

# Prostatacancer – utredning, klinisk diagnostik och screening

**Rebecka Arnsrud Godtman**, docent, specialitälkäre, verksamhet urologi, Sahlgrenska universitets-sjukhuset, Göteborg  
 ● rebecka.godtman@vregion.se

**Ola Bratt**, professor, överläkäre, Prostatacancercentrum, Sahlgrenska universitets-sjukhuset, Göteborg

**Tobias Nordström**, docent, överläkäre, institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus, Karolinska institutet, Stockholm

**Jonas Wallström**, med dr, överläkäre, verksamhet radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Jonas Hugosson**, professor, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

**Lokaliserad, botbar** prostatacancer ger sällan symtom. Vattenkastningsbesvär, som är mycket vanliga bland män i övre medelåldern, beror oftast på godartad prostataförstoring. Utredning av vattenkastningsbesvär och oro för prostatacancer är vanliga orsaker till att en man lämnar PSA-prov. De senaste decenniernas utbredda PSA-testning följt av systematiska biopsier resulterade i att många män blev diagnostiserade med en prostatacancer som aldrig skulle ha gett symtom (överdiagnostik). De senaste årens forskning inom området har därför fokuserats på att hitta metoder som minskar överdiagnostiken.

## Klinisk diagnostik av prostatacancer

Sedan 2015 omfattas utredning av misstänkt prostatacancer av ett standardiserat vårdförlopp. Indikation för utredning inom standardiserat vårdförlopp är palpatorisk misstanke om prostatacancer eller PSA över gränsvärdet. Eftersom förekomsten av godartad prostataförstoring ökar med högre ålder så är PSA-gränserna för utredning åldersberoende.

Fortsatt utredning av män med förhöjt PSA-värde sker sedan några år med magnetresonanstomografi (MRT). MRT prostata har snabbt fått stor spridning; 2022 hade 88 procent av männen som diagnostiserades med prostatacancer genomgått MRT före biopsin [1]. MRT utförs numera vanligen med ett kort protokoll utan intravenöst kontrastmedel och tar då ungefär en kvart att genomföra. Röntgenläkaren bedömer sannolikheten för kliniskt betydelsefull cancer enligt PI-RADS (Prostate imaging reporting and data system) på en femgradig skala där 5 motsvarar mycket hög sannolikhet och 1 mycket låg sannolikhet (Figur 1). Trots standardiserad bedömning med PI-RADS förekommer skillnader mellan olika bedömare [2].

Efter MRT fortsätter utredningen av män med förhöjt PSA hos urolog. En prostatapalpation görs för att bedöma lokalt tumörstadium och en transrektal ultraljudsundersökning för att mäta prostatavolymen och beräkna PSA-densiteten (PSA/volym). Indikationen för biopsi beror framför allt på graden av tumörmisstanke baserad på MRT och PSA-densiteten, men även fynden vid transrektal ultraljudsundersökning och palpation vägs in (Figur 2). Införandet av MRT i diagnostiken har gett mycket bättre förutsättningar att rikta biopsinålarna mot tumörmisstänkta områden i prostata. Biopsierna kan antingen riktas visuellt eller med bildfusion (MRT-bilden överlagras på ultraljudsbilden). Ett flertal studier har visat att användningen av MRT för att rikta biopsier endast mot misstänkta förändringar leder till att betydligt färre män diagnostiseras med lågriskcancer och att fler män diagnostiseras med kliniskt betydelsefull cancer jämfört med den tidigare rutinen med »systematiska» biopsier. Hos upp till hälften av männen med förhöjt PSA visar MRT

enbart godartad prostataförstoring; de allra flesta av dessa män behöver inte genomgå biopsi [3].

Transrektala biopsier har länge varit standard, men leder till att omkring 5 procent av patienterna drabbas av en febril infektion och att 3-4 procent behöver sjukhusvård [4]. För att minska infektionsrisken kan man applicera povidonjod i rektum inför biopsin eller

»... MRT för att rikta biopsier ... leder till att betydligt färre män diagnostiseras med lågriskcancer och att fler män diagnostiseras med kliniskt betydelsefull cancer ...«

ta biopsierna transperinealt i stället för rektalt. Transperineal teknik rekommenderas numera som förstahandsmetod i de europeiska riktlinjerna för prostatacancer [5]. Metoden används i ökande omfattning i Sverige, men år 2022 gjordes endast drygt en tiondel av de diagnostiska biopsierna transperinealt. Oavsett biopsiteknik krävs nära samarbete mellan radiolog och urolog för att säkerställa hög kvalitet i diagnostiken. Ett sätt att underlätta samarbetet är att använda de mallar för MRT, biopsi och patologi som är tillgängliga på plattformen Inca (Informationsnätverk för cancervården), se Franck Lissbrant et al i detta temanummer. Mallarna erbjuder återkoppling till såväl

## HUVUDBUDSKAP

- Utredning för högt PSA sker vanligen i ett standardiserat vårdförlopp med MRT, palpation, transrektalt ultraljud och, vid hög cancermisstanke, prostatabiopsier.
- MRT av prostata medför att färre män med förhöjt PSA biopseras och diagnostiseras med kliniskt betydelselös cancer än tidigare.
- Screening med PSA-prov följt av systematiska biopsier minskar dödligheten i prostatacancer men leder till betydande överdiagnostik.
- Screeningstudier med PSA-prov följt av MRT och riktade biopsier pågår.
- Organiserad prostatacancer-testning pågår i flera svenska regioner och innebär att män aktivt informeras om PSA-provets för- och nackdelar så att de kan fatta ett individuellt beslut om att delta eller inte.

radiolog som urolog och är ett utmärkt exempel på hur kontinuerligt kvalitetsarbete kan bedrivas.

## Prostatascreeing

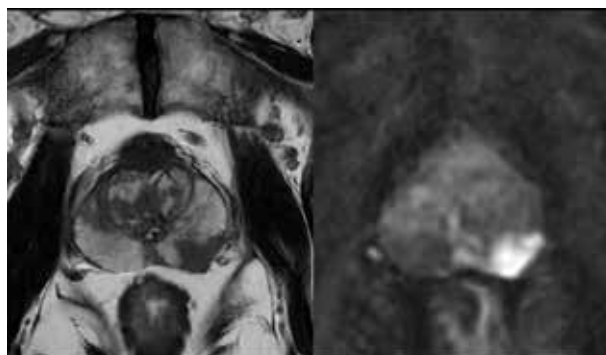
Screening för prostatacancer har sedan många år varit en kontroversiell fråga. Några små studier gjordes med rektalpalpation som screeningmetod, men intresset ökade dramatiskt i och med införandet av PSA-prov. År 1991 visades att PSA-prov identifierade betydligt fler män med en organbegränsad prostatacancer än rektalpalpation [6]. Efter denna och andra publikationer spreds snabbt en omfattande testning av symtomfria män, först i USA, något senare och långsammare i Europa. Intresset för PSA som screeningstest ledde till att flera europeiska centrum påbörjade randomiserade studier, i vilka män lottades till antingen regelbunden inbjudan till PSA-testning eller till en kontrollgrupp. Samtliga studier designades för att utvärdera prostatacancerspecifikt dödlighet med »intention to screen«, det vill säga att död i prostatacancer räknades även för män i screeninggruppen som inte hade deltagit och för män i kontrollgruppen som hade PSA-testats på eget initiativ. Detta ledde till att åtta centra i början av 90-talet samlades inom ramen för ERSPC (European randomised study of screening for prostate cancer). De första resultaten för död i prostatacancer publicerades 2009. Studien pågår fortfarande och publicerade uppdaterade resultat senast 2019 [7]. Den svenska Göteborg 1-studien ingår i ERSPC, men startade som en fristående studie 1995 och har publicerat egna resultat, senast med 22 års uppföljning [8]. ERSPC och Göteborg 1-studien har visat att PSA-baserad screening kan minska dödligheten i prostatacancer med 20–30 procent.

I slutet av 90-talet startades i USA en stor randomiserad screeningstudie som bland annat omfattade prostatacancerscreening [9]. Denna studie visade ingen skillnad i prostatacancerdödlighet, men eftersom nästan alla män i kontrollgruppen PSA-testades utanför studien ger den inget underlag för slutsatser om effekten av screening.

En stor engelsk studie har visat att engångstestning med PSA-prov inte leder till minskad dödlighet i prostatacancer [10]. En slutsats man kan dra av denna studie är att man bör undvika kampanjer för att få män att lämna ett enstaka PSA-prov. Om män ska testa sig bör det ske med bestämda intervall så att testningen fångar upp de tumörer som tillväxer över tid.

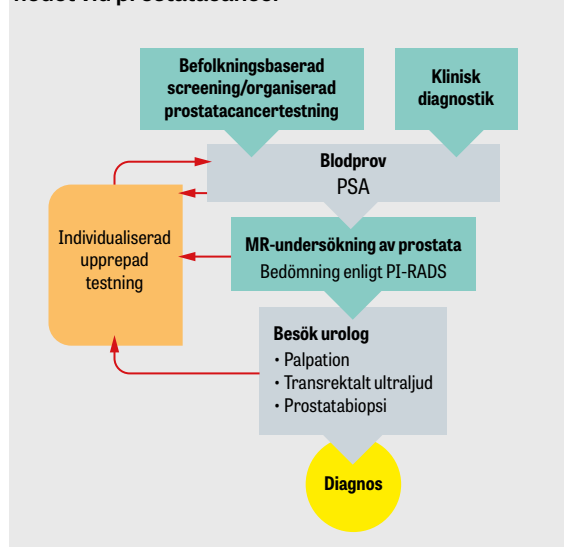
En samlad bedömning av de ovan nämnda screeningstudierna är att de potentiellt dödliga tumörerna växer relativt snabbt och att det krävs upprepad screening med täta intervall (2–3 år) för att hitta dem i ett botbart skede. Eftersom en mans risk för allvarlig prostatacancer är starkt associerad med PSA-nivå kan screeningintervallen emellertid individualiseras. För män med lågt PSA (<1 mikrogram/l) kan de förlängas till 6–8 år [11]. Eftersom det tar ungefär 10 år innan PSA-screening ger effekt på prostatacancerdödligheten [12] bör män med kortare förväntad livstid än 10 år avrådas från att kontrollera sitt PSA-värde.

Det största problemet med PSA-prov åtföljda av systematiska biopsier som screeningmetod är att låg specificitet i kombination med hög förekomst av kliniskt betydelselös prostatacancer leder till omfattande överdiagnostik [13]. Detta är drivkraften bakom två stora svenska populationsbaserade screeningstu-



**Figur 1.** MRT-bild av prostata med drygt 1,5 cm stor tumör dorsalt till höger i bild (PI-RADS 5). Biopsier visade kliniskt betydelsefull prostatacancer.

**FIGUR 2.** Schematisk beskrivning av det diagnostiska flödet vid prostatacancer



dier som prövar om MRT som första undersökning för män med ett högt PSA-värde kan minska risken för överdiagnostiken.

I Stockholm 3-studien inbjöds 49 118 män mellan 50 och 74 år, varav 12 750 deltog. De 1 532 män som hade förhöjt PSA lottades till antingen MRT och biopsi riktad mot misstänkta fynd eller systematisk biopsi. I MRT-gruppen kunde drygt hälften av männen undvika biopsi eftersom inga misstänkta förändringar sågs på MRT. Detektionen av icke-betydelsefull cancer var mer än halverad i MRT-gruppen än i gruppen med systematisk biopsi (4 respektive 12 procent), samtidigt som detektionen av kliniskt betydelsefull cancer var minst lika god [14].

I Göteborg 2-studiens första omgång lottades 33 875 män mellan 50 och 60 år till screeninggruppen, varav 17 980 män deltog. Deltagande män allokerades till en av tre studiearmar som alla omfattade MRT vid förhöjt PSA-värde. I arm 1 utfördes såväl systematiska biopsier plus riktad biopsi riktad mot eventuellt fynd på MRT, i arm 2 och 3 utfördes endast biopsi riktad mot fynd på MRT. I arm 1 biopserades drygt dubbelt så många män som i arm 2 och 3 (6,8 procent jämfört med 2,8 procent). Risken att diagnostiseras med en icke betydelsefull cancer var mer än halverad bland män som enbart genomgick MRT-riktad biopsi. Detektionen av potentiellt kliniskt betydelsefull can-

cer var något lägre än om både systematisk och riktad biopsi utfördes, men skillnaden var inte statistiskt signifikant [13].

MRT-baserade screeningstudier pågår även i Finland och i Tyskland.

### Rekommendationer för screening

Svenska Socialstyrelsen har vid två tillfällen utrett förutsättningarna för ett nationellt screeningprogram för prostatacancer, 2014 och 2018. Båda gångerna blev rekommendationen att inte införa screening, med motiveringen att nyttan inte tydligt skulle överväga de negativa effekterna på befolkningsnivå. Socialstyrelsen anser däremot att män som önskar undersökning ska erbjudas information om tänkbara fördelar och nackdelar med PSA-prov och därefter erbjudas testning, om de så önskar. Nästan alla sjukvårdsmyndigheter i världen har liknande rekommendationer. Ett undantag är Litauen, där opportunistisk PSA-testning rekommenderas vid besök i primärvård.

Trots att det inte finns någon rekommendation att PSA-testa symtomfria män, lämnar de flesta svenska män PSA-prov vid något eller några tillfällen. Denna oorganiserade testning är mindre effektiv än organiserad screening och tar stora sjukvårdsresurser i anspråk. När Socialstyrelsen år 2018 åter avrådde från ett nationellt screeningprogram började därför flera regioner att organisera testningen. Organiserad prostatacancer-testning innebär att män i vissa åldersgrupper aktivt informeras om PSA-provets för- och nackdelar så att de kan fatta ett individuellt beslut om att delta eller inte. PSA-testningen och eventuell vidare utredning sker sedan enligt en förutbestämd algoritm [15]. Projekt med organiserad prostatacancer-testning pågår sedan 2020 i flera svenska regioner. Våren 2024 har 15 av Sveriges 21 regioner startat sådana projekt, och 150 000 män har erbjudits deltagande. Socialstyrelsen är positiv till organiserad prostatacancer-testning eftersom den leder till ökade kunskaper och förbättrar strukturen för prostatacancerdiagnostik.

Sedan december 2022 rekommenderar EU sina medlemsstater att stegvis införa och utvärdera organiserad screening för prostatacancer. Motiveringen är den utbredda, ineffektiva, oorganiserade testningen, de dia-

gnostiska framstegen med MRT och riktade biopsier samt behoven av att öka kunskaperna och att skapa en bättre struktur för testningen. EU:s rekommendation är alltså helt i linje med den svenska modellen. Vi i Sverige har kommit längst, och våra erfarenheter får nu stor uppmärksamhet i många europeiska länder.

### Framtidens diagnostik och screening

Diagnostik av prostatacancer kräver redan i dag stora resurser inom urologi, radiologi och patologi. Det pågår omfattande forskning i Sverige för att ytterligare skärpa diagnostiken och på så sätt bana väg för populationsbaserad screening. Till exempel kan kompletterande blodprov såsom Stockholm 3-testet, PHI (Prostate health index) och 4K-score användas som ett »filter« efter PSA-prov för att minska andelen män som behöver genomgå MRT. Det finns god evidens för att Stockholm 3-testet kan användas på detta sätt, men det är ännu oklart hur testet presterar i ett program med upprepad testning [16]. Vi ser nu även en snabb utveckling av system med AI för effektivisering och kvalitetssäkring, till exempel genom att identifiera vilka MRT-bilder och prostatabiopsier som behöver manuell granskning [17].

Sammanfattningsvis vet vi att screening för prostatacancer baserat på blodprov för PSA kan minska mäns risk att avlida av prostatacancer. MRT-undersökning av män med förhöjt PSA är numera standard och är ett kraftfullt verktyg för att minska den överdiagnostik som tidigare var det främsta hindret för populationsbaserad screening. Organiserad prostatacancer-testning genomförs sedan några år i pilotform i Sverige och erbjuder en möjlighet till kvalitetssäkrad och effektiv tidig diagnostik. Framtida förbättringar kommer sannolikt inkludera kompletterande blodprov och AI-baserade system för att bättre identifiera män med kliniskt betydelsefull prostatacancer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Rebecka Arnsrud Godtman har erhållit föreläsararvode och resebidrag från IPSEN och Bayer. Tobias Nordström har erhållit föreläsararvoden från Ipsen och Astra Zeneca samt äger aktier i A3P Biomedical, som säljer Stockholm 3-testet.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23192*

## REFERENSER

- Nationella prostatacancerregistret (NPCR). RATTEN - interaktiv onlineappport från NPCR. <https://statistik.incanet.se/npcr/>
- Park KJ, Choi SH, Lee JS, et al. Interreader agreement with prostate imaging reporting and data system version 2 for prostate cancer detection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2020;204(4):661-70.
- Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD012663.
- Forsvall A, Jönsson H, Wagenius M, et al. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol.* 2021;55(4):317-23.
- EAU guidelines on prostate cancer. Edn presented at the EAU Annual Congress, Milan 2023. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.
- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al; ERSPC investigators. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.
- Fränlund M, Månsson M, Godtman RA, et al. Results from 22 years of followup in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *J Urol.* 2022;208(2):292-300.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al; CAP Trial Group. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(9):883-95.
- Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ.* 2013;346:f2023.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725-32.
- Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al; GÖTEBORG-2 Trial Investigators. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2126-37.
- Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al; STHLM3 consortium. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med.* 2021;385(10):908-20.
- Alterbeck M, Järbur E, Thimansson E, et al. Designing and implementing a population-based organised prostate cancer testing programme. *Eur Urol Focus.* 2022;8(6):1568-74.
- Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al; STHLM3 study group. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1240-9.
- Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):222-32.

## SUMMARY

### Prostate cancer – diagnostics and screening

Prostate-specific antigen (PSA) based screening is controversial, even though randomised trials show that screening can reduce prostate cancer mortality. The main reason is that screening leads to overdiagnosis of indolent cancers that would never have surfaced clinically in the absence of screening. Recently, several large studies have shown that magnetic resonance imaging (MRI) improves prostate cancer diagnostics. With MRI, up to half of all men with elevated PSA values can be spared a biopsy. When a biopsy is needed, the needles can be directed towards the suspicious area in the prostate, which increases the detection of clinically significant tumors. In Sweden, regional programmes with organised prostate cancer testing were introduced in 2020. These programmes aim to make prostate cancer testing more standardized, efficient, and equitable. In the future, biomarkers and AI-based systems will likely be important to further improve prostate cancer diagnostics.