

Screening for prostatakraft i Norge*

S.D. Fosså¹ og P.Å. Høisæter²

¹Det Norske Radiumhospital og Kreftregisteret

²Kirurgisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

Korrespondanse: Sophie D. Fosså, Det Norske Radiumhospital, Montebello, 0310 Oslo

ENGLISH SUMMARY

Fosså SD, Høisæter PÅ. **Screening for prostate cancer in Norway.** *Nor J Epidemiol* 2001; 11 (2): 147-152.

Background. PSA-based opportunistic screening for prostate cancer is increasing throughout the world, and also in Norway. The mortality reducing effectiveness of population-based PSA screening has, however, so far not been proven and it is currently addressed by a European randomised trial (ERPCS). This trial aims to demonstrate a 20% reduction of the prostate cancer-related mortality rate in the year 2008 in men who have had regular PSA analysis and, if possible, curatively intended treatment of a newly diagnosed prostate cancer.

Results. The rate of opportunistic screening in Norway in elderly men was about 7% in 1999 but is increasing, with significant differences between the counties. The current health care strategy is to limit opportunistic screening to a minimum, as the effectiveness of this task is unproven. Reduction of mortality can only be achieved by the early diagnosis and treatment of "clinically important" prostate cancer. The identification of these cases remains problematic in clinical routine. Data from the Cancer Registry of Norway, and knowledge about prostate cancer tumour biology and epidemiology leave doubt whether the aim of the ERPCS can be reached in 2008: The Norwegian Urological Cancer Group has therefore not recommended Norway's participation in the ERPCS.

Conclusion. Population-based PSA screening can not be recommended in Norway. PSA-based opportunistic screening should be substantially reduced. If an asymptomatic man persistently requires PSA testing, the responsible doctor has to inform him about the potential disadvantages as well as the potential benefits associated with opportunistic screening, diagnosis and treatment of prostate cancer. PSA-screening should be considered as a public health care strategy, depending on the results of the ERPCS.

INNLEDNING

Kreftregisterets tall viser en sterk økning av insidensen av prostatakraft blant norske menn (Figur 1), mens mortaliteten har økt i mye lavere grad. Lignende tall foreligger fra andre land (1,2). Det er flere grunner til den sterke insidensøkningen:

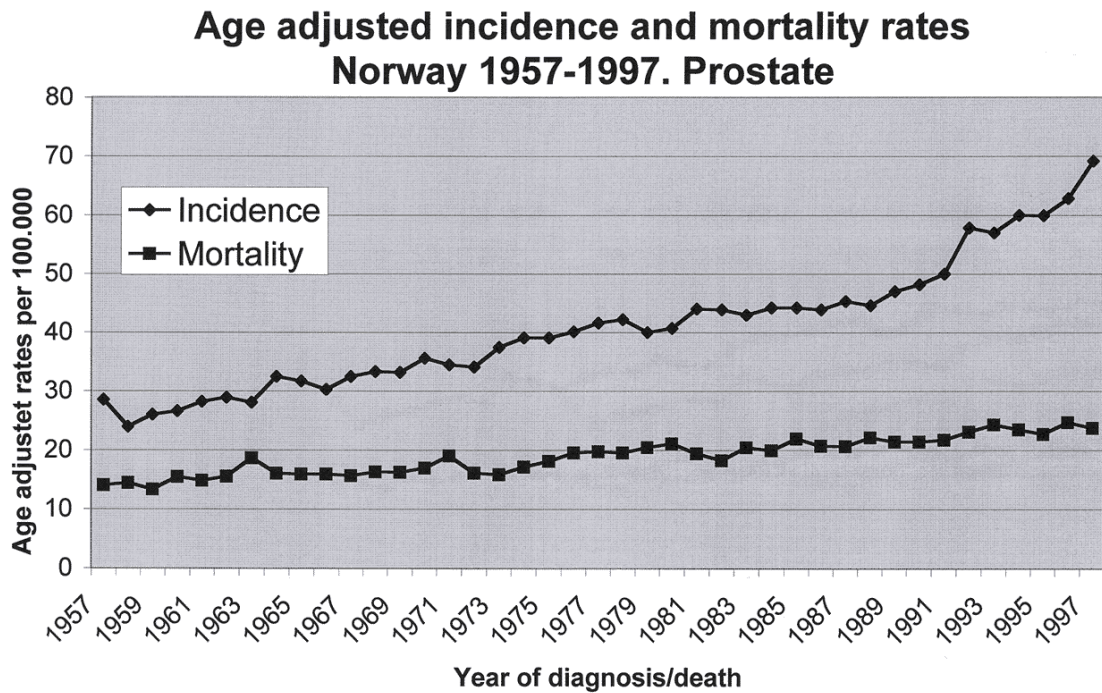
1. Miljøfaktorer
2. Økning av befolkningens levealder
3. Bedre diagnostikk

Mens betydningen av miljøfaktorer er vanskelig å kvantifisere, og økningen av levealderen antagelig er ansvarlig for halvparten av insidensstigningen inntil 1990, representerer bedre diagnostikk og såkalt vill-screening hovedårsaken for oppgangen i insidens etter 1990. Villscreening eller opportunistisk screening for kreft betyr prøvetagning hos en asymptomatisk person med henblikk på å diagnostisere kreft i pre-klinisk fase. Effektiviteten av et slikt tiltak er imidlertid ikke

bevist. Målsetning for populasjonsbasert screening for prostatakraft er å redusere mortalitet av denne sykdommen ved å diagnostisere kreftsvulsten i en pre-klinisk fase med mulighet for kurativ behandling. Hvis og når det blir vist at populasjonsbasert PSA screening og tidlig behandling reduserer mortaliteten, bør helsemyndighetene vurdere innføring av denne strategien, men først da.

Analyse av prostataspesifikt antigen (PSA) i serum er som regel det første skritt mot tidlig diagnose av prostatakraft. En slik test er enkel å gjennomføre ved at legen tar en blodprøve av en asymptomatisk mann. Den endelige diagnosen av prostatakraft stilles alltid ved at man påviser kreftceller i en biopsi som tas fra prostatakjertelen. På denne måten kan man finne prostatakraft i pre-klinisk stadium som teoretisk skulle egne seg for helbredende behandling. Med dette som bakgrunn ønsker et økende antall av asymptomatiske menn i utlandet og i Norge regelmessig bestemmelse av serum PSA slik at sjansen for helbredende behand-

*Manuskriptet er basert på følgende artikkel: Fosså SD, Eri LM, Skovlund E, Tvetter K, Vatten L, for the Norwegian Urological Cancer Group. No randomized trial of prostate cancer screening in Norway. *Lancet Oncology*, in press 2001.



Figur 1. Aldersjusterte insidens- og mortalitetsrater av prostatakraft i Norge (1957-1997).

ling skulle være den beste i tilfelle det foreligger prostatakraft. Også mange urologer og – fra tid til annen – den offentlige pressen, anbefaler regelmessig PSA testing, fulgt av tidlig diagnose og tidlig behandling av prostatakraft, skjønt nytteverdien av en slik strategi ikke er dokumentert.

TUMORBIOLOGI

Et ubestridelig tumorbiologisk faktum er at forekomsten av prostatakraft øker med alderen. Hvis man undersøkte alle menn svært grundig, ville diagnosen prostatakraft kunne stilles enda oftere enn de økende insidenstillene fra Krefregisteret angir. Autopsistudier viser for eksempel, at 40% av menn i 65-års alderen har utviklet kreft i sin prostata og at prostatakraft ofte starter allerede i 40-års alderen (3,4). Slike data viser også den lange latensperioden av prostatakraft, og indikerer at mange kreftsvulster som patologen diagnostiserer i en vevsprøve fra asymptomatiske menn antagelig aldri gir kliniske symptomer og ikke reduserer mannens levetid.

En annen kjensgjerning er at legene hos den enkelte pasienten mangler sikre parametre som indikerer aggressivitet i en nylig påvist prostatakraft. Selv om vi kan diagnostisere kreftceller i en asymptomatisk manns prostatakjertel kan vi ofte ikke forutsi i hvilken grad denne svulsten medfører sykdom i pasientens levetid eller forkorter denne. Vurderer man det kliniske forløpet hos menn som har fått diagnosen prostata-

kreft, blir man fort klar over den svært varierende tumorbiologien til tross for at man sammenligner pasienter med samme sykdomsutbredelse og cellebilde. Denne betydelige variasjonen i tumorbiologien og vår manglende evne til å predikere aggressivitet av den enkelte svulst gjør populasjonsbasert screening, etterfulgt av behandling, problematisk.

SCREENING EGENSKAPER AV PSA

Hos menn uten symptomer fra prostata vil en analyse fra serum PSA kombinert med biopsier fra kjertelen gi diagnosen prostatakraft med rimelig sikkerhet. Hvis man tar biopsier hos menn med PSA > 4 µg/l er sensitiviteten av den første runden av screening ca. 70% og spesifisiteten ca. 90%. Det vil si at 10% av menn har en forhøyet PSA uten å ha prostatakraft, og at 30% av dem som har prostatakraft ikke viser forhøyet verdier av PSA. Hos de fleste av førstnevnte gruppe foreligger en benign prostatahyperplasi som årsak til en forhøyet PSA verdi. Man har estimert at kombinasjonen av en forhøyet PSA og prostatabiopsi gir en prediktiv verdi på ca. 20%, noe avhengig av prevalensen av prostatakraft i populasjonen og avhengig av gjennomsnittsalderen blant undersøkte menn. Med andre ord, 20% av menn som i en screenings situasjon har forhøyet PSA blir diagnostisert med prostatakraft, eller av 5 menn som undergår biopsi fra prostata får én diagnostisert en kreftsvulst. Tabell 1 viser hvordan fordelingen i de forskjellige grupper ville være hvis 25 000 menn under-

søkes med PSA. Tallene er basert på en forekomst av screening-erkjente kreftsvulster på 2,5%, slik som det er publisert i screeningsstudien fra Göteborg (5).

Tabell 1. Estimert antall av tilfeller av prostatakreft diagnostisert under den første screeningrunden av 25 000 norske menn i alderen 50-65 år (diagnoserate 2,5%, sensitivitet 70%, spesifisitet 90%).

PSA	Prostatakreft		
	Ja	Nei	Total
Forhøyet	625	2411	3036
"Normal"	268	21696	21964
Total	893	24107	25000

Prediktiv verdi av positiv PSA screening test: $625/3036 = 21\%$

SCREENING FOR PROSTATAKREFT

Menn som deltar i et screeningsprogram for prostatakreft og som får diagnosen prostatakreft hører til 1 av 4 grupper (6).

Gruppe A: Menn som også kunne ha vært kurert hvis deres kreftsvulst hadde blitt diagnostisert på grunnlag av kliniske symptomer. Hos disse menn vil PSA screening med etterfølgende behandling ikke forlenge livet.

Gruppe B: Menn som diagnostiseres i screenings situasjon med en uheldelig kreftsvulst pga. sykdomsutbredelsen. Hos disse menn vil screening antakelig ikke affisere sykdomsutviklingen.

Gruppe C: Menn med en non-aggressiv ("snill") cancer som aldri vil true pasientens liv selv uten behandling. Disse menn dør av andre årsaker. Deres cancer ville ha forblitt udiagnostisert uten screening. Heller ikke denne gruppen har nytte av screeningen.

Gruppe D: Menn som ville ha utviklet uheldelig cancer hvis svulsten skulle ha blitt diagnostisert på grunn av kliniske symptomer, men som vil kunne helbredes på grunnlag av screening og tidlig behandling.

Gruppe D er den eneste gruppen som kan forventes å ha gevinst av screening hvis effektiv behandling er til stede. Screeningens målsetting er å identifisere pasienter som hører til gruppe D. Vi må imidlertid erkjenne at pasienter som hører til gruppe D ikke pålitelig kan identifiseres og atskilles fra andre pasienter med prostatakreft selv om cellebildet (histologisk gradering i biopsien) kan gi noen holdepunkter for svulstens aggressivitet. På det nåværende tidspunkt er det heller ikke enighet i de kliniske miljøene og heller ikke foreligger det vitenskapelig bevis for at man kan forandre det kliniske forløpet av prostatacancer i positiv retning ved de behandlingsmodaliteter som er til stede i dag: Radikal prostatektomi eller høydose strålebehandling (ekstern eller intern). Vi har ingen randomiserte forsøk som viser at kurativt rettede tiltak hos en pasient forlenger livet sammenlignet med at en teoretisk uheldelig pasient forblir ubehandlet.

Selv om disse tumorbiologiske og kliniske fakta er velkjente, blir de sjelden diskutert av tilhengerne av screening. Således går man i de fleste diskusjoner ut fra at alle de 625 screeningdiagnostiserte cancerer (Tabell 1) er like "farlige" og at det er like viktig å diagnostisere og behandle alle. Retrospektive data fra Kreftregisteret fra perioden før rutineintroduksjon av PSA i Norge (omkring 1990) gir grunnlag for tvil om dette standpunkt: Under forutsetning at det også i år 2000 bare er de kreftsvulster som er diagnostisert før "PSA-æraen" som er klinisk viktige, ville det ta ca. 15 år før 915 av 25 000 norske menn i alderen 50-65 år får diagnostisert en "klinisk viktig" prostatakreft (Tabell 2). "Klinisk viktig" er her definert som en kreftsvulst som forårsaker mannens død. I år 2007 ville man blant 25 000 norske menn ha diagnostisert ca. 224 slike prostatakrefttilfeller. Hvis man i tankemodellen antar en pre-klinisk latenstid (lead time) på 7 år for disse klinisk viktige former av prostatakreft og legger igjen til grunn en sensitivitet på 70% og en spesifisitet på 90% av PSA, kommer man frem til en prediktiv verdi på 6% som grunnlag i en screenings situasjon for å diagnostisere en prostatakreft som truer pasientens liv (Tabell 3). Det vil si at 16-17 menn må gjennomgå en prostatabiopsi for å diagnostisere 1 mann med prostatakreft som det muligens er vesentlig å diagnostisere.

Tabell 2. Estimert antall av "klinisk viktige" tilfeller av prostatakreft blant 25 000 norske menn som i år 2000 var 50-65 år gamle (Basert på tall fra Kreftregisteret).

År	Antall prostatakreft-tilfeller
2005	134
2007	224
2010	416
2015	915

Tabell 3. Estimert antall nye "kliniske viktige" prostatakreft-tilfeller som diagnostiseres i år 2007 på grunn av PSA screening blant 25 000 norske menn 50-65 år gamle i år 2000 (sensitivitet 70%, spesifisitet 90%, lead time 7 år).

PSA	"Klinisk viktig" prostatakreft		
	Ja	Nei	Total
Forhøyet	157	2478	2635
"Normal"	67	22298	22365
Total	224	24776	25000

Prediktiv verdi av positiv PSA test: $157/2635 = 6\%$

RANDOMISERTE STUDIER FOR PSA SCREENING OG TIDLIG BEHANDLING

Randomiserte studier kan på vitenskapelig grunnlag dokumentere om PSA screening fører til reduksjon av mortalitet på grunn av prostatakreft. Synkende mortali-

tetstall fra Amerika, uten randomisering, kan indikere effekt av PSA screening, men det kan ikke tjene som et vitenskapelig bevis. Mortaliteten av prostatakreft har, for eksempel, også gått ned i Storbritannia, hvor man ikke har vært spesielt aktiv med henblikk på PSA screening eller kurativ radikal behandling (7). Klinikerne og epidemiologene venter med spenning på resultater av den Europeiske randomiserte studien for prostatascreening (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: ERSPC) som inviterer menn mellom 50-74 år til PSA bestemmelse i 2 eller 3 screeningrunder (6). Menn med forhøyet PSA gjennomgår en prostatabiopsi. Hvis diagnosen prostatakreft stilles, tilbys radikal behandling i form av radikal prostatakтоми eller høydose strålebehandling. Studiedelen har beregnet at det kreves minst 190 000 menn for å påvise en 20% reduksjon i prostatakreftmortaliteten med en statistisk styrke på 90%. Resultatene av studien forventes i år 2008. Den europeiske studien skal kombineres med en lignende amerikansk studie.

Det har etter hvert blitt uttrykt tvil om ERSPC vil være i stand til å oppnå sitt primærmål: Påvisning av mortalitetsreduksjon med 20%. Kontaminasjon med ukontrollert PSA tagging i kontrollarmen, etterfulgt av biopsi og behandling, kan redusere den statistiske styrken. I den finske og svenske delstudien av ERSPC har, for eksempel, ca. 20% av menn i kontrollarmen tatt PSA-testen i 1999/2000 (personlig kommunikasjon, 2001). Selv om denne økningen av kontaminasjonsfrekvensen har funnet sted under de siste år av ERSPC studien, er utviklingen bekymringsfull, også i andre land (8). Data fra Kreftregisteret gir ytterligere grunnlag for tvil om 250 000 randomiserte menn er tilstrekkelig til å påvise 20% mortalitetsreduksjon i år 2008, selv om de fleste delstudier i ERSPC år 2008 vil ha en observasjonsperiode på 10-15 år (Tabell 4).

Tabell 4. Antall randomiserte menn i et PSA-basert screeningforsøk for påvisning av 20% mortalitetsreduksjon (90% teststyrke) (Basert på tall fra Kreftregisteret).

Observasjons- periode (år)	Mortalitetsrate i oppfølgingsperioden		Nødvendig Antall menn i hver gruppe
	Kontroll- gruppe	Screening- gruppe	
8	0,0005	0,00044	350 000
10	0,0006	0,00053	250 000
15	0,0008	0,0007	120 000

SCREENING MED PSA I NORGE

Den Norske Urologiske Cancer Gruppen (NUCG) har evaluert bruken av PSA testing hos asymptotiske norske menn i 2 studier. Den første studien (9) ble utført blant primærleger og bedriftsleger i 1998, og viste at 55% av legene initierte PSA testing hos asymptotiske menn, i hvert fall av og til. Det var store

fylkesvise forskjeller i slik PSA testing (Figur 2), uten at man kunne forklare disse variasjoner på medisinsk grunnlag. Studien viste også en klar tendens til økt opportunistisk PSA screening i norsk primærlegepraksis. Hovedkonklusjonen var likevel at opportunistisk PSA screening fremdeles var lav når studien ble gjennomført, selv om man måtte frykte en økende tendens. Disse resultatene ble bekreftet ved en spørreundersøkelse utført i 1999: Av 869 menn i alderen 50-65 år anga 7% at det var blitt foretatt PSA testing hos dem i løpet av det siste år (8). Det tilsvarende tall fra Holland er 13% (10).

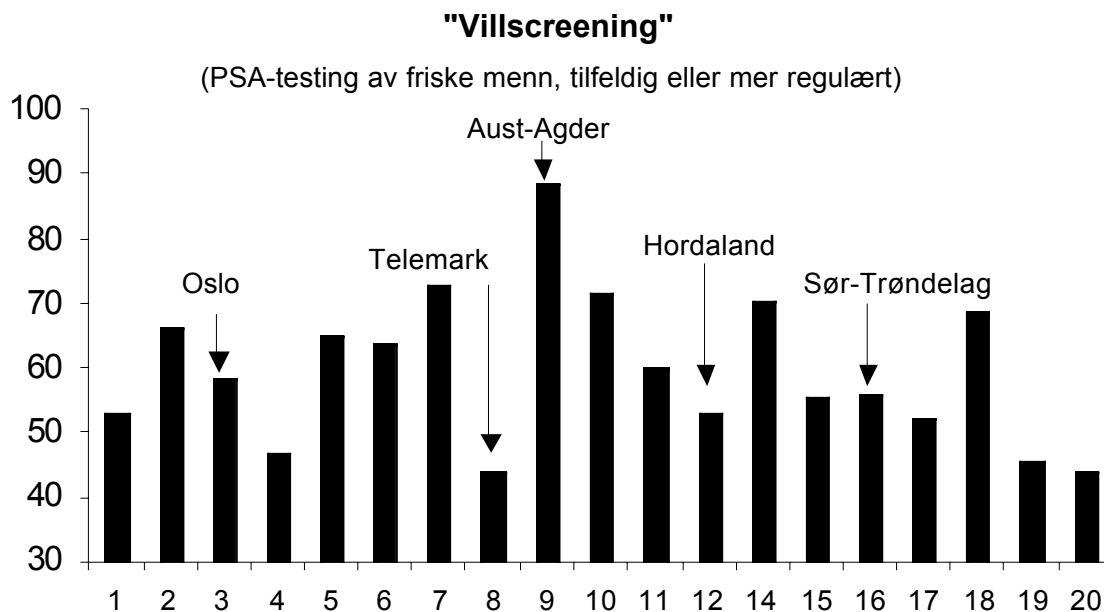
I 1999 utga Senter for Medisinsk Metodeutvikling en utredning om PSA screening og konkluderte med at PSA testing av asymptotiske prinsipielt ikke bør gjennomføres i Norge (11). Hvis en mann ønsker å få gjort en slik PSA testing bør han på forhånd orienteres om de diagnostiske konsekvenser av en forhøyet PSA, og de terapeutiske problemer behandlingen kan medføre (valg av behandlingsform; bivirkninger etc.).

NORSK DELTAGELSE I ERSPC

Norsk Urologisk Cancer Gruppe diskuterte deltagelse i ERSPC i september 1999, etter en grundig utredning av forholdene og flere kontakter med ERSPC. Forslaget var å randomisere 25 000 norske menn til screeninggruppen og 50 000 til kontrollgruppen. Man anerkjente den store kliniske og vitenskapelige betydning av denne studien. En ikke uvesentlig "bi-effekt" av norsk deltagelse i ERSPC ville være at norske klinikerne, epidemiologer og basalforskere fikk en unik anledning til økt innsikt i prostatakreftproblemet ved deltagelse i et internasjonalt vitenskapelig miljø. Norsk deltagelse i ERSPC ville imidlertid legge beslag på betydelige ressurser i mange år fremover, og enkelte klinikere var betenkt over om det var riktig å prioritere en slik satsning fremfor andre oppgaver i helsevesenet. Etter at Kreftregisterets observerte og estimerte tall hadde fremkommet i diskusjonen, tiltok tvilen om ERSPC kunne oppnå primærmålet på 20% mortalitetsreduksjon, ikke minst i lys av økende kontaminasjon med PSA testing i kontrollarmene i de fleste internasjonale delstudier. Flertallet av klinikerne fant det heller ikke etisk forsvarlig å ta biopsi av 16 menn for å finne klinisk viktig prostatakreft hos *èn*. Forslaget om norske deltagelse i ERSPC fant derfor ikke tilslutning i NUCG.

OPPORTUNISTISK SCREENING AV NORSKE MENN – EN UTFORDRING FOR LEGE-PASIENT FORHOLDET

Enhver primærlege erfarer at enkelte menn meget sterkt uttrykker ønsker om å få en PSA test, og at det ville ødelegge et godt lege-pasient forhold, ikke å etterkomme et slikt ønske. Ekspertene mener at legen i så tilfelle er forpliktet til å gi mannen følgende informasjon *før* PSA testen tas:



Figur 2. Prosentvis antall leger per norsk fylke som initierer PSA-basert pseudoscreening ”av og til eller oftere”.

- En forhøyet serum PSA verdi bør i de fleste tilfeller kontrolleres og deretter følges opp med biopsi fra prostata. Biopsitagningen er som regel ufarlig, men oppleves av de fleste menn som ubehagelig. Hos enkelte menn må biopsitagningen gjentas for å stille en sikker diagnose.
- Påvisning av tidlig prostatakreft hos asymptomatiske menn betyr ikke at det alltid bør gis kurativt rettet behandling.
- Det er ikke bevist at radikal prostatektomi eller høyt dosert strålebehandling forlenger pasientens liv i en slik situasjon. ”Ingen behandling” kan være et adekvat tilbud.
- Asymptomatiske menn som er >70 år gamle tilbys som regel ikke noe kurativt behandlingstilbud i Norge. Hos menn i denne aldersklassen bør legen være enda mer tilbakeholden med å ta PSA testen.
- Radikal prostatektomi og høyt dosert strålebehandling medfører bivirkninger (impotens, urininkontinens, irritasjon av rectumslimhinnen), som kan nedsette pasientens livskvalitet i betydelig grad.

nens, irritasjon av rectumslimhinnen), som kan nedsette pasientens livskvalitet i betydelig grad.

KONKLUSJON

1. PSA-basert screening for prostatakreft anbefales ikke i Norge på nåværende tidspunkt, verken som populasjonsbasert helsetiltak eller som et ledd i en helsesjekk av asymptomatiske menn.
2. Før det i klinisk praksis tas en PSA test hos en asymptomatisk mann på grunn av mannens ønske, bør han på forhånd få inngående informasjon om de diagnostiske og terapeutiske konsekvenser en forhøyet PSA kan ha for ham.
3. Innføring av PSA-basert screening for prostatakreft som offentlig helsetiltak blant norske menn bør evalueres på nytt når resultatene av randomiserte studier foreligger.

REFERANSER

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; 45-173.
2. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993; 1-806.
3. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71:933-8.
4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379-85.

5. Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, et al. Results of a Populationbased Randomized Study of PSA Screening for Prostate Cancer. Proceedings of the AUA meeting. Abstract no 459, p 118, 1997.
6. Anonymous. Rationale for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group. *Eur J Cancer* 1999; **35**: 262-71.
7. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; **355**: 1788.
8. Beemsterboer PMM, deKoning HJ, Kranse R, Trienekens PH, van der Maase PJ, Schröder FH. Prostate specific antigen testing and digital rectal examination before and during a randomised trial of screening for prostate cancer: European randomised study of screening for prostate cancer, Rotterdam. *J Urol* 2000; **164**: 1216-1220.
9. Fosså SD, Eri LM. Timely screening routines for prostatic cancer by Norwegian physicians. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; **119**: 3572-6.
10. Skovlund E, Fosså SD. PSA analyses in three Norwegian counties in 1999. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; **120**: 2539-41.
11. Fosså SD, Høiseter PÅ, Bjerklund Johansen T, Vatten L, Myhre KI. Screening for prostatakraft. Dokumentasjonsgrunnlaget for den helsemessige effekten ved rutinemessig screening. Senter for medisinsk metodevurdering, SINTEF Unimed, SMM-rapport 3/1999.