

# ORGANISERT PROSTATAKREFTTESTING

Bør tidlig oppdagelse av prostatakreft gjennom et organisert testprogram utredes i Norge?

Norsk urologisk forenings standpunkt anno 2022

# Innhold

Bakgrunn	s.3
Status i Norge	s.4
Screeningstudier	s.8
Diagnostikk	s.10
Behandling	s.13
Diskusjon	s.15
Konklusjon	s.18
Referanser	s.19
Bidragstere	s.22

Dokumentet ble enstemmig godkjent av styret i Norsk urologisk forening 14 desember 2022.

## Bakgrunn

Norsk urologisk forening (NUF) opprettet på Generalforsamlingen i 2021 en arbeidsgruppe som fikk i mandat å utarbeide et dokument som kunne representere NUFs standpunkt om tidlig diagnostikk av prostatakraft gjennom et organisert testprogram.

Prostatakraft er en betydelig helseutfordring i Norge. Årlig diagnostiseres rundt 5000 menn med prostatakraft, og nærmere 1000 menn dør av sykdommen. Hvert femte dødsfall i kreft skyldes prostatakraft. De fleste som dør av sykdommen er eldre menn. Median alder ved diagnose er 70 år, og median alder ved død er 84 år (1). Tall fra Reseptregisteret i 2020 viser at over 16 000 menn behandles med hormonterapi for prostatakraft, hvorav 9500 menn med testosteron-supprimerende behandling til en total kostnad i overkant av 350 millioner kroner (2). Hormonbehandling er forbundet med betydelige bivirkninger og redusert livskvalitet. Om lag 3000 menn lever årlig med prostatakraft med spredning som har blitt resistent mot tradisjonell hormonbehandling og trenger svært kostbar palliativ kreftbehandling.

Til tross for at norske helsemyndigheter ikke anbefaler PSA-blodprøve hos friske menn uten arvelig belastning, utføres det i primærhelsetjenesten svært mange PSA-tester ved helsesjekk for å oppdage prostatakraft i et tidlig stadium. Denne PSA-testingen defineres som «vill-screening» (uten risikoevaluering) eller «opportunistisk screening» (med risikoevaluering). Det finnes ingen god oversikt over bruken av PSA i Norge, for eksempel hvilke alders- eller risikogrupper som testes, eller effekten av slik praksis. Derimot er det vist store ulikheter i PSA-testing relatert til bosted og sosioøkonomisk status (3).

Populasjonsbasert PSA screening er ikke innført i Norge eller i andre land. Potensialet for overdiagnostikk og overbehandling, med relaterte bivirkninger fra kirurgisk og onkologisk behandling, har gitt innsigelser mot screening. Store internasjonale PSA-baserte screeningstudier har vist reduksjon i risiko for metastaseutvikling og prostatakraftdød, men screening medførte overdiagnostikk og økte ikke totaloverlevelsen. En svensk studie viste at uorganisert PSA testing ikke gir samme reduksjon i prostatakraftdødelighet som PSA testing i et organisert screeningprogram (4). Det argumenteres derfor for at et strukturert, algoritmebasert utrednings- og behandlingsforløp vil kunne redusere antallet som trenger prostatabiopsi og sykdom og dødelighet fra prostatakraft sammenliknet med den uorganiserte screeningen som foregår i dag.

Siden de PSA-baserte screeningstudiene ble gjennomført, har det skjedd en betydelig utvikling innen utredning og behandling av prostatakraft. Diagnostikken er blitt tryggere og mer presis gjennom introduksjonen av pre-biopsi MR prostata og målrettet, transperineal biopsiteknikk. Innføring av mer sensitiv bildediagnostikk og strengere vurderinger av biopsimaterialet i mikroskopibeskrivelsene har

resultert i bedre individuell risikovurdering før behandlingsvalg. De fleste menn som diagnostiseres med lav-risiko prostatakraft, og en økende andel i intermediær-risiko gruppen, tilbys i dag aktiv overvåkning fremfor umiddelbar kurativ behandling (5).

Alle disse overveielser har ført til at den Europeiske Urologiforeningen (EAU) har anbefalt tidlig påvisning av prostatakraft ved bruk av PSA i en algoritme-basert utredning hos friske menn fra 50 år. I september 2022 leverte EU-kommisjonen et forslag om innføring av nasjonale screeningprogram for prostatakraft i Europa (6), og i desember vedtok Rådet for Den europeiske union oppdaterte screening anbefalinger hvor medlemslandene ble oppfordret til å evaluere kost-nytte av PSA-basert screening for prostatakraft med MR som oppfølgingstest (7). I Sverige har helsemyndighetene anbefalt at det etableres strukturerte, regionale og populasjonsbaserte prostatakraft testprogrammer som inkluderer friske menn fra 50 år, såkalt Organisert Prostatakraft Testing (OPT). I perioden 2020-2022 ble det innført OPT i seks regioner i Sverige, og ytterligere 6-15 regioner forventes å ha innført et testprogram i løpet av 2023. Flere europeiske pilotprosjekter har søkt om EU-finansiering. Høsten 2021 leverte sentrale fagpersoner i det uro-onkologiske miljøet i Norge et forslag til Helsedirektoratet om PSA-basert screening for tidlig oppdagelse av prostatakraft.

Med denne bakgrunnen bestemte NUF, som en sentral aktør i prostatakraftomsorgen i Norge, at foreningen måtte ta en aktiv rolle i screeningdebatten og etablerte en derfor arbeidsgruppe som skulle utarbeide forslag til NUFs standpunkt til organisert prostatakrafttesting. Gruppen har bestått av åtte urologer med representasjon fra alle helseregioner i Norge. Medlemmene har perioden i oktober 2021 – desember 2022 arbeidet med innstillingen, avholdt digitale gruppemøter og en fysisk workshop. Representanter fra gruppen har hatt møter ved 12 urologiske avdelinger og med avtalespesialistene i urologi. Målet har vært å dele oppdatert kunnskap om organisert prostatakrafttesting, stimulere til debatt og samle innspill fra medlemmene. Det er etablert god dialog med andre relevante aktører, blant annet Norsk forening for allmennmedisin, Prostatakraftforeningen, Kreftforeningen og internasjonale aktører som EAU og `Nationell arbetsgrupp för organiserad prostatacancer testing` i Sverige. Innstillingen ble, etter høring blant medlemmene, behandlet og enstemmig godkjent på NUFs styremøte 14.12.22.

## **Status i Norge**

### ***PSA testing***

Introduksjon av PSA-testen i Norge omkring 1990 ble etterfulgt av en kraftig økning i PSA testing (120% økning fra 1999-2011), til tross for at norske myndigheter rådet mot PSA testing hos friske menn uten arvelig belastning (7). I 2011 ble 524 959 PSA tester analysert i Norge, og det ble avdekket store geografiske forskjeller i antall tester per innbygger (8). Tall fra Danmark har vist ulikheter i PSA-testing knyttet til sosioøkonomisk status (3). Omfanget av PSA testing i Norge det siste tiåret, og mer nøyaktig bruk av PSA-testen relatert til alder, risiko og sosioøkonomisk status, er

ikke dokumentert. Hoveddelen av PSA testene rekvireres i primærhelsetjenesten. Median PSA-verdi ved prostatakreftdiagnose har blitt gradvis lavere, noe som tyder på økt PSA testing hos symptomfrie menn. I en spørreundersøkelse i regi av Kreftforeningen blant menn >50 år i 2016, oppgav 1/3 av respondentene at de hadde tatt en PSA-test, hvorav 20% på grunn av symptomer og 7% på grunn arvelig belastning (9). En europeisk studie utført 2019-2021 viste at >50% av norske menn var kjent med prostatakraft og PSA-testing (10).

### **Forekomst**

Forekomsten av prostatakraft øker i Norge som i resten av Europa, og nærmere 60 000 norske menn lever med diagnosen. Med rundt 5000 nye tilfeller hvert år, er prostatakraft er den hyppigste kreftformen og utgjør hele 26.5% av nye krefttilfeller hos menn. Insidensen har vært stabil de siste 20 årene, men det er observert en nedgang de siste fem årene (1).

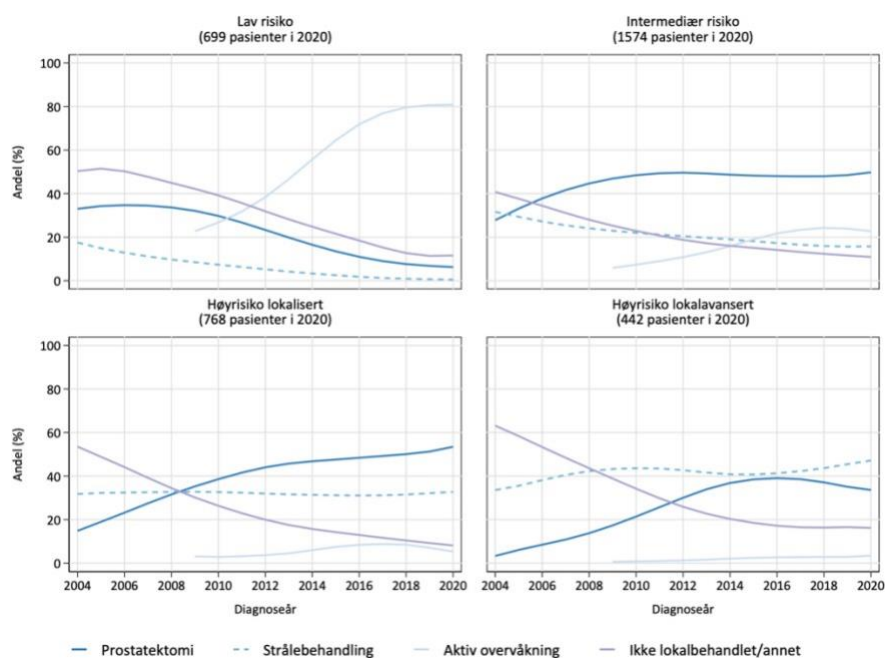
Insidensen av prostatakraft i Norge er ikke jevnt fordelt. I perioden 2016-2020 var det klart høyere insidens i Rogaland og Viken fylker sammenlignet med resten av landet. Vestfold og Telemark, Troms og Finnmark, Agder, Innlandet og Trøndelag lå alle under landsgjennomsnittet. Det er også vist ulik insidens mellom bydelene i Oslo (<https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreft-i-oslo/>). Noe av de geografiske forskjellene ligger nok i ulike holdninger hos fastlegene til bruk av PSA for tidlig påvisning av prostatakraft, men kan også skyldes at menn med høyere sosioøkonomisk status i større grad enn andre menn aktivt oppsøker lege for PSA-testing. Det kan også være ulikheter knyttet til underliggende risiko og rutiner i utredningen, f.eks bruken av MR og vevsprøvetaking.

Risikoen for prostatakraft øker med alder, og median alder ved prostatakreftdiagnose i Norge er 70 år. Av menn med nyoppdaget prostatakraft i 2021, var 86% under 80 år og 46% under 70 år. Mange i den sistnevnte gruppen antas å være yrkesaktive. Nesten hver sjettede norske mann vil ha fått en prostatakreftdiagnose før fylte 80 år (16.4%) (5). Av 5054 nye prostatakrafttilfeller registrert i Kreftregisteret i 2021, hvor helbredende behandling kunne vurderes, hadde 9% metastatisk sykdom (uten mulighet for kurasjon) ved diagnosetidspunktet. Totalt 4129 menn < 80 år uten fjernspredning ble regnet som potensielle kandidater for kurativ behandling. Av disse hadde 19% lavrisiko sykdom, 38% intermediær-risiko, 19% høyrisiko lokalisert og 11% høyrisiko lokalavansert sykdom (13% kunne ikke klassifiseres) (5). Ut ifra disse tallene vil man kunne anslå at minst 75% av pasientene som diagnostiseres med prostatakraft i dag, vil vurderes for umiddelbar helbredende eller livsforlengende behandling.

### **Behandling med helbredende intensjon**

I 2021 ble 1980 pasienter operert med radikal prostatektomi og 782 pasienter behandlet med radikal strålebehandling i Norge. I samsvar med gjeldende retningslinjer og Kreftregisterets kvalitetsmål, fikk svært få pasienter med lavrisiko-kreft radikalbehandling i denne perioden (7.4%) (Figur 1) (5). Til sammenlikning var andelen som fikk radikalbehandling i lavrisiko-gruppen om lag

50% i 2010. Dette har vært en ønsket utvikling som har bidratt til å redusere overbehandling. Gruppen med intermediær-risiko sykdom er sammensatt; pasienter med god prognose kan følges med aktiv overvåkning og pasienter med dårligere prognose bør radikalbehandles. Rapporten fra Kvalitetsregisteret for prostatakraft skiller ikke mellom disse. Andelen pasienter i intermediær-risiko gruppen som får umiddelbar radikalbehandling er i underkant av 70%, og det foreligger kun en liten reduksjon sammenliknet med 2010. I gruppene med høy-risiko sykdom får ca 80 % radikal behandling. Meldingene til Kreftregisteret inneholder ikke informasjon om pasientens ønske og lite informasjon om komorbiditet, og det vil derfor være individuelle vurderinger relatert til behandlingsvalg som ikke kommer frem av Kreftregisterets rapport. Gjennom innsamling av pasient-rapporterte data, viser rapporten at en del prostatakraftpasienter opplever negativ endring i seksualfunksjon og urinkontinens det første året etter radikal prostatektomi eller strålebehandling.



Behandlingsvalg fordelt på de ulike risikogrupper, nasjonalt (diagnoseår 2004-2020) - Årsrapport fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft 2021

### Behandling uten helbredende intensjon

Det vites mindre om omfanget av behandling og livskvalitet hos menn som har prostatakraft med spredning. Hvert år diagnostiseres ca 450 menn med primærmetastatisk prostatakraft. I tillegg tilkommer menn som utvikler metastatisk sykdom etter tidligere radikal behandling eller observasjon, og menn som allerede er under behandling for prostatakraft med spredning. Som tidligere angitt viser tall fra reseptregisteret.no at 16 000 menn behandles med hormonterapi for prostatakraft, hvorav 9500 menn med testosteron-supprimerende behandling. Om lag 3000 menn lever med prostatakraft som er resistent mot tradisjonell hormonbehandling (kastrasjonsresistent prostatakraft) (2). Nye medikamenter i den sekvensielle, palliative behandlingen av metastatisk

prostatakraft er svært kostbare og skyves stadig fremover i behandlingslinjen. Det finnes ingen lett tilgjengelig oversikt over kostnadene forbundet med metastatisk prostatakraftbehandling i Norge. I tillegg vites svært lite om livskvalitet og omfanget av lindrende behandling hos disse pasientene. Om lag 90 % av alle pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft har skjelettmetastaser, noe som ofte medfører symptomer fra patologiske frakturer, kompresjon av nerverøtter og/eller medulla, samt benmargssvikt og til sist død. Pasienter med metastatisk prostatakraft lever i dag i mange år med avansert kreftbehandling. Prostatakraft er beregnet å representere 13 980 tapte leveår (YLL), et mål på sykdomsbyrde som reflekterer tap av helse på grunn av sykdom (brystkreft: 14 350 YLL) (11).

### **Dødelighet**

Dødelighet fra prostatakraft kan fremstilles på ulike måter. Ser man på antall menn som dør per år og mortalitetsraten (som ikke tar hensyn til forekomst), er prostatakraft den nest hyppigste årsaken til kreftdød hos norske menn. I 2020 ble det registrert 954 dødsfall fra prostatakraft i Norge (1). Totalt 12% var <70 år ved dødstidspunktet. Median alder ved død var 84 år og høyere enn for andre kreftformer. Av de som døde i 2020, hadde 22% lokalisert sykdom, 30% regional sykdom og 34% metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet (14% ukjent stadium). Det er ikke kjent hvor mange pasienter med potensielt kurabel sykdom som faktisk fikk radikal behandling eller hvor lenge de hadde levd med sin sykdom før de døde.

Data fra Kreftregisteret og Dødsårsaksregisteret viser at det er lav risiko for å dø av prostatakraft de første 10 årene etter diagnose. Risikoen øker noe med alder ved diagnose. Dette kan skyldes at eldre menn oftere har mer aggressiv og avansert sykdom og sjeldnere får kurativ behandling sammenliknet enn yngre menn. Risikoen for å dø av prostatakraft har også sammenheng med PSA-verdi, kreftutbredelse og aggressivitet ved diagnosetidspunktet (12).

En utfordring ved evaluering av prostatakraftdødelighet på nasjonalt nivå er at dødsattestene ikke alltid gjenspeiler den reelle dødsårsaken til pasienten. En populasjonsstudie i Vestfold viste at opptil en tredjedel av menn rapportert som døde av prostatakraft i Dødsårsaksregisteret, døde av andre årsaker (13). Feilrapporteringen økte med alder ved død og var mest uttalt blant de eldste ( $\geq 90$  år). I studier benyttes som regel etablerte Dødsårsakskomiteer for korrekt registrering av dødsårsak.

## Screeningstudier

### *Screening med PSA*

Det er utført to store, randomiserte, multisenter screeningstudier med lang oppfølgingstid som har undersøkt sammenhengen mellom repeterende PSA-testing og prostatakreftspesifikk dødelighet.

Den europeiske studien European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) randomiserte i perioden 1993-2003 totalt 162 389 menn i alderen 55-69 år til PSA test hvert 2-4 år eller kontrollgruppe. Totalt 74-95% deltok i minst en screeningrunde. Ved PSA  $\geq 3$  ng/ml ble det anbefalt systematiske, ultralyd-veiledede prostatabiopsier. I screeninggruppen gjennomgikk 71-91% biopsi ved positiv test. I første screeningrunde hadde 10% av deltakerne PSA  $>20$  ng/ml. Etter 16 års oppfølging var den relative prostatakreft-spesifikke dødeligheten i screening-gruppen 0.80 (95% CI 0.72-0.89,  $p>0.001$ ), og den absolutte reduksjonen i prostatakreft-spesifikk dødelighet var 0.018 (14). Antallet menn som måtte inviteres og diagnostiseres var henholdsvis 570 og 18 per liv spart fra prostatakreftdød. Rapporter fra ERSPC-studiene har vist at variasjoner i screening-algortimene mellom ulike sentre (for eksempel alder ved start og slutt på screening og test intervaller) hadde stor påvirkning på effekten av screening.

I den svenske armen av ERSPC-studien (Gøteborg-1 studien) ble i 1994 totalt 20 000 svenske menn i alderen 50-64 år (yngre enn i de andre armene) randomisert til PSA test hvert 2 år (oftere enn i de andre armene) til median 69 år eller til kontrollgruppe. Totalt 77% deltok i minst en screeningrunde. Prostatabiopsi ble anbefalt ved PSA  $\geq 2.5$ -3.4 ng/ml (ulike tidsperioder). Totalt 87% gjennomgikk biopsi ved positiv PSA test. Etter 22 års oppfølging var den relative prostata-spesifikke dødeligheten i screening-gruppen 0.71 (95% CI 0.55-0.91) og den absolutte reduksjonen på 0.59% (fra 2.13% i kontrollgruppen til 1.55% i screening-gruppen). Etter korreksjon for ikke-deltakelse var den relative prostata-spesifikke dødeligheten i screening-gruppen 0.59 (95% CI 0.43-0.80).

Prostatakreftinsidensen var 42% høyere i screeninggruppen. Forskjellene i sykdomsstadium ved diagnose i screeninggruppen og kontrollgruppen var henholdsvis 56% og 39% for lavrisiko-sykdom og 4% og 9.6% for metastatisk sykdom. Antallet som måtte inviteres og diagnostiseres var henholdsvis 221 og 9 for å hindre at en person døde av prostatakreft. En stor andel menn (46%) som fikk påvist prostatakreft i screeninggruppen startet aktiv overvåkning, og litt under halvparten av disse (43%) fikk senere aktiv behandling. Etter 18 år var totaldødeligheten 28.7% i kontrollgruppen og 28.5% i screeninggruppen, men forskjellen i dødelighet var stor mellom deltakere og ikke-deltakere i screeninggruppen (totaldødelighet 23.1% vs 46.9%) (15).

Den amerikanske Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) screeningstudien randomiserte i perioden 1993-2001 totalt 76 683 menn i alderen 55-74 til årlig PSA test i seks år eller kontrollgruppe. I screeninggruppen tok 85% PSA test. Biopsi var indisert ved PSA  $\geq 4$  ng/ml. Kun 40% fikk utført prostatabiopsi ved forhøyet PSA i screeninggruppen. Etter 17 års oppfølging var det ingen forskjell i prostata-spesifikk dødelighet. Studien ble kritisert for høy grad av PSA testing før

randomisering (44%) og i kontrollgruppen etter randomisering (52%) (16). I 2018 ble det i et samarbeid mellom forskergruppene i PLCO og ERSPC utført analyser som justerte for forskjeller i screeningintensitet i de to studiene. Forskerne konkluderte med at effekten av screening sammenliknet med ingen screening var lik i begge studiene, og at screening førte til en signifikant reduksjon i prostataspesifikk dødelighet (17).

Det er argumentert at studien som viste størst effekt (Gøteborg-1) ble gjennomført i en PSA-naiv populasjon, og at det derfor er uklart om reduksjon i dødelighet ved screening vil være like stor i en populasjon hvor det allerede testes ofte med PSA (som i Norge i dag). Utover lavere risiko for primærmetastatisk sykdom, mangler det kunnskap om i hvilken grad screening reduserer morbiditet fra prostatakraft. De nevnte studiene har hatt prostata-spesifikk dødelighet som primærendepunkt. Et slikt endepunkt krever lang oppfølgingstid, og både diagnostikk og behandling vil nødvendigvis gjennomgå betydelige endringer i observasjonsperioden.

### ***Screening med PSA og MR***

MR-undersøkelse av prostata er vist å ha stor nytte i utredning av prostatakraft. Sammenliknet med PSA-testing direkte etterfulgt av ultralyd-veiledede systematiske prostatabiopsier (som i ERSPC og PLCO studiene), kan pre-biopsi MR redusere andelen menn som trenger biopsi og andelen som diagnostiseres med lite aggressiv kreft (18,19). Det er derfor i senere tid initiert flere randomiserte screening studier med PSA test etterfulgt av MR-undersøkelse av prostata ved PSA over en definert terskelverdi.

PROSTAGRAM-studien i Storbritannia inviterte menn mellom 50 og 69 år til PSA test, ultralyd og MR av prostata. Systematiske biopsier var indisert hvis en eller flere av testene var positive, med tillegg av målrettede biopsier ved positiv MR eller UL. Hos 408 deltagende menn fant man at positiv MR (definert som minst én PIRADS 4-5 lesjon) etterfulgt av systematiske og målrettede biopsier resulterte i økt påvisning av klinisk signifikant kreft (definert som International Society of Urological Pathology (ISUP) grade  $\geq 2$ /Gleason score (GS)  $\geq 7a$ ) uten økt frekvens på biopsitaking eller påvisning av lavrisiko kreft (GS 6) sammenliknet med PSA  $\geq 3$  ng/ml alene som indikasjon prostatabiopsier (20).

I STHLM3 MRI-studien ble 12 750 menn i alderen 50 til 74 år invitert til PSA test. Totalt 1532 menn med PSA  $\geq 3$  ng/ml ble randomisert til systematiske biopsier direkte eller MR etterfulgt av systematiske biopsier og målrettede biopsier ved positive MR funn. Menn med negativ MR gjennomgikk ikke biopsi. I intervensjonsgruppen var påvisning av signifikant prostatakraft (ISUP  $\geq 2$ /GS  $\geq 3+4$ ) lik som i kontrollgruppen (21% vs 18%), men MR resulterte i færre biopsier, færre negative biopsier og færre påviste tilfeller av ikke-signifikant kreft (ISUP 1/ GS 3+3) (4 vs 12%) (21).

I Gøteborg-2 studien ble i perioden 2015-2020 om lag 38 000 menn i alderen 50-60 år invitert til PSA screening (22). Nærmere 18 000 menn (47%) deltok. En tredjedel ble randomisert til en referansegruppe (gruppe 1) som ved PSA  $\geq 3.0$  ng/ml gjennomgikk MR etterfulgt av systematiske biopsier, i kombinasjon med kognitivt målrettede biopsier ved positiv MR (PIRADS 3-5). De resterende pasientene ble 1:1 randomisert til en eksperimentell gruppe som ved PSA henholdsvis  $\geq 3.0$  ng/ml (gruppe 2) og  $\geq 1.8$  ng/ml (gruppe 3) gjennomgikk MR etterfulgt av kognitivt målrettede biopsier ved positiv MR. Systematiske biopsier ble gjennomført ved PSA over eller lik 10 ng/ml. Menn med negativ MR eller negative biopsier ble invitert til ny PSA og MR etter 2 år. Totalt 7% hadde PSA  $\geq 3.0$  ng/ml. Det primære utfallsmålet i studien var påvisning av klinisk ikke-signifikant prostatakraft (ISUP 1). Det sekundære utfallsmålet var diagnose av klinisk signifikant prostatakraft ( $\geq$ ISUP 2). De første resultatene fra studien viste at hos pasienter med PSA  $\geq 3.0$  ng/ml, var den relative risikoen for deteksjon av klinisk ikke-signifikant kreft i den eksperimentelle gruppen 0.46 (95% CI 0.33-0.66) sammenliknet med referansegruppen, altså en signifikant reduksjon i overdiagnostikk. Andel pasienter som gjennomgikk biopsi var også betydelig redusert. Den relative risikoen for deteksjon av klinisk signifikant kreft var 0.81 (95% CI 0.6-1.1) i den eksperimentelle gruppen. Seks av ti pasienter med klinisk signifikant kreft diagnostisert ved systematiske biopsier alene startet aktiv overvåkning (23).

## Diagnostikk

Prostatakreftdiagnostikk har som mål å tidlig oppdage prostatakraft som vil kunne føre til symptomer eller død. Prostatakraft gir ikke symptomer i tidlig fase, og tidlig diagnostikk forutsetter derfor at pasienten må testes før han utvikler kreftsymptomer (vannlatingsplager skyldes som regel benign prostatahyperplasi som forekommer i samme aldersgruppe). Utfordringen med tidlig deteksjon av sykdommen er den høye forekomsten av prostatakraft i den mannlige befolkningen som ikke ville ført til symptomer eller død dersom den hadde forblitt uoppdaget. På diagnosetidspunktet vet vi ikke sikkert hvilke menn som er overdiagnostisert. I praksis skilles det ofte mellom klinisk signifikant (ISUP  $\geq 2$ /GS 7a) og klinisk ikke-signifikant (ISUP 1/GS 6) prostatakraft, men definisjonen er kontroversiell.

### PSA

Prostata spesifikt antigen (PSA) er et enzym som dannes i prostata og kan måles i en blodprøve. En forhøyet PSA-verdi kan være tegn på kreft, men kan også komme av godartede prosesser i prostata. Ikke alle menn med prostatakraft har forhøyet PSA. PSA-verdien forteller likevel noe om risikoen for å ha prostatakraft, senere utvikle sykdommen og dø av prostatakraft (24). I de fleste tilfeller er det en stigende PSA innenfor definert normalområdet eller en forhøyet PSA som er årsaken til at det iverksettes utredning for prostatakraft. Repetert PSA testing er vist å gi mer verdi enn en enkelt måling (25). I EAU's anbefaling om tidlig diagnostikk defineres tiltak ved ulike PSA-verdier i ulike aldre, f.eks hos en mann  $>60$  år med PSA  $<1.0$  ng/ml, anbefales det at man avslutter PSA testing (26).

I de senere år er det vist at PSA-verdien bør sees i sammenheng med størrelsen på prostatakjertelen, da en større prostatakjertel forventes å produsere mer PSA. PSA tetthet beregnes enkelt ved å dele PSA-verdien (ng/ml) på prostatastørrelsen (ml) målt ved ultralyd eller MR. Mye tyder på at PSA tetthet kan ytterligere optimalisere utvelgelsen av hvem som bør til MR-undersøkelse og etter MR hvem som trenger biopsi (27). PSA tetthet brukes nå aktivt i utredningen i Norge. Det er også vist at varianter av PSA, og forholdene mellom disse, målt i en blodprøve kan bidra til å velge ut hvilke pasienter med forhøyet PSA som har økt risiko for prostatakreft og som bør utredes videre. Utover fritt/total PSA måling, er ikke disse testene per i dag allment tilgjengelige på norske sykehus.

### ***Digital rektalundersøkelse (DRE)***

I noen prostatakrefttilfeller har pasientene PSA i normalområdet og suspekke funn ved digital rektalundersøkelse som eneste funn (28). Dette gjelder som regel de mest aggressive variantene av prostatakreft som vokser raskt. En positiv DRE vil derfor uavhengig av PSA verdi være indikasjon for videre utredning. DRE kan være utfordrende å inkludere i et screening-program, da det innebærer en fysisk undersøkelse utført av lege. I andre studier er DRE vist å være lite hensiktsmessig (29).

### ***Risikokalkulatorer***

Hvis man bruker ERSPC sin digitale risikokalkulator sammen med klinisk vurdering og MR prostata, kan man redusere unødvendige MR-undersøkelser med 15% og unødvendige prostatabiopsier med 23%. Risikokalkulatoren er validert i forhold til prostatakreft prevalensen i Norge (27).

### ***MR prostata og målrettet prostatabiopsi***

MR prostata ble innført i klinisk praksis i Norge omkring 2010. I forbindelse med innføring av pakkeforløp for prostatakreft i 2015, og som et av de første landene i Europa, ble MR innført som rutineundersøkelse før biopsi. Dette ga mulighet for målrettede prostatabiopsier mot synlige lesjoner i prostata. MR brukes i økende grad til å utelate biopsi hos utvalgte pasienter.

PRECISION og PROMIS studiene har vist at ved å benytte pre-biopsi MR og målrettede prostatabiopsier, kan man sammenliknet med systematiske biopsier alene redusere antall menn som trenger biopsi og overdiagnostikk, samtidig som man ikke diagnostiserer færre menn med potensielt behandlingskrevende prostatakreft (18,19). I Gøteborg-2 studien så man at ved bruk av MR prostata underdiagnostiserte man kun to pasienter med høy-risiko prostatakreft i en kohort på 61 201 menn etter én runde med MR og prostatabiopsi (30). Disse pasientene hadde signifikante funn ved MR, men negative biopsier. Risikoen for falsk negativ biopsi kan reduseres ved å vurdere re-biopsi hos pasienter med høy PIRADS score.

### ***Risiko ved prostatabiopsiering***

Transrektal prostatabiopsiteknikk er forbundet med risiko for potensielt alvorlig infeksjon utgående fra urinveiene. Den nye metoden med transperineal prostatabiopsiteknikk har derimot vist svært lav infeksjonsrisiko. I 2022 konkluderte Folkehelseinstituttet med at transperineal tilgang er den fortrukne metoden ved prostatabiopsiering (31). Med denne teknikken kan også eldre pasienter biopsieres på en trygg måte. I tillegg er det nylig vist at transperineal prostatabiopsi kan utføres uten antibiotika profylakse hos pasienter som ellers ikke har risiko for infeksjon (32).

### ***Patologivurdering***

Det er i flere omganger innført strengere vurdering og bedre klassifisering av prostatakraft ut fra risikokriterier sett ved mikroskopisk evaluering av prostatabiopsier. Dermed kan en med stor sikkerhet si at en lavgradig prostatakraft (ISUP1/Gleason score 3+3=6) påvist i dag har en meget god prognose ubehandlet, og at pasienten trygt kan følges med aktiv overvåkning. Intermediær-risiko prostatakraft deles inn i to grupper (ISUP2/Gleason score 3+4=7a og ISUP3/Gleason score 4+3=7b) med henholdsvis god prognose og dårligere prognose. I tillegg til Gleason score, er tilstedeværelse av kribriform og intraduktal vekst i biopsiene nå etablerte risikofaktorer for sykdomsprogresjon, og aktiv behandling anbefales ved tilstedeværelse av disse vekstmønstrene (33).

### ***Stadievurdering***

Når det er påvist kreft i prostata, må sykdomsutbredelsen kartlegges mest mulig nøyaktig. MR av prostata gir bedre lokal stadievurdering enn den tradisjonelle fingerundersøkelsen, selv om også denne undersøkelsen kan overse mikroskopisk lokalavansert kreft. PSMA PET/CT kan med høyest sikkerhet vurdere kreftsykdom i lymfeknuter og fjernmetastaser (34). Økt nøyaktighet ved avbildning medfører bedre vurdering av pasientens sykdomsstadium, selv om prognose og behandlingseffekt ved sykdomsutbredelse basert på moderne bildediagnostikk er mindre kjent.

### ***Gruppemigrasjon***

Mer presis biopsi mot såkalte "MR hot spots" som utpekes av spesialtrente radiologer og endringer i patologivurderingene har i sum ført til en betydelig oppgradering (høyere ISUP grad/Gleason score) av nyoppdaget prostatakraft. Med andre ord finner vi i dag tilsynelatende flere aggressive prostatakrafttilfeller enn tidligere, uten at den underliggende aggressiviteten til prostatakraft har endret seg. Fenomenet kalles "gruppemigrasjon". Krefttilfeller som tidligere ble klassifisert i en lavere risikogruppe blir flyttet til en høyere risikogruppe. En bieffekt av dette fenomenet er at pasienter i alle risikogrupper får en bedre prognose (Will Rogers fenomen).

I utgangspunktet er det ønskelig å risiko-klassifisere pasienter så nøyaktig som mulig, og gruppemigrasjon er derfor ikke et utelukkende negativt fenomen. Det er tross alt viktig at pasienter som tidligere hadde uoppdagede eller under-graderte høy-risiko svulster får adekvat og tidlig behandling (35,36). Gruppemigrasjon blir først et problem når behandlingsanbefalingene ikke i tilstrekkelig grad tar høyde for den moderne klassifiseringen (37). De negative konsekvensene av gruppemigrasjonen rammer først og fremst pasienter med intermediær-risiko prostatakraft. Tidligere lav-risiko svulster blir i dag ofte klassifisert som intermediær prostatakraft, mens prognosen til de oppgraderte svulstene antagelig er bedre enn svulstene i den opprinnelige intermediære gruppen. Videre identifiserer MR ofte de mer farlige svulstene i intermediær gruppen, som i den videre utredningen nå ofte blir klassifisert som høy-risiko prostatakraft (38). Konsekvensen er at prognosen til pasienter med ubehandlet intermediær-risiko prostatakraft i dag antagelig er betydelig

bedre enn for 20 år siden. Selv om retningslinjer i økende grad åpner for aktiv overvåkning i intermediær gruppen, anbefales det fortsatt hovedsakelig kurativ behandling.

## **Behandling**

### ***Generelt***

Det er vist i flere studier at radikal behandling av lokalisert prostatakraft fører til redusert dødelighet (39,40). Resultatene fra SPCG-4 studien som ble publisert i 2011 og revidert i 2014, viste overlevelsesgevinst hos pasienter behandlet med radikal prostatektomi sammenlignet med konservativ behandling (41). Studiepasientene ble inkludert i perioden 1989-1999, og siden da har det vært en betydelig utvikling i både diagnostikk og behandling av prostatakraft. Vi har nå flere alternativer som gjør at behandlingen i større grad kan skreddersys til pasienten og økt kunnskap om hvilke pasientgrupper som har størst effekt av behandling.

### ***Behandlingsformer***

Radikal prostatektomi gjøres i dag hovedsakelig med robotassistert teknikk, der hovedgevinst sammenlignet med åpen kirurgi er kortere liggetid på sykehus og mindre per-operativ blødning (42). MR av prostata gir mulighet for bedre pre-operativ planlegging med tanke på radikalitet og nervesparing. Dette kan bidra til å redusere seneffekter samtidig som man opprettholder gode kreftresultater. Radikal strålebehandling har også gjennomgått store endringer med blant annet intensitets-modulert stråleterapi (IMRT) som muliggjør mer målrettet strålebehandling med høyere dose. Hos selekterte høyrisiko pasienter er det også aktuelt med multimodal behandling, der man kombinerer kirurgi-, stråle- og endokrin behandling.

Et tredje behandlingsvalg med kurativ intensjon er aktiv overvåkning (AO). Her blir lav- og selekterte intermediær-risiko pasienter fulgt med regelmessige evalueringer. Ved tegn til sykdomsprogresjon, kan pasienten få kurativ behandling. Slik kan overbehandling av prostatakraft reduseres og bivirkninger av behandlingen utsettes eller unngås helt. I Gøteborg-1 studien, startet 46% av pasientene som fikk påvist prostatakraft i screeninggruppen AO, og 34% av disse hadde fortsatt ikke fått aktiv behandling 15 år etter diagnosen (43).

Andre metoder som i mange år har vært under utprøving er fokale behandlinger. Her kan man, med for eksempel høyfrekvent ultralyd (High Intensity Focal Ultrasound (HIFU)), behandle den del av prostata der indekstumor er lokalisert. Også her er målet å redusere bivirkninger som man ser ved konvensjonell helkjertelbehandling. Disse metodene er imidlertid fortsatt i utprøvingsfasen, og det er for tidlig å konkludere med at de er trygge nok for å kunne tilbys som standardbehandling (44).

Verktøykassen for behandling av pasienter med avansert og metastatisk prostatakraft er også betydelig utvidet de siste årene og er blitt meget kompleks og kostbar. Det siste desennium er det blitt introdusert stadig nye medikamenter, hovedsakelig mer effektive hormonblokkere, som gir økt overlevelse. Vi mangler oversikt over hvor mange menn som mottar slik behandling i Norge og pasientenes livskvalitet under behandlingen. Lokal strålebehandling ved lav-volum metastatisk sykdom er introdusert parallelt med bruk av hormonbehandling og nye hormonblokkerende legemidler i tillegg til cellegift. Andre behandlingsformer er under rask utvikling, som feltet "theranostics", hvor antistoffer rettet mot metastatisk prostatakraft er ladet med radioaktive substanser som fører til celledød. Pasienter med avansert/metastatisk sykdom lever lenger, ofte med bivirkninger fra kreftbehandlingen, og vil sannsynligvis i økende grad trenge oppfølging fra spesialisthelsetjenesten. Vi har liten kunnskap om hvor mange pasienter som mottar palliativ behandling for prostatakraft, og kostanden forbundet med denne, i Norge.

Det har i senere tid vært økt fokus på systematisk innsamling av helsevesen- og pasient-rapporterte resultater til lokale og nasjonale kvalitetsregistre for å øke kunnskap om hvordan sykdom og behandling påvirker prostatakraftpasientens opplevelser og livskvalitet. Dette vil gi økt kunnskap om morbiditet fra prostatakraft.

### **Overbehandling**

Overbehandling er et av hovedargumentene mot prostatakraftscreening, da ikke alle menn som får påvist prostatakraft vil ha nytte av behandling. Det er behov for bedre prognostiske hjelpemidler som med stor sikkerhet kan identifisere de pasientene som har størst risiko for symptomer og død og dermed best effekt av tidlig behandling. Vi gir derfor i dag behandling til hele pasientgrupper med visse felles risikotegn. I gruppen overbehandlede pasienter, og som trekker opp tallet for pasienter som må behandles for å spare et liv, inngår også pasienter som får påvist aggressiv prostatakraft (i utgangspunktet behandlingstrengende), men som dør av andre årsaker. Prostatakraftpasienter er i gjennomsnitt eldre enn andre kreftpasienter, hvor mange har andre sykdommer som kan føre til død før prostatakraftsykdommen rekker å utvikle seg. Det medfører at mange menn med tidlig oppdaget prostatakraft risikerer å bli unødvendig behandlet for å sikre at de menn som har god effekt av behandlingen, i form av forbedret overlevelse og redusert kreftdød, får denne behandlingen tidlig nok. Denne overbehandlingen er en potensiell konsekvens av tidlig oppdagelse av prostatakraft.

Innføring av AO for pasienter med lav-risiko prostatakraft, som medfører liten risiko for spredning og prostatakraftdød, har redusert overbehandlingen av pasienter i lav-risikokategorien betydelig. En økt andel pasienter med intermediær-risiko prostatakraft følges også med AO, dog med litt høyere risiko for metastaseutvikling sammenliknet med umiddelbar radikal behandling. Til tross for at andelen menn med lav-risiko prostatakraft som behandles med operasjon eller stråling har gått ned fra ca 50% til 7.4%, er overbehandling fortsatt en utfordring på grunn av gruppe- og stadiemigrasjon. Det finnes i dag flere nye og mer skånsomme lokale behandlingsmetoder, som for eksempel HIFU, som

har potensiale til å redusere bruk av radikal behandling og bivirkninger hos pasienter med intermediær-risiko prostatakraft ytterligere.

De eldre har tradisjonelt fått mindre kurativ behandling sammenliknet med yngre pasienter (45). Det er nå blitt større aksept for å tilby radikal behandling også til menn over 75 år, til tross for at effekten av slik behandling med tanke på overlevelse og livskvalitet i denne aldersgruppen er lite kjent. Derfor har norske urologer og onkologer tatt initiativ til en ny studie som for første gang inkluderer eldre menn i en randomisert studie (SPCG-19) for å se på nytten av radikalbehandling hos eldre menn med høy-risiko prostatakraft.

Med moderne diagnostikk og endret seleksjon av pasienter til ulike behandlingsformer, vet vi ikke i dag hvor mange pasienter som overbehandles. Overbehandling kan med bedre prognostiske hjelpemidler trolig reduseres ytterligere, dog neppe elimineres. Overbehandling av prostatakraftpasienter er spesielt viktig fordi behandlingen kan medføre varige bivirkninger med konsekvenser spesielt for pasientens seksuelle helse, fare for urininkontinens, tarm/blære problemer og noe økt risiko for sekundærcancer etter radikal strålebehandling (46). For noen pasienter kan det bety betydelig og varig nedsatt livskvalitet. For å redusere overbehandling og vite hvilke parameter som skal være trigger for videre utredning og behandling tilbys pasientene inklusjon i en randomisert studie som undersøker ulike metoder for aktiv overvåkning (SPCG-17) (47).

## Diskusjon

Prostatakraft er et viktig helseproblem i Norge. Populasjonsbasert organisert prostatakrafttesting er et foreslått tiltak for å redusere sykkelighet og dødelighet fra prostatakraft.

Det urologiske miljøet har vært tilbakeholdene med å anbefale populasjonsbasert PSA-screening. Årsakene er at de PSA-baserte screeningstudiene viste overdiagnostikk av lavgradig prostatakraft og ingen økt totaloverlevelse i screeninggruppen (og dette i en PSA-naiv populasjon). Studiene viste i beste fall at ni menn måtte få diagnosen prostatakraft for at en mann skulle unngå død fra sykdommen. Dette tallet er likt ved brystkreftscreening. En prostatakraftdiagnose vil kunne medføre uro og kreftkontroller hos mange menn, uansett behov for behandling eller ikke. Overbehandling forblir en utfordring ved prostatakraft, med en reell en risiko for at menn med sykdom uten betydning for helse eller overlevelse vil få behandling som kan medføre varige bivirkninger og redusert livskvalitet.

Det er i de senere år skjedd en holdningsendring i de internasjonale urologiske miljøene. Langtidsdata fra screening-studiene viser at PSA-basert screening og tidlig oppdagelse av prostatakraft reduserer risiko for å utvikle metastaser og prostatakraftdød. Det påpekes også at det uansett har etablert seg et omfattende system med uorganisert PSA-screening, som kan medføre

mer overdiagnostikk og mindre reduksjon i prostatakreftdødelighet sammenliknet med et organisert testprogram. Det er også vist store geografiske og sosioøkonomiske forskjeller i PSA-testing og prostatakreftinsidens. Siden de opprinnelige (negative) vurderingene av PSA-screening har det skjedd betydelige endringer i diagnostikk og behandling av prostatakreft med betydning for balansen mellom skade og nytte. Diagnostikken er blitt tryggere og bedre, blant annet gjennom innføring av pre-biopsi MR prostata, transperineal biopsimetode uten behov for antibiotika, forbedret patologisk vurdering av prostatabiopsier og mer presis bilde-basert stadium-vurdering. Disse endringene har bedret den individuelle risikoklassifiseringen og vurderingen av hvilken behandling som er best for den enkelte pasient. Utbredt innføring av aktiv overvåking for lav- og noen intermediær-risiko prostatakreftpasienter har bidratt til å redusere overbehandling. For pasienter som trenger aktiv behandling, kan nye og mer presise metoder (robot-assistert prostatektomi, billedrettet strålebehandling, fokal terapi) medføre færre komplikasjoner og seneffekter. Likevel gjenstår det fortsatt utfordringer knyttet til gruppemigrasjon og behandlingsanbefalinger som ikke er justert for endringer i diagnostikk.

Man kan ikke forvente at de hittil gjennomførte PSA screeningstudier skulle hatt statistisk signifikant effekt på totaloverlevelse. Grunnen er at prostatakreftdødeligheten kun utgjør 6% av totalmortaliteten. En screeningsstudie vil derfor måtte omfatte minst 500 000 deltakere for å kunne vise en 1-3 % reduksjon av totalmortalitet (48). Selv om effekt på totalmortalitet er liten, kan selv en liten reduksjon ha stor betydning for helsevesenet, for eksempel ved at tidlig påvisning av prostatakreft gir bedre resultater ved primærbehandling og medfører mindre behov for aggressiv og kostbar kreftbehandling. Det anslås at prostatakreftscreening vil minke behov for palliativ behandling med ca 35% (49).

- På bakgrunn av ovenstående har EAU de siste årene endret holdning til tidlig oppdagelse og angir i de siste retningslinjene en sterk anbefaling om individuell PSA-testing hos godt informerte menn uten spesiell risiko fra og med 50 år, hos menn med afrikansk herkomst og/eller familiær prostatakreft fra 45 år og hos menn med genetiske mutasjoner fra 40 år.
- I september 2022 leverte EU-kommisjonen et forslag om innføring av nasjonale screeningprogram for prostatakreft i Europa basert på PSA og MR i oppfølgingen (6).
- I desember 2022 vedtok Rådet for Den europeiske union oppdaterte screening anbefalinger hvor medlemslandene ble oppfordret til å evaluere kost-nytte av PSA-basert screening for prostatakreft med MR som oppfølgingstest (7). I anbefalingen står følgende: *Considering the preliminary evidence and the significant amount of ongoing opportunistic screening, countries should consider a stepwise approach, including piloting and further research, to evaluate the feasibility and effectiveness of the implementation of organised programmes aimed at ensuring appropriate management and quality on the basis of prostate-specific antigen (PSA) testing for men, in combination with additional magnetic resonance imaging (MRI) scanning as a follow-up test.*
- I Sverige er det med støtte fra Sosialstyrelsen innført «Organiserad prostatakreft testprogram» (OPT) i flere helseregioner med mål om å øke kunnskap om tidlig oppdagelse av prostatakreft ved hjelp av standardisert algoritmer som inkluderer PSA.

I Norge anbefales ikke PSA-testing av friske menn uten kjent arvelig belastning eller genetisk risiko. Uorganisert PSA-testing antas å være utbredt i Norge i dag, men omfanget av testingen og effekten av denne er vanskelig å vurdere. Det er derfor ikke mulig å forutsi om innføring av organisert prostatakrefttesting vil medføre mer eller mindre bruk av PSA og andre diagnostiske metoder. Til tross for god oversikt over dødelighet, finnes det lite kunnskap om sykkelighet og livskvalitet hos norske menn som lever med prostatakreft. Behandlingen for prostatakreft med spredning har i de senere år endret seg mye ved tilgjengelighet av nye medikamenter som skyves stadig frem i behandlingslinjene (tidligere sykdomsstadium). Pasienter som tidligere kun fikk hormonmanipulerende behandling, og i stor grad kunne følges hos i primærhelsetjenesten, følges nå i lange behandlingsløp i spesialisthelsetjenesten. Dette medfører at behandling av prostatakreft med metastaser har blitt svært kostbart og legger beslag på store ressurser i sykehusene (sengeplasser/polikliniske konsultasjoner, kostnader til legemidler/palliativ behandling). Pasientene lever betydelig lenger med moderne kreftbehandling og vil over flere år leve med bivirkninger (hjerte-/karsykdom, osteoporose, psykiske bivirkninger som depresjon og demens) som krever oppfølging i primær- og også i spesialisthelsetjenesten.

### ***Veien videre***

Etter en grundig faglig gjennomgang, er det avdekket et stort behov for mer kunnskap om dagens praksis for tidlig prostatakreftdiagnostikk, sykkelighet fra prostatakreft og kost-nytte ved et organisert prostatakrefttestprogram i Norge. For å dekke kunnskapshull, anbefaler derfor NUF at det opprettes en nasjonal, tverrfaglig ekspertgruppe som kan evaluere situasjonen i Norge i dag og legge til rette for regionale pilotprosjekter med populasjons-basert utprøving av organisert prostatakrefttesting.

I Norge har vi både på lokale og regionale sykehus etablert algoritmen for tidlig diagnostikk jamfør EAU's anbefaling. I europeisk sammenheng er vi derfor i en unik situasjon for utprøving av organisert prostatakrefttesting som involverer moderne diagnostiske metoder. I Norge er det også god samhandling mellom primær- og spesialisthelsetjenesten, noe som kan legge til rette for tilpassede testalgoritmer i nært samarbeid med fastlegene (informasjon/samvalg, rektalundersøkelse, lokale PSA-testsentre m.m.). Hvis man unngår dobbeltesting, vil systematisk, målrettet PSA-testing potensielt medføre mindre PSA-testing enn i dag (f.eks ved å redusere testing hos eldre menn uten nytte av tidlig diagnostikk og redusere testfrekvensen hos menn i målgruppen).

Pilotprosjekter må bruke andre utfallsmål enn dødelighet alene. For å kunne vise forskjeller i dødelighet kreves svært lang oppfølgingsstid, og både diagnostikk og behandling vil forventes å gjennomgå betydelige endringer i løpet av observasjonsperioden. Det er også usikkert hvor mye screening kan redusere dødelighet i en populasjon der det allerede foregår utbredt uorganisert PSA-testing. Det behøves derfor flere og bedre utfallsparametere, for eksempel et register med pasienter som mottar andre- og tredje linje prostatakreftbehandling for metastatisk sykdom.

Norske urologer er i dag generelt positive til videre utredning av organiserte testprogram som kan føre til mer lik og effektiv tidlig diagnostikk av prostatakreft hos norske menn og med det redusere sykkelighet, og potensielt også dødelighet, fra sykdommen.

## **Konklusjon**

Med denne bakgrunnen anbefaler NUF at det etableres en nasjonal, tverrfaglig ekspertgruppe som vil jobbe for å frembringe mer kunnskap om kost-nytte av organisert prostatakrefttesting i Norge, blant annet gjennom implementering av regionale pilot-prosjekter.

## Referanser

1. Kreft i Norge [Internett]. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
2. Velkommen til Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister – Reseptregisteret [Internett]. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.reseptregisteret.no/default.aspx>
3. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol*. 2018 Feb;52(1):27–37.
4. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. september 2015;68(3):354–60.
5. Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft | Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre [Internett]. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/kreft/nasjonalt-kvalitetsregister-prostatakreft>
6. Proposal for a Council Recommendation (CR) on Strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC [Internett]. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: [https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new-approach\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new-approach_en)
7. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01 [Internett]. 2022. Tilgjengelig på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022H1213%2801%29&qid=1672402873293>
8. Breidablik HJ, Meland E, Aakre KM, Førde OH. PSA measurement and prostate cancer--overdiagnosis and overtreatment? *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 3. september 2013;133(16):1711–6.
9. Tre av ti tok PSA-test etter oppfordring fra fastlegen [Internett]. *Dagens Medicin*. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2016/11/04/tre-av-ti-tok-psa-test-etter-oppfordring-fra-fastlegen/>
10. Venderbos LDF, Deschamps A, Dowling J, Carl EG, Remmers S, van Poppel H, mfl. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. *Eur Urol Focus*. september 2021;7(5):987–94.
11. Sykdomsbyrden i Norge i 2016 [Internett]. Folkehelseinstituttet. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/publ/2018/sykdomsbyrden-i-norge-i-2016/>
12. Årsrapport for prostatakreft 2021 [Internett]. [sisert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-fra-prostatacancerregisteret-/arsrapport-for-prostatakreft-2021/>
13. Löffeler S, Halland A, Weedon-Fekjær H, Nikitenko A, Ellingsen CL, Haug ES. High Norwegian prostate cancer mortality: evidence of over-reporting. *Scand J Urol*. april 2018;52(2):122–8.
14. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, mfl. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. juli 2019;76(1):43–51.
15. Frånlund M, Arnsrud Godtman R, Carlsson SV, Lilja H, Månsson M, Stranne J, mfl. Prostate cancer risk assessment in men with an initial P.S.A. below 3 ng/mL: results from the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Scand J Urol*. august 2018;52(4):256–62.

16. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int.* mai 2019;123(5):854–60.
17. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, mfl. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med.* 3. oktober 2017;167(7):449–55.
18. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, mfl. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 10. mai 2018;378(19):1767–77.
19. Ahmed HU, Bosaily AES, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, mfl. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 25. februar 2017;389(10071):815–22.
20. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Evans M, Fiorentino F, mfl. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol.* 1. mars 2021;7(3):395–402.
21. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, mfl. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2. september 2021;385(10):908–20.
22. Kohestani K, Månsson M, Arnsrud Godtman R, Stranne J, Wallström J, Carlsson S, mfl. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial: a prospective, randomised, population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen testing followed by magnetic resonance imaging of the prostate. *Scand J Urol.* april 2021;55(2):116–24.
23. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson SV, Egevad L, mfl. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *New England Journal of Medicine.* 8. desember 2022;387(23):2126–37.
24. Bratt O, Lilja H. Serum markers in prostate cancer detection. *Curr Opin Urol.* januar 2015;25(1):59–64.
25. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, mfl. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6. mars 2018;319(9):883–95.
26. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sønksen J, mfl. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol.* desember 2021;80(6):703–11.
27. Davik P, Remmers S, Elschot M, Roobol MJ, Bathen TF, Bertilsson H. Reducing prostate biopsies and magnetic resonance imaging with prostate cancer risk stratification. *BJUI Compass.* september 2022;3(5):344–53.
28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, mfl. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* oktober 1993;42(4):365–74.
29. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, mfl. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* mars 2018;16(2):149–54.
30. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, Maier SE, Pihl CG, Socratous A, mfl. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. *Eur Urol Oncol.* februar 2022;5(1):54–60.
31. Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft [Internett]. Folkehelseinstituttet. [sitert 26. oktober 2022]. Tilgjengelig på: <https://www.fhi.no/publ/2022/transperineal-sammenliknet-med-transrektal-biopsitakning-ved-mistanke-om-pr/>

32. Günzel K, Magheli A, Baco E, Cash H, Heinrich S, Neubert H, mfl. Infection rate and complications after 621 transperineal MRI-TRUS fusion biopsies in local anesthesia without standard antibiotic prophylaxis. *World J Urol.* oktober 2021;39(10):3861–6.
33. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, mfl. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(8):e87–99.
34. Koerber SA, Stach G, Kratochwil C, Haefner MF, Rathke H, Herfarth K, mfl. Lymph Node Involvement in Treatment-Naïve Prostate Cancer Patients: Correlation of PSMA PET/CT Imaging and Roach Formula in 280 Men in Radiotherapeutic Management. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020;61(1):46–50.
35. Marcus DM, Rossi PJ, Nour SG, Jani AB. The impact of multiparametric pelvic magnetic resonance imaging on risk stratification in patients with localized prostate cancer. *Urology.* juli 2014;84(1):132–7.
36. Albertsen PC. The face of high risk prostate cancer. *World J Urol.* juni 2008;26(3):205–10.
37. Vickers AJ. Effects of Magnetic Resonance Imaging Targeting on Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *Eur Urol.* november 2021;80(5):567–72.
38. Vickers A, Carlsson SV, Cooperberg M. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. *Eur Urol.* september 2020;78(3):304–6.
39. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, mfl. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol.* juni 2020;77(6):713–24.
40. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, mfl. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet.* 24. januar 2009;373(9660):301–8.
41. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, mfl. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 6. mars 2014;370(10):932–42.
42. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe H, Zajdlewicz L, mfl. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* august 2018;19(8):1051–60.
43. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* november 2016;70(5):760–6.
44. Professionals SO. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internett]. Uroweb. [sitert 28. februar 2022]. Tilgjengelig på: [https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note\\_1010](https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_1010)
45. Aas K, Dorothea Fosså S, Åge Myklebust T, Møller B, Kvåle R, Vlatkovic L, mfl. Increased curative treatment is associated with decreased prostate cancer-specific and overall mortality in senior adults with high-risk prostate cancer; results from a national registry-based cohort study. *Cancer Med.* september 2020;9(18):6646–57.
46. Aksnessæther BY, Lund JÅ, Myklebust TÅ, Klepp OH, Skovlund E, Roth Hoff S, mfl. Second cancers in radically treated Norwegian prostate cancer patients. *Acta Oncol.* juni 2019;58(6):838–44.
47. Ahlberg MS, Adami HO, Beckmann K, Bertilsson H, Bratt O, Cahill D, mfl. PCASTt/SPCG-17-a randomised trial of active surveillance in prostate cancer: rationale and design. *BMJ Open.* 22. august 2019;9(8):e027860.
48. Stang A, Jöckel KH. The Impact of Cancer Screening on All-Cause Mortality. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internett]. 23. juli 2018 [sitert 4. desember 2022]; Tilgjengelig på: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0481>
49. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, mfl. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 16. august 2012;367(7):595–

## **Bidragstere**

*Kirsti Aas MD PhD (Gruppeleder)  
Oslo universitetssykehus*

*Morten Andersen MD  
Moelv spesialistsenter*

*Viktor Berge MD Professor  
Oslo universitetssykehus*

*Karol Axcrona MD PhD  
Akershus universitetssykehus*

*Alfred Honoré MD  
Haukeland universitetssykehus*

*Helena Bertilsson MD PhD  
St Olav's Hospital*

*Sven Löffeler MD PhD  
Sykehuset i Vestfold*

*Magne Dimmen MD  
Nordlandssykehuset Bodø*

på vegne av Norsk urologisk forening.