta nytta av det, utan som kanske till och med lider av biverkningar?

Beslutet att låta sig undersökas som frisk är ju till stor del en filosofisk fråga för individen, och det vi som profession kan göra är att försöka ge en så objektiv information som möjligt om fördelar och nackdelar med att låta undersöka sig.

Broschyr till alla män i aktuell ålder

När det gäller information till män som önskar ta ett PSA-prov har Socialstyrelsen redan utarbetat en informationsbroschyr (ny omarbetad upplaga) om PSA-testning för tidig diagnostik av prostatacancer. Såväl Benny Holmström et al som Ola Bratt och Lars Grenabo påpekar värdet av broschyren i sina inlägg.

Eftersom vi inte har någon organiserad screening för prostatacancer i Sverige, kan det vara svårt för alla män att skaffa sig en objektiv information om PSA-testet. Frågan är om det snart inte är dags att skicka ut den nu reviderade upplagan till alla män i aktuell ålder? Det skulle ge alla män samma information, vilket är bra.

Problemet är dock om en stor andel av männen önskar ta provet – svensk sjukvård i allmänhet och svensk urologi i synnerhet är ju inte i en situation där man behöver fler patienter...

REFERENSER

1. Holmström B, Johansson M, Bergh A, Stenman UH, Hallmans G, Stattin S. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ*. 2009;339:b3537. doi:10.1136/bmj.3537
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
3. Andriole G, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Gunnar Aus är medförfattare i den stora europeiska screeningstudien ERSPC.*