

PSA-basert screening for prostatakraft

Det er ikke grunnlag for å anbefale populasjonsbasert screening for prostatakraft. Prostataspesifikt antigen (PSA) har for lav sensitivitet og spesifisitet som screeningstest. Det er ikke vist at screening gir lavere dødelighet. Menn som har to førstegradsslektninger med prostatakraft anbefales imidlertid å få målt PSA-nivået årlig fra 40 års alder.

Truls E. Bjerklund Johansen

tebj@ki.au.dk

Urinvejskirurgisk afdeling
Århus Universitetshospital, Skejby
DK-8200 Århus

I 1998 ble spørsmålet om hvorvidt menn burde få målt nivået av prostataspesifikt antigen (PSA) første gang omtalt i Tidsskriftet. Det ble tatt til orde for norsk deltakelse i en europeisk studie der man skulle finne ut om screening og radikalbehandling ga redusert dødelighet (1). Det ble argumentert mot studien med at man ved screening ville påvise og overbehandle mange ufarlige tilfeller av prostatakraft, og at sjansen for virkningsfull behandling ikke sto i forhold til risikoen for bivirkninger.

I 1999 vurderte Senter for medisinsk metodevurdering kunnskapsgrunnlaget for PSA-basert screening for prostatakraft (2). Det forelå ingen randomiserte studier som viste om radikal behandling var bedre enn ingen behandling. Konklusjonen var at menn ikke burde få målt PSA-nivået med mindre de var fullt informert om mulige konsekvenser. Det ble imidlertid ikke kommentert hva som menes med å være fullt informert. SMM-rapporten er fremdeles å regne som offisielle norske anbefalinger. Ti år senere er det naturlig å spørre om det er kommet ny kunnskap som gir grunn til å endre syn.

Dødelighet

Etter å ha holdt seg konstant i mange år var det i USA en nedgang i prostatakraftdødeligheten i midten av 1990-årene. Det var nærliggende å kreditere dette en sterk økning i antall radikalbehandlinger. Senere viste det seg imidlertid at en tilsvarende reduksjon i dødelighet også ble registrert i andre land og for andre sykdommer uten forutgående økning i radikalbehandling. I Norge har dødeligheten av prostatakraft vært stigende i mange år, men de siste analysene tyder på en liten nedgang i midten av 1990-årene her i landet også (3, 4).

Nordmenn har høyest prostatakraftdøde-

lighet, ved siden av svarte amerikanere. Mange har tenkt at dette skyldes dårlig helsetilbud og har brukt forholdet som argument for å radikalbehandle flere. En annen plausibel forklaring ble lagt frem av amerikaneren Gary Schwartz, som var hovedforeleser under den nordiske urologforeningens kongress i juni 2007. Det er en sammenheng mellom D-vitaminstatus og det at prostatakraft oppstår og utvikles. Norske menn lager for lite D-vitamin fordi vi får for lite sol, amerikanske svarte fordi UV-strålene ikke slipper gjennom huden (5).

Effekt av behandling

I 2002 forelå de første resultatene av den hittil eneste randomiserte studien av radikal versus konservativ behandling av prostatakraft (SPCG-IV). Etter fem år var det ingen forskjell i totaloverlevelse. Radikal behandling hadde betydelige bivirkninger. I 2005 kom data etter gjennomsnittlig 8,2 års oppfølging (6). Det ble beregnet en forskjell i totaloverlevelse på 5 % etter ti år. Operasjonsmortaliteten ved radikal prostatektomi varierer fra 0 til 2,1 %. 5–15 % får varig og betydelig inkontinens og ca. 85 % taper normal ereksjon. Andelen pasienter som ikke har frie reseksjonsrender etter operasjonen, er 28–61 % (7).

Pasientene i SPCG-IV-studien ble inkludert i perioden 1989–99. Siden år 2000 er antall radikaloperasjoner mot prostatakraft i Norge firedoblet, som i mange andre land. De fleste som opereres i dag, ville ha overlevd de første ti årene selv uten operasjon (8). Den forventede overlevelsesgevinsten av radikaloperasjon antas nå å være ca. 1–2 % etter ti år (9).

Robotassistert kirurgi benyttes stadig mer, selv om bivirkninger fra ekstremt operasjonsleie og oppblåst buk ikke er tilstrekkelig studert. I erfame hender gir vanlig åpen kirurgi like lite inkontinens og ereksjonssvikt som robotkirurgi. Miniinvasive metoder som brakyterapi, kryoablasjon og høyintensitetsfokusert ultralyd (HIFU) gjør det mulig å unngå problemet med ikke-frie reseksjonsrender. Innsatsstyrt finansiering

øker faren for overbehandling med robotkirurgi fordi sykehusene ønsker å tjene inn store utstyrsinvesteringer.

Omtrent 50 % av pasientene får PSA-stigning i løpet av 5–10 år etter radikalbehandling, som tegn på tilbakefall av sykdommen. En placebokontrollert studie har vist at tidlig hormonbehandling av prostatakraft med antiandrogen gir økt relativ dødelighet av andre årsaker enn prostatakraft – opptil 37 % (10). Tapte leveår som følge av uriktig bruk av hormonbehandling kan oppveie overlevelsesgevinsten ved radikalbehandling.

Effekt av screening

Cochrane Library publiserte i 2006 en metaanalyse av effekten av screening for prostatakraft (11). To av 99 arbeider oppfylte metaanalysens vitenskapelige krav. Konklusjonen var at dokumentasjonen er mangelfull og at foreliggende data verken bekrefter eller avkrefter gunstig effekt av screening på prostatakraftdødeligheten. Man mangler data om screenings betydning for livskvalitet – og for helseøkonomi.

Det ble ingen norsk arm i den multinasjonale screeningstudien (1), men i 2007 forelå de første vitenskapelige resultater av de andre armene (8). Hovedkonklusjonen er at man ikke finner forskjell i totaloverlevelse mellom screenet gruppe og kontrollgruppen. På grunn av villscreening i kontrollgruppen blir ti år for kort oppfølgings-tid til at man kan trekke valide konklusjoner om eventuell overlevelsesgevinst. 49 % av pasientene ble overdiagnostisert under screeningen. Fagmiljøene oppfordres til å definere kriterier for hvilke pasienter som ikke krever radikalbehandling, men som bare kan observeres. Populasjonsbasert screening anbefales ikke – fordi vi mangler hjelpemidler som er gode nok til å skjelne mellom farlige og ufarlige former for prostatakraft i tidlig fase.

PSA-måling som screeningmetode

Det er blitt vanskeligere å definere nedre PSA-grense for når man kan forvente å finne prostatakraft med klinisk betydning. Personer med de mest aggressive formene for prostatakraft kan ha normale PSA-verdier. Forhøyet PSA-nivå kan også skyldes inflammasjon. Enkelte har hevdet at PSA-æraen er over.

Basert på obduksjon av en årgang menn som døde ved sykehus i Oslo fant kirurgen Ivar Liavåg (1923–96) i sin doktoravhand-



Vi mangler hjelpemidler til å skjelne mellom farlige og ufarlige former for prostatakreft. Illustrasjonsfoto Masterfile/SCANPIX

ling i 1966 at 30 % av mennene over 40 år hadde prostatakreft, hvorav 97 % var uten kliniske tegn på sykdommen (12). Dersom hans materiale var blitt undersøkt med dagens metoder, ville forekomsten etter all sannsynlighet vært mye høyere. Om alle preparatene hadde vært fra 66-åringene, ville han trolig funnet kreft hos ca. 50 %. I den multinasjonale screeningstudien ble det etter PSA-screening funnet kreft hos 5 % av pasientene med gjennomsnittsalder 66 år, dvs. hos ca. 10 % av dem som vi kan regne med har prostatakreft i denne populasjonen (8).

Mulighet for forebygging

I 2000 forelå resultatene av en stor studie der man vurderte forekomsten av prostatakreft ved bruk av 5-alfareduktasehemmeren finasterid (13). Dette legemidlet reduserer den intraprostatisk konsentrasjonen av dihydrotestosteron. Resultatene viste en oppsiktsvekkende reduksjon på 25 % i påviste tilfeller av prostatakreft etter fem år sammenliknet med placebo. Men samtidig økte andelen av den mest aggressive prostatakreften fra 5,1 % til 6,4 %. Urologene ventet lenge med å trekke praktiske

konklusjoner av resultatene. Den europeiske urologforeningen (EAU) har imidlertid nylig anmodet internasjonale opinionsledere om å bekjentgjøre hvordan foreningen mener man bør forholde seg til resultatene. Foreningen erkjenner at finasterid har en sentral rolle i den medikamentelle behandlingen av symptomgivende, godartet forstørrelse av prostatakjertelen, at preparatet gir en reduksjon i forekomsten av prostatakreft og fører til at deteksjonsraten av aggressiv prostatakreft øker uten at det skjer en reell økning i forekomst. Urologforeningen anbefaler at urologer og allmennleger diskuterer muligheten for kjemoprevensjon med dem som har økt risiko for å få prostatakreft.

Perspektiver

I 2008 avsluttes en annen stor studie, Reduce, der man har analysert muligheten for å redusere forekomsten av prostatakreft med 5-alfareduktasehemmeren dutasterid. Dette legemidlet reduserer intraprostatisk konsentrasjon av dihydrotestosteron vesentlig mer enn hva finasterid gjør, og det forventes at dutasterid vil gi enda større reduksjon i forekomsten av prostatakreft

enn finasterid. Det er grunn til å tro at resultatene av Reduce-studien vil endre vår praksis i retning av å gi 5-alfareduktasehemmere som kjemoprevensjon til menn med positiv familieanamnese og/eller lett forhøyet PSA-nivå før man eventuelt tar prostatabiopsi. Dette kan også gi en nedgang i antall radikalbehandlinger.

Forskning i England og Danmark har nylig avdekket markører som gir bedre mulighet for å skille de alvorligste formene som krever aggressiv behandling fra dem som bare kan observeres (14). Vi står trolig foran en ny epoke i utredning og behandling av prostatakreft.

Sammenfatning

Prostatakreft er en sykdom som kan ha meget alvorlige konsekvenser, men vi vet fremdeles lite om dens tidlige fase og når den sprer seg. Vi kan påvirke sykdommens forløp, men det er usikkert om den totale effekt av radikal behandling og hormonbehandling bedrer menns helse og livskvalitet.

Det er påkrevd å redusere villscreening og overbehandling (8). Det var en ansvarsfraskrivelse da vi i 1999 hevdet at pasienter bør være fullt informert før de får målt

PSA-nivået (2). Informasjonsmengden var altfor stor den gang, og den er enda større og mer kompleks ti år senere. Helsemyndighetene må styre legers bruk av PSA-måling mot en mer kunnskapsbasert praksis.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har vært norsk hovedutprøver for Reduce-studien.

Litteratur

1. Tveter KJ. Screening for cancer prostatae. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2016. www.tidsskriftet.no/tsweb/199714/leder2.html (1.7.2008).
2. Fosså SD, Høisæter PÅ, Johansen TEB et al. Screening for prostatakreft. SMM-rapport nr. 3/1999. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 1999.
3. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Kodebok Dødsårsaksregisteret 1951–2004. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2007. <http://fhi.no/dav/1ae6a6cbc0.pdf> (17.8.2008).
4. Kvåle R, Auvinen A, Adami HO et al. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five nordic countries. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1881–7.
5. Schwartz GG, Hanchette CL. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). Cancer Causes Control 2006; 17: 1091–101.
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 1977–84.
7. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2007. www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/Prostate%20Cancer.pdf (1.7.2008).
8. de Vries S, Postma R, Raaijmakers R et al. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. Eur Urol 2007; 51: 366–74.
9. Iversen P, Borre M, Andersen JR. Kritik af prostata-kampagnen. Ugeskr Læger 2008; 170: 2365. www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/TIDLIGERE_NUMRE/2008/UFL_EKCMA_2008_26/UFL_EKCMA_2008_26_54372 (17.8.2008).
10. Iversen P, Johansson JE, Lodding P et al. Bicalutamid 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. Scand J Urol Nephrol 2006; 40: 441–52.
11. Ilic D, O'Connor D, Green S et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; nr. 3: CD004720. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004720/frame.html> (1.7.2008).
12. Liavåg I. Carcinoma of the prostate. Doktoravhandling. Oslo: Universitetsforlaget, 1967.
13. Thompson I, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349: 215–24.
14. Vergis R, Corbishley CM, Norman AR et al. Intrinsic markers of tumour hypoxia and angiogenesis in localised prostate cancer and outcome of radical treatment: a retrospective analysis of two randomised radiotherapy trials and one surgical cohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 342–51.

Manuskriptet ble mottatt 21.11. 2007 og godkjent 26.8. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.