

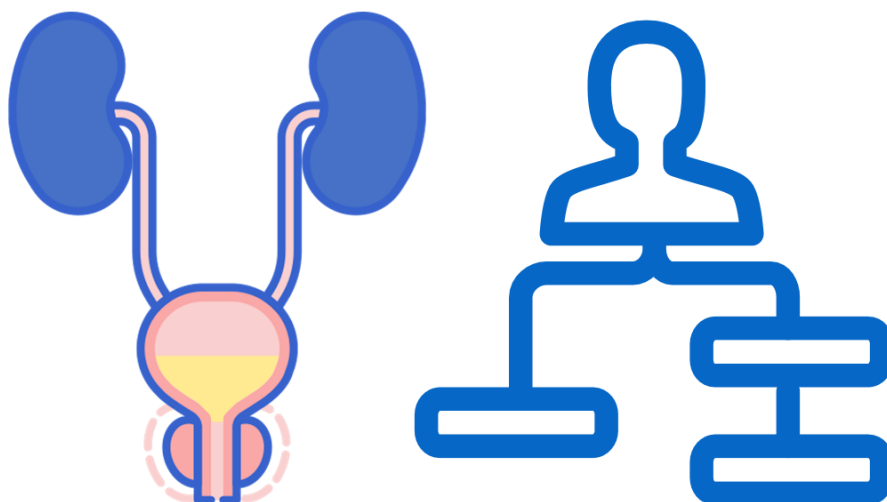
Daniel Chen Billdal

# Bedre seleksjon av pasienter henvist til MR av prostata ved forhøyet PSA eller mistanke om prostatakreft

Hovedoppgave i Medisin

Veileder: Helena Bertilsson & Tone Frost Bathen

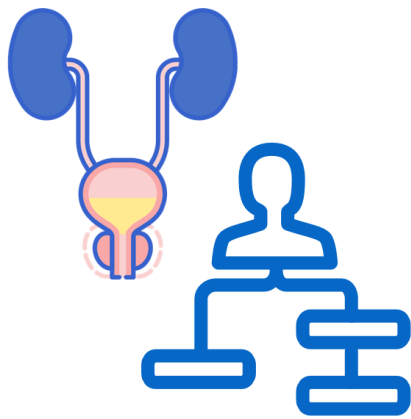
Januar 2021





Daniel Chen Billdal

# Bedre seleksjon av pasienter henvist til MR av prostata ved forhøyet PSA eller mistanke om prostatakraft



Hovedoppgave i Medisin

Veileder: Helena Bertilsson & Tone Frost Bathen

Januar 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap



Kunnskap for en bedre verden



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Pakkeforløp for prostatakraft ble introdusert i 2015, og er et standardisert pasientforløp som beskriver organiseringen av utredning og behandling, og konkrete forløpstider. Det er et mål at 70 % av alle Pakkeforløp gjennomføres innenfor anbefalt forløpstid, men kun 48,2 % oppfylte dette kriteriet i Helse Midt-Norge i 2. tertial 2020. Bedre utnyttelse av tilgjengelige ressurser er derfor ønskelig. Hovedoppgaven ønsker å utarbeide en oversiktlig rapport over pasienter som henvises til pre-biopsi MR av prostata, for i fremtiden å kunne utarbeide bedre retningslinjer for henvisning til MR prostata og Pakkeforløp for prostatakraft.

**Materiale og metode:** En retrospektiv deskriptiv studie der vi har sett på pasientjournalene til 412 menn henvist til MR prostata på St. Olavs hospital mellom 1. januar og 31. desember 2016. Det ble samlet inn relevante kliniske variabler om henvisningsårsak, PSA, behandling osv., og forløpstider hvis de var registrert i et Pakkeforløp. Det ble brukt enkel deskriptiv statistikk for å beskrive kohorten.

**Resultater:** Forhøyet PSA var den klart vanligste henvisningsårsaken (77 %) til MR prostata. 189 av pasientene hadde positiv biopsi, 106 negativ biopsi, mens det hos 115 manglet informasjon om biopsi-status. 193 pasienter fikk behandling, 46 % med prostatektomi, 27 % med aktiv overvåkning, mens resten fikk stråling eller hormoner. Det var signifikante forskjeller mellom gruppene med positiv eller negativ biopsi når det bl.a. gjaldt alder, PSA, PSA-tetthet og palpasjonsfunn. Av pasienter med positiv eller negativ biopsi var 94 og 92 % registrert i et Pakkeforløp, respektivt, men bare 45 % av de uten informasjon om biopsi-status. Andelen Pakkeforløp som overholdt fristen for behandling var mellom 53-65 %.

**Konklusjon:** Pakkeforløp for prostatakraft starter oftest på bakgrunn av forhøyet PSA. Fastleger bør legge ved informasjon om palpasjonsfunn og familiehistorie i henvisningen til urolog. De fleste pasientene med informasjon om biopsi-status var registrert i et Pakkeforløp. Dagens metoder for screening av prostatakraft er ikke gode nok for å hindre unødvendige MR-undersøkelser og start av Pakkeforløp for prostatakraft.

## Abstract

**Background:** Clinical pathway for prostate cancer was introduced in 2015 and is a standardized patient pathway that describes the organization of diagnosis and treatment, and concrete deadlines for the different steps in the process. The goal is that 70 % of all Clinical pathways are finished within the recommended deadline, but only 48,2 % fulfilled this criterion in Helse Midt-Norge in the 2<sup>nd</sup> tertial of 2020. Better utilization of available resources is therefore needed. This medical student thesis seeks to present a clear report over the patients that are referred to pre-biopsy MR of the prostate, so we in the future can prepare better guidelines for referral to prostate MR and Clinical pathway for prostate cancer.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study where we investigated the patient journals of 412 men referred to prostate MR at St. Olav's hospital between January 1<sup>st</sup> and December 31<sup>st</sup>, 2016. We gathered relevant clinical variables such as reason for referral, PSA, treatment etc., and time used per step if they were registered in a Clinical pathway. We used simple descriptive statistics to describe this cohort.

**Results:** Elevated PSA was the most common reason for referral (77 %) to prostate MR. 189 of the patients had positive biopsies, 106 had negative biopsies, while 115 lacked information regarding biopsy-status. 193 patients were treated, 46 % with prostatectomy, 27 % with active surveillance, while the rest were treated with radiation or hormones. There was a significant difference in the groups with positive or negative biopsies with respect to age, PSA, PSA-density and prostate examination. Of the patients with positive or negative biopsies, 94 and 92 % were registered in a Clinical pathway, while only 45 % of those without this information was registered. The proportion of Clinical pathways that met the deadline for treatment was between 53-65 %.

**Conclusion:** Clinical pathways for prostate cancer are often started on account of elevated PSA. General practitioners should add information about eventual findings during prostate examination and family history in their referral to the urologist. The majority of patients with information about their biopsy-status were registered in a Clinical pathway. Today's methods for screening of prostate cancer are not good enough to prevent unnecessary MR-scans and Clinical pathways.

## Innholdsfortegnelse

1. Innledning.....	8
2. Bakgrunn .....	9
a. Prostatakjertelen.....	9
b. Prostatakraft.....	9
c. Pakkeforløp for prostatakraft.....	11
d. PSA og alternativer.....	12
e. MR av prostata.....	13
3. Formål.....	14
4. Materiale og metode .....	14
a. Pasienter.....	14
b. Metode.....	15
c. Statistiske analyser.....	16
d. Etikk og personvern.....	16
5. Resultater .....	17
6. Diskusjon .....	21
7. Konklusjon.....	24
8. Referanser.....	25

## Innledning

Etter begrunnet mistanke om prostatakraft, basert på klinikk og/eller forhøyet prostata-spesifikt antigen (PSA), henvises pasienter til Pakkeforløp for prostatakraft, introdusert av helsemyndighetene i januar 2015.<sup>1</sup> Et Pakkeforløp er et standardisert pasientforløp som beskriver organiseringen av utredning og behandling, kommunikasjon med pasienten, samt ansvarsplassering og konkrete forløpstider.<sup>2</sup> Formålet var økt forutsigbarhet og trygghet for pasientene gjennom standardisert utredning av prostatakraft.

Det første diagnostiske steget som møter pasientene er multiparametrisk magnetisk resonans (mpMR) avbildning, der Norge var et av de første landene i verden med standardiserte retningslinjer som anbefalte dette.<sup>1</sup> Flere studier har vist at pre-biopsi mpMR gir økt diagnostisk presisjon av prostatakraft,<sup>3,4</sup> spesielt etter innføringen av PI-RADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System), som standardiserer datainnhenting og bildetolkning.<sup>5</sup>

Pakkeforløp for prostatakraft regulerer forløpstider for utredning og behandling av prostatakraft, og starter når urolog på sykehuset godkjenner en henvisning fra fastlegen hvis kriteriene for Pakkeforløp er oppfylt. Det skal gå maksimalt 10 dager fra henvisning til start av utredning, 24 dager fra start av utredning til klinisk beslutning, og deretter 32 dager fra klinisk beslutning til start av kirurgisk behandling.<sup>2</sup>

Kirsten Aas et al. så på den medisinske betydningen av innføringen av forløpstider, mer spesifikt tid fra prostatakraftdiagnose til operasjon. Resultatet viste at kirurgi inntil 6 mndr etter diagnosen ikke hadde negativ innvirkning på utfall (prostataspesifikk dødelighet, patologiske funn i operasjonspreparatet eller sannsynligheten for postoperativ strålebehandling).<sup>6</sup> Innføringen av forløpstider virker dermed lite medisinsk begrunnet, og ble som Kirsten Aas m.fl. skriver i Dagens medisin heller innført for å redusere unødvendig ventetid og dermed psykisk belastning for pasienten.<sup>7</sup>

Nasjonale kvalitetsindikatorer for helsetjenesten publisert av Helsedirektoratet 29. november 2020 viser at kun 48,2 % av Pakkeforløp for prostatakraft ble gjennomført innenfor maksimalt anbefalt forløpstid i Helse Midt-Norge i 2. tertial 2020, nest lavest av helseregionene i Norge.<sup>8</sup> Dette kan oppleves som en sterk påkjenning for pasienten når behandling ikke utføres innenfor estimert tid. Bedre utnyttelse av tilgjengelige ressurser er derfor ønskelig.



Flere land vurderer å innføre pre-biopsi MR slik som i Norge.<sup>9</sup> Men manglende kunnskap om hvilke pasientgrupper som bør prioriteres, og manglende ressurser til å henvise alle med mistenkt prostatakraft eller forhøyet PSA til MR, har forsinket prosessen. I Norge har man valgt en løsning der man har så brede henvisningskriterier at antallet henviste overstiger kapasiteten til å utrede pasientene innenfor tidsfristene. PSA er en biomarkør spesifikk for prostata, men ikke for prostatakraft. Det kan være vanskelig for fastlegen som henviser til pakkeforløp å skille mellom pasienter som har godartede grunner til forhøyet PSA (benign prostatahyperplasi, prostatitt, urinretensjon, urinveisinfeksjon) og de som har en tidlig prostatakraft (oftest ikke palpabel tumor på dette stadiet).

Det er per i dag ikke utarbeidet noen oversiktlig rapport over pasienter som henvises til pre-biopsi MR av prostata. Det er derfor ønskelig med en beskrivelse av denne pasientgruppen, både de som innlemmes i Pakkeforløp for prostatakraft og de utenfor pakkeforløpet. Man kan dermed i fremtiden utarbeide bedre retningslinjer for henvisning til MR av prostata og Pakkeforløp for prostatakraft (og dermed bedre utnyttelse av begrensede ressurser).

## Bakgrunn

### Prostatakjertelen

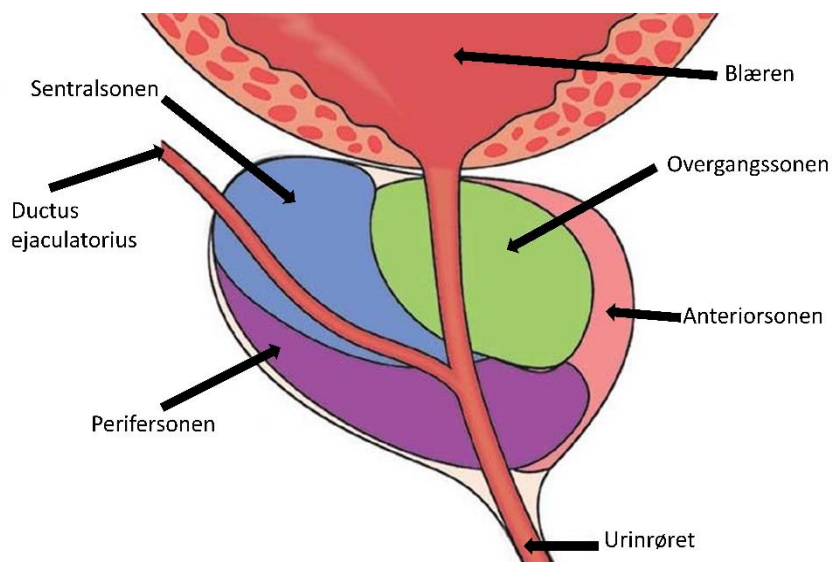
Prostata er en kjertel som utgjør en del av de mannlige kjønnsorgan. Den omslutter første del av uretra (urinrøret), omringet av mange små arterier og nerver. Kjertelen er også plassert like foran endetarmen, og kan dermed palperes ved rektaleksplorasjon. Prostata produserer citrat, som fungerer som energi for sædcellene. I tillegg så utgjør prostatasekresjonen 25-30 % av sædvæsken (resten produseres i sædblæreene).<sup>10</sup>

### Prostatakraft

#### Generelt

95 % av kreftsvulstene i prostata er adenokarsinomer, som vil si at de utgår fra kjertelceller. De resterende 5 % utgjøres av andre typer, f.eks. urotelialt karsinom, sarkom eller lymfom. Rundt 75 % av tilfellene oppstår i bakre del av prostata (som dermed kan palperes ved rektaleksplorasjon).<sup>11</sup>

Prostata er delt inn i 3 soner; periferonen, overgangssonen (transisjonssonen) og sentralsonen (illustrert på **Figur 1**).<sup>12</sup> Periferonen gir opphav til ca. 70 % av all kreft, og er også lokalisert nærmest endetarmen slik at den lettest kan palperes. Overgangssonen gir opphav til ca. 20-25 % av all kreft, men mest typisk er benign prostatahyperplasi



**Figur 1:** sonal anatomi av prostata

(BPH), en godartet aldersrelatert forstørrelse av prostata. Sentralsonen gir opphav til de resterende <10 % av kreft i prostata.<sup>13</sup> Anteriorsonen består av et fibromuskulært stroma bestående av muskelfibre og fibrøst bindevev. Området inneholder ingen kjertelceller, slik at man sjeldent ser prostatakreft i denne sonen.<sup>14</sup>

### Epidemiologi

Prostatakreft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, med 4848 tilfeller i 2018, nesten 30 % av alle krefttilfeller hos menn de siste 5 årene. Det var 11 000 dødsfall forårsaket av kreft i 2017, der prostatakreft utgjorde 934 tilfeller (8 %). Dette er dermed den nest vanligste årsaken til kreftdød hos menn (etter lungekreft).

Relativ 5-års overlevelse har økt fra 57,0 % i årene 1979-83, til 94,5 % i årene 2014-2018. Ved diagnosetidspunkt har 10-15 % metastasert prostatakreft, og 5-års overlevelse for denne gruppen pasienter har i den samme perioden økt fra 19 % til 38,8 %.<sup>15</sup>

### Gradering og staging

Gleason skår (GS) er den viktigste prognostiske faktoren for prostatakreft, og er summen av den vanligste og nest vanligste histologiske graden basert på biopsi eller prostatektomi.<sup>16</sup>

Gleason gradgruppe (GG) er et forenklet graderingssystem bestående av 5 grader, der GS 3+3 = GG1, GS 3+4 = GG2, GS 4+3 = GG3, GS 4+4/3+5/5+3 = GG4, mens GS 4+5/5+4/5+5 = GG5.<sup>17</sup>

GG1 betegnes som lav risiko, GG2 og GG3 som intermediær risiko, og GG4 og GG5 som høy risiko.<sup>18</sup> GG1 (GS 3+3) vil oftest behandles med aktiv overvåkning, der de jevnlig følges opp ved urologisk avdeling.<sup>19</sup> I SPCG-17 studien som foregår på St. Olavs hospital og andre sykehus i Sverige, Finland og Storbritannia, aksepteres også enkelte pasienter med GG2 (3+4) hvis andelen er under et visst nivå.<sup>20</sup>

T-staging av prostatakraft utføres ved palpasjon eller bildediagnostikk (oftest MR). T-stadium presentert i resultatene er radiologisk stadium basert på MR. Ved T1 finner man ingen svulst ved palpasjon eller bildediagnostikk, men kreft er påvist ved vevsprøver fra prostata. T2 er en palpabel eller synlig svulst begrenset til prostatakjertelen, der T2a omfatter en svulst mindre enn ½, mens T2b omfatter en svulst mer enn ½ av en prostatalapp. T2c omfatter svulst i begge prostatalapper.

T3 og T4 omtales som lokalavansert sykdom, der svulsten har vokst gjennom prostatakapselen. T3a beskriver vekst utenfor kapselen, mens T3b også inkluderer vekst inn i sædblæren. Ved T4 er svulsten fiksert til eller vokser inn i nærliggende strukturer. N-staging omhandler spredning til regionale lymfeknuter (N1) eller ikke (N0), mens M-staging omhandler spredning til non-regionale lymfeknuter eller andre metastaser (M1) eller ikke (M0).<sup>21</sup>

### **Risikofaktorer**

Høy alder er den vanligste og viktigste risikofaktoren for prostatakraft; ca. 80 % av tilfeller og 90 % av dødsfall ses hos menn over 65 år.<sup>22</sup> Andre faktorer er etnisitet (økt risiko hos afroamerikanere),<sup>23</sup> familiehistorie med prostatakraft,<sup>24</sup> og fedme (noe mer usikkert).<sup>25</sup>

Ulike genetiske mutasjoner er også assosiert med økt risiko for å utvikle prostatakraft. Menn med påvist mutasjon i BRCA2-genet har en relativ risiko på 2,5-4,7 for å utvikle prostatakraft, og en relativ risiko på 8-23 for å utvikle prostatakraft før 55 års alder.<sup>26</sup>

### **Pakkeforløp for prostatakraft**

Som definert tidligere er Pakkeforløp et standardisert pasientforløp som beskriver organiseringen av utredning og behandling, kommunikasjon med pasienten, samt ansvars plassering og konkrete forløpstider.<sup>2</sup>

Ved mistanke om prostatakraft hos fastlegen henvises pasienten til urolog på sykehuset. Indikasjoner for henvisning inkluderer forhøyet PSA, suspekke palpasjonsfunn ved digital rektal eksaminasjon (DRE), symptomer, eller mistanke om skjelettmetastaser. På bakgrunn

av henvisningen vil urologen avgjøre om pasienten skal inngå i Pakkeforløp for prostatakraft, eller avvise henvisningen.<sup>27</sup>

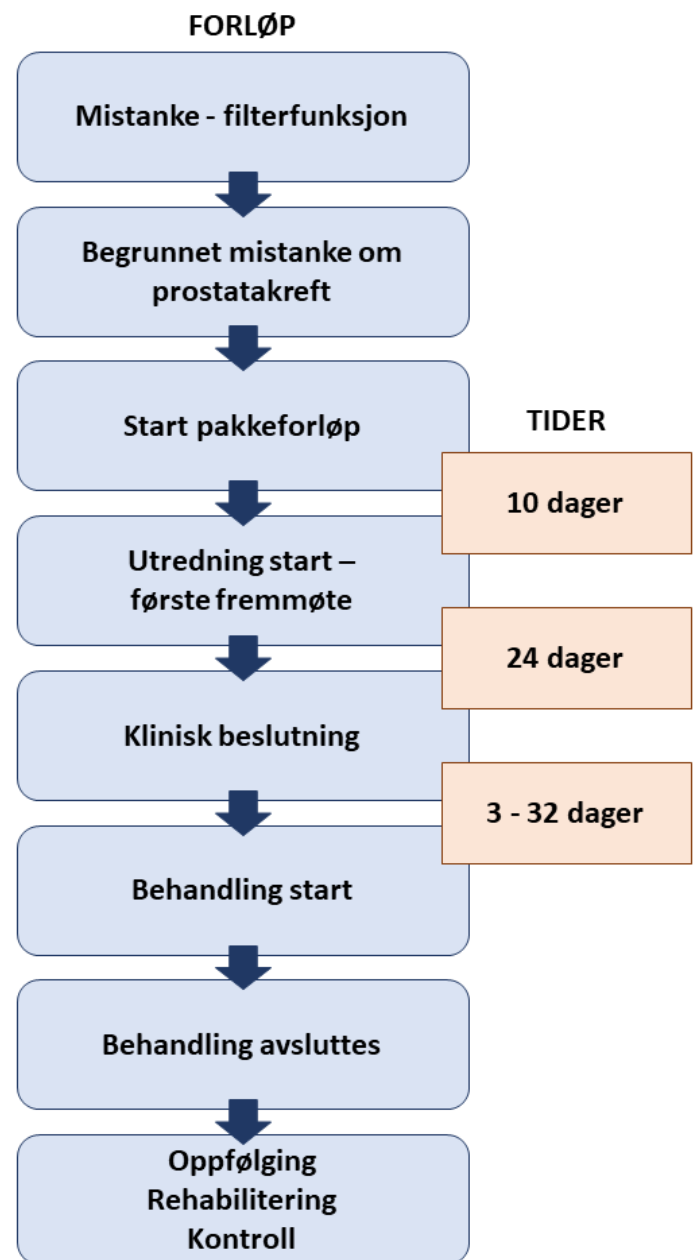
Etter utredning og vurdering av ulike faktorer (alder, komorbiditet osv.) tas det stilling til behandling: aktiv overvåkning, kurativ behandling (radikal prostatektomi eller strålebehandling), symptomrettet behandling, eller endokrin og/eller annen palliativ behandling.

Som illustrert i **Figur 2** er det konkrete tidsfrister for de ulike stegene i forløpet. Det skal gå maksimalt 10 dager fra henvisning mottatt til første fremmøte på utredende avdeling, og 24 dager fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas). Det skal gå maksimalt 32 dager fra avsluttet utredning til start av kirurgisk behandling eller strålebehandling, og maksimalt 3 dager fra avsluttet utredning til start av medikamentell behandling eller aktiv overvåkning.<sup>27</sup> Det er et mål at 70 % av alle Pakkeforløp gjennomføres innenfor anbefalt forløpstid.<sup>8</sup>

## PSA og alternativer

Retningslinjer for PSA anbefaler at

blodprøven tas ved genetisk predisposisjon, eller når pasienten etter informasjon om behandlingsgevinst og risiko for overbehandling, fortsatt ønsker testen.<sup>28</sup> De fleste PSA-prøver tas av fastlegen, og i 2011 hadde 45 % av menn over 40 års alder tatt blodprøven minst en gang.<sup>29</sup> PSA-screening er assosiert med økt diagnostikk, men det er observert ingen eller en svært liten effekt på overlevelse, med økt risiko for overdiagnostikk og overbehandling.<sup>30,31</sup>



**Figur 2:** flytskjema for Pakkeforløp for prostatakraft

PSA-tetthet (PSA density), utregnet som PSA delt på prostatavolum, justerer for benigne årsaker til forstørret prostata, og er dermed bedre på å differensiere mellom benign prostatahypertrofi (BPH) og prostatakraft.<sup>32</sup> Men selv om PSA-tetthet har bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA alene, så er testen fortsatt ikke god nok hvis målet er mindre unødvendige MR-undersøkelser.<sup>33, 34</sup>

Det forskes derfor på andre blodbaserte tester eller risikokalkulatorer. Stockholm3-testen er et eksempel på dette som har vist lovende resultater, og er en kombinasjonsmarkør basert på PSA, 4 andre proteiner i blodet, genetiske markører og klinisk informasjon.<sup>35</sup> Sammenlignet med PSA alene, så tyder en studie på at Stockholm3-testen fører til færre biopsier av prostata, og en større andel klinisk signifikant prostatakraft i utførte biopsier. En ulempe er prisen, der PSA er beregnet til å koste ca. 100 NOK mens en Stockholm3-test koster 2300 NOK.<sup>36</sup> Flere andre risikokalkulatorer er utviklet for å hjelpe klinikeren med å vurdere om en MR-undersøkelse er nødvendig eller ikke. Målet er å redusere antallet falsk-positive MR-funn, og dermed redusere antallet unødvendige biopsier. På lignende måte er det utviklet risikokalkulatorer for å vurdere om en biopsi er nødvendig etter en MR-undersøkelse.<sup>37</sup>

## MR av prostata

MR-undersøkelsen av prostata omtales som «multiparametrisk» (mp), siden MR-protokollen inneholder T2-vektet MR og diffusjonsvektet MR (og av og til dynamisk kontrast-forsterket MR).<sup>38</sup> Ved hjelp av diffusjonsvektet MR beregnes ADC (apparent diffusion coefficient), der en lav ADC-verdi sannsynliggjør kreft.<sup>39</sup>

EAU (European Association of Urology) anbefaler mpMR av prostata før biopsi-taking,<sup>40</sup> noe som også er standarden i Norge i dag. MR-veiledet biopsi kan også bidra til økt diagnostisk sikkerhet sammenlignet med tradisjonell ultralyd-veiledet biopsi.<sup>41</sup>

PI-RADS (Prostate Imaging – Reporting and Data System) standardiserer datainnhenting, bildetolkning og rapportering, og kategoriserer lesjoner på MR i 5 ulike kategorier etter sannsynligheten for klinisk signifikant kreft. PI-RADS 1 er svært lite sannsynlig, PI-RADS 2 er lite sannsynlig, PI-RADS 3 er tvetydig, PI-RADS 4 er sannsynlig og PI-RADS 5 er svært sannsynlig klinisk signifikant kreft.<sup>5</sup> Før innføringen av PI-RADS versjon 2.1 i 2019 noterte radiologen oftest ikke PI-RADS skår 1 eller 2 i journal,<sup>42</sup> noe som også reflekteres i resultatene til hovedoppgaven (våre data er fra 2016, når man fortsatt brukte PI-RADS versjon 2.0 introdusert i 2015).<sup>38</sup>

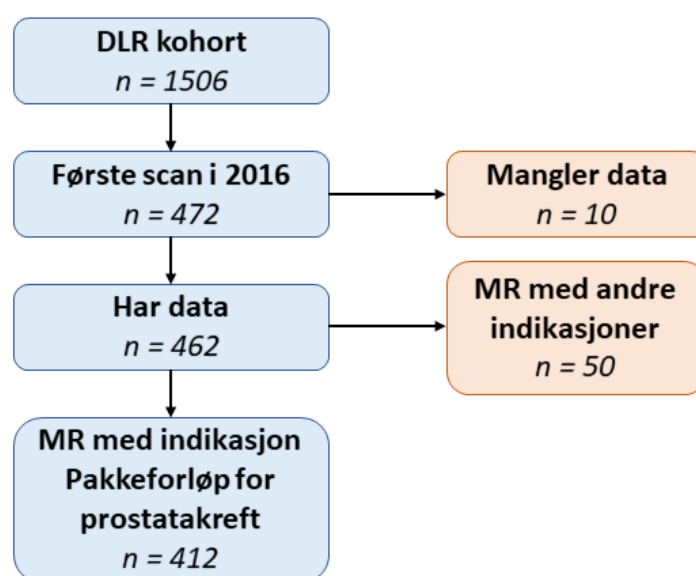
## Formål

Formålet med hovedoppgaven er å beskrive pasientene som henvises til MR av prostata, både som del av Pakkeforløp for prostatakreft, og pasienter utenfor denne ordningen. Slik ønsker vi å legge til rette for bedre selektering av hvem fastleger henviser videre til spesialisthelsetjenesten. Dette vil gi et grunnlag for å utarbeide retningslinjer for primærhelsetjenesten og i det lange løp bedre seleksjon av pasienter som henvises til MR av prostata og Pakkeforløp for prostatakreft, samt redusert trykk på eksisterende infrastruktur for utredning og behandling av prostatakreft.

## Materiale og metode

### Pasienter

Datagrunnlaget for hovedoppgaven består av Digitalt Liv Retrospektiv (DLR) kohorten,<sup>43</sup> som inkluderer pasienter henvist til MR prostata på St. Olavs hospital mellom 2014 og dags dato (pågående datainnsamling). For å begrense omfanget av hovedoppgaven inkluderte vi bare pasienter henvist til MR mellom 1. januar og 31. desember 2016. Dette tidsrommet sikrer at innføringen av Pakkeforløp for prostatakreft er over startvanskene, og muliggjør oppfølging av pasientene over flere år.



**Figur 3:** flytskjema for Digitalt Liv Retrospektiv (DLR) kohorten

Som illustrert i flytskjemaet i **Figur 3** var det per 16.11.20 1506 pasienter i DLR-kohorten. Etter eksklusjon av pasienter uten en første MR-undersøkelse i 2016 sto man igjen med 472 pasienter. Av disse var det ikke samlet inn klinisk data for 10 pasienter, mens det for 50 var gjort MR av andre indikasjoner enn antatt første MR i Pakkeforløp for prostatakreft. Det endelige antallet inkluderte pasienter i studien var dermed 412.

## Metode

Hovedoppgaven er en retrospektiv deskriptiv studie, der innsamlet data kommer fra pasientjournaler koblet til St. Olavs hospital. Vi hadde dermed ikke tilgang til informasjon fra andre sykehus i Helse Midt-Norge, eller eksterne journaler fra Urologiklinikken i Trondheim eller Aleris. Ved hjelp av *elektronisk standardisert pasientforløp* (eSP) ble det også samlet inn informasjon om eventuell registrering i Pakkeforløp for prostatakreft.

Aktuelle kliniske variabler som ble samlet inn er illustrert i **Tabell 1**.

Det ble i tillegg samlet inn data fra eSP som inkluderer

opprinnelsesykehus (hvilket sykehus pasienten starter Pakkeforløpet sitt), og forløpstider for henvisning vurdert, utredning startet, klinisk beslutning, mistanke avkreftet, og start av behandling (kirurgisk behandling, medisinsk behandling, stråling eller aktiv overvåkning).

### Alle kliniske variabler innsamlet

Første dato registrert, dato for MR, fødselsår

Henvisningsårsak

PSA1 og dato, PSA 2 og dato

PIRADS lesjon 1, 2 og 3 (side, nivå, sone, tverrmål, ADC)

Radiologisk T-stadium (rT)

Prostatavolum, PSA-tetthet

Prostatitt (ja/nei)

Røntgendiagnose (høyest PIRADS-skår)

Metastaseutredning (ja/nei)

N- og M-staging (radiologisk vurdering)

Radiologisk metode for metastasevurdering

Biopsert etter denne MR-undersøkelsen (ja/nei)

Dato for denne biopsien, type biopsi, antall biopsier

Biopsi-svar, Gleason skår, Gleason gradgruppe

Behandling (ja/nei), dato for oppstart

Type behandling (RARP, aktiv overvåkning, stråling, hormoner, annet)

Dersom kirurgi:

Lymfeknutemetastaser (ja/nei), innvekst i vesicula seminalis (ja/nei), ekstrakapsulær ekstensjon (ja/nei), margin-status (ja/nei)

Gleason skår basert på prostatektomi

Andel kreft i prostatektomi-preparatet (%)

Histologisk T-stadium (pT)

Siste tilgjengelige PSA, dato

Mistenkelig DRE (ja/nei), dato

Tidligere biopsert, dato, biopsisvar

Familiehistorie (far/bror/sønn med prostatakreft)

Prostatavolum TRUS, Prostatavolum MR (kalkulert)

**Tabell 1:** alle innsamlede kliniske variabler



## Statistiske analyser

Det ble brukt enkel deskriptiv statistikk for å beskrive kohorten (gjennomsnitt, median, antall). Signifikante forskjeller mellom kliniske variabler ble testet med uavhengig Students t-test med ukjent varians, eller kjiqvadrattest (sistnevnte ved sammenligning av 2 grupper med binære alternativ slik som ja/nei). P-verdier under 0,05 ble vurdert som signifikant. Alle analyser ble utført i Microsoft Excel (Microsoft 2020) eller MATLAB R2020a (Mathworks, Natick, MA).

## Etikk og personvern

Hovedoppgaven ble gjennomført under eksisterende REK godkjenning (2017/576).<sup>43</sup> Pasientene som ble undersøkt med MR i forbindelse med prostatakreftutredning har mottatt skriftlig informasjon, og har gitt passivt samtykke til deltakelse. Pasientene har også fått beskjed om at de når som helst og uten å oppgi noen grunn kan trekke samtykket, og da få slettet alle opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Helseopplysninger om hver enkelt pasient ble samlet inn fra pasientens journal i samarbeid med forskningssykepleier tilknyttet prosjektgruppen. All data ble aidentifisert med oppbevaring av nøkkel på et tilgangs-kontrollert digitalt område på St. Olavs hospital sitt intranett. Alle opplysninger ble behandlet aidentifisert, dvs. uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger, der det ikke var strengt nødvendig for databehandling (f.eks. for å undersøke antall pasienter i DLR kohorten som var registrert i eSP).



## Resultater

**Tabell 2** viser en oversikt over utvalgte kliniske variabler for alle 412 pasienter. PSA 1 og PSA 2 er de to siste PSA-blodprøvene før MR-undersøkelsen. Tumor-volum og ADC-verdi er oppgitt for indeks-lesjonen i MR-beskrivelsen (lesjonen med høyest PI-RADS skår).

Av henvisningsgrunner til MR prostata var det forhøyet PSA som var den klart vanligste årsaken (318 av 412 pasienter). Median PSA 1 og PSA 2 for denne gruppen var 7,70 og 8,25, respektivt. Av pasienter henvist for forhøyet PSA med positiv biopsi (n = 152), var median PSA 1 og PSA 2 8,40 og 9,00, respektivt, mens det for pasienter med negativ biopsi med samme henvisningsgrunn (n = 82) var 6,75 og 7,00, respektivt.

Nest vanligst henvisningsgrunn var kliniske symptomer, som inkluderer vannlatingsymptomer fra blæren og urinrøret, og på tredje plass oppfølging av tidligere biopsisvar (biopsi tatt før MR). Annet (n = 1) inkluderer ett tilfelle med en malignitetssuspekt prostata ved MR rektum. T-stadium i Tabell 2 er basert på radiologens MR-beskrivelse (radiologisk T-stadium), og ikke palpasjon (klinisk T-stadium).

Klinisk variabel	Median	Henvisningsgrunn	Antall
Alder (år)	71	Forhøyet PSA	318
PSA 1 (µg/L)	7,50	Kliniske symptomer	52
PSA 2 (µg/L)	7,75	Oppfølging av tidligere biopsisvar	18
Tumor-volum indeks lesjon (mm)	16,00	Palpasjonsfunn	9
ADC-verdi indeks lesjon (mm <sup>2</sup> /s)	720,00	Aktiv overvåkning	6
Prostatavolum (ml)	45,00	Metastaseutredning/residiv	5
PSA-tetthet (ng/ml <sup>2</sup> )	0,16	Ikke oppgitt	3
		Annet	1
Klinisk variabel	Ja	Nei	Mangler
Mistenkelig DRE	91	144	177
Tidligere biopsert	41	241	130
Hvis ja; tidligere biopsisvar	8 (pos)	33 (neg)	371
Familiehistorie	39	131	242
<b>Tabell 2:</b> utvalgte kliniske variabler for alle 412 pasienter. «Familiehistorie» indikerer prostatakraft i nær mannlig familie (far, sønn eller bror) Forkortelser: PSA (prostata spesifikt antigen), ADC (apparent diffusion coefficient), DRE (digital rektal eksaminasjon), pos (positiv), neg (negativ)			
Radiologisk T-stadium (rT)		Antall	
T1	Totalt	0	
T2	Totalt	97	
	T2a	86	
	T2b	1	
T3	Totalt	82	
	T3a	47	
	T3b	35	
T4	Totalt	4	
NA		229	

**Tabell 3** viser biopsi-status, biopsi-type, og vanligst Gleason gradgruppe (GG). Vanligst type behandling, og PI-RADS skår vurdert av radiologen ved første MR-undersøkelse, er også oppgitt. 189 av 412 pasienter hadde positiv biopsi, mens 106 pasienter hadde negativ biopsi. Informasjon om biopsi-status manglet hos 115 pasienter, men det ble hos mange av disse sannsynligvis ikke utført en biopsi etter en negativ MR.

Av pasienter med informasjon om biopsi-status var det 181 som ble behandlet, der vanligst behandling var Robotassistert laparoskopisk prostatektomi (RARP) (46 %), med eller uten lymfeknudedisseksjon/PLND (pelvic lymph node dissection), og nest vanligst var aktiv overvåkning (27 %). Histologisk Gleason gradgruppe (GG) er oppgitt for alle 83 pasienter som fikk utført RARP.

Klinisk variabel	Variabel	Antall			
<b>Biopsi</b>	Positiv	189	<b>Gleason basert på biopsi</b>		
	Negativ	106	GG5	28	
	Uavklart	2	GG4	18	
	Mangler informasjon	115	GG3	31	
<b>Biopsi-type</b>	Systematisk TRUS	283	GG2	68	
	MRGB	5	GG1	44	
	Annet	9			
	Mangler informasjon	115			
<b>Behandling</b>	RARP (_PLND)	83	<b>Gleason basert på prostatektomi</b>		
	Aktiv overvåkning	48	GG5	4	
	Hormoner	13	GG4	9	
	Stråling	37	GG3	27	
<b>PI-RADS v2</b>	<b>Lesjon 1</b>	<b>Lesjon 2</b>	<b>Lesjon 3</b>		
PI-RADS 5	111	19	3	GG2	41
PI-RADS 4	58	17	4	GG1	2
PI-RADS 3	49	23	10		
PI-RADS 2	9	3	0		
PI-RADS 1	0	0	0		
PI-RADS ikke oppgitt	185				

**Tabell 3:** biopsi-status, biopsi-type, behandling og PI-RADS skår for alle 412 pasienter  
 Forkortelser: TRUS (transrectal ultrasound), MRGB (MR-guidet biopsi), RARP (robotassistert radikal prostatektomi), PLND (pelvic lymph node dissection), PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System), GG (Gradgruppe)

14 pasienter med positiv biopsi fikk ingen behandling, mens 6 pasienter med negativ biopsi ble «behandlet» (alle med aktiv overvåkning). Det var i tillegg 12 pasienter uten informasjon om biopsi-status registrert med behandling, som derfor ble ekskludert fra tabellen.

**Tabell 4** illustrerer samme informasjon som er oppgitt i Tabell 2 og 3, men gruppert for pasienter som hadde positiv biopsi (n = 189) eller negativ biopsi (n = 106).

Det var signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt alder (p = 0,015), PSA 1 (p = 0,035), PSA 2 (p < 0,001), prostatavolum (p < 0,001), PSA-tetthet (p = 0,034), og tumorvolum (p = 0,005) og ADC-verdi (p < 0,001) for indeks-lesjonen.

Det var også en signifikant forskjell mellom gruppene i andelen med mistenkelig DRE (p < 0,001). Det var derimot ikke en signifikant forskjell med hensyn til familiehistorie (p = 0,149), med positiv familiehistorie hos 27 % av de med positiv biopsi, og 17 % hos de med negativ biopsi.

**Tabell 4:** de samme kliniske variablene som i tabell 2 og 3, gruppert for pasienter med positiv og negativ biopsi. Signifikante funn merket med stjerne (\*)

Kliniske variabler		Positiv biopsi	Negativ biopsi		
Alder (år)*		72	69		
PSA 1 (µg/L)*		8,20	6,60		
PSA 2 (µg/L)*		8,77	6,85		
Tumor-volum indeks lesjon (mm)*		18,00	12,00		
ADC-verdi indeks lesjon (mm <sup>2</sup> /s)*		671,00	822,00		
Prostatavolum (ml)*		38,00	59,00		
PSA-tetthet (ng/ml <sup>2</sup> )*		0,23	0,12		
		<b>Ja</b>	<b>Nei</b>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>
Mistenkelig DRE*		74	65	13	69
Tidligere biopsert		15	150	20	79
Hvis ja; tidligere biopsisvar		3 (pos)	12 (neg)	0 (pos)	20 (neg)
Familiehistorie		29	79	9	45
		<b>Henvisningsgrunn</b>		<b>Antall</b>	
Forhøyet PSA		152		82	
Kliniske symptomer		23		13	
Oppfølging av tidligere biopsisvar		9		5	
Palpasjonsfunn		1		2	
Aktiv overvåkning		1		3	
Metastaseutredning/residiv		2		0	
Ikke oppgitt		1		0	
Annet		0		1	
		<b>Radiologisk T-stadium (rT)</b>		<b>Antall</b>	
T1	Totalt	0		0	
T2	Totalt	68		17	
	T2a	60		15	
	T2b	1		0	
	T2c	7		2	
T3	Totalt	71		5	
	T3a	40		4	
	T3b	31		1	
T4	Totalt	2		0	
NA		48		84	
		<b>Kliniske variabler</b>		<b>Antall</b>	
<b>Biopsi</b>	Positiv	189		0	
	Negativ	0		106	
<b>Gleason biopsi</b>	Gleason grade 5, 4, 3, 2, 1	28, 18, 31, 68, 44		Ingen	
<b>Behandling</b>	RARP (_PLND)	83		0	
	Aktiv overvåkning	42		6	
	Hormoner	13		0	
	Stråling	37		0	
<b>Gleason prostatektomi</b>	Gleason grade 5, 4, 3, 2, 1	4, 9, 27, 41, 3		Ingen	
<b>PIRADS (totalt antall lesjoner)</b>	PIRADS 5	118		10	
	PIRADS 4	58		9	
	PIRADS 3	41		25	
	PIRADS 2	3		3	

**Tabell 5** viser informasjon om forløpstider for Pakkeforløp for prostatakreft, hentet fra elektronisk standardiserte pasientforløp (eSP). Av 412 pasienter henvist til MR prostata, var det 329 av disse som var registrert i et Pakkeforløp for prostatakreft. Nesten alle hadde St. Olavs hospital som sitt opprinnelsepsykehus, unntatt 1 pasient med Sykehuset Levanger som opprinnelsepsykehus.

Av pasienter med positiv biopsi (n = 189), var det 178 (94 %) som var registrert i eSP. Av pasienter med negativ biopsi (n = 106) var det 98 (92 %), og av gjenværende pasienter (n = 117) var det 53 (45 %) som var registrert i eSP.

De gjennomsnittlig antall dagene oppgitt er antall kalenderdager fra henvisning mottatt. Tallene i parentes er hvor mange av tilfellene som klarte å overholde retningslinjene for maks antall dager. Et eksempel er «Start kirurgisk beh.» som beskriver tiden fra henvisning til start av kirurgisk behandling, med en maksimal anbefalt forløpstid på 66 kalenderdager. For pasientene med positiv biopsi som fikk kirurgisk behandling, gikk det i gjennomsnitt 64 dager fra henvisning til behandlingsstart, og 65 % av pasientene fikk behandling innen 66 dager.

eSP	Totalt		Positiv biopsi		Negativ biopsi		Resten	
Opprinnelsepsykehus	Antall							
St. Olavs hospital	328		177		98		53	
Andre sykehus	1		1		0		0	
Trinn i Pakkeforløpet	Gjennomsnittlig antall dager (andel overholdt fristen i prosent)							
Henvisning vurdert	2,80	(69 %)	3,4	(69 %)	1,9	(72 %)	2,7	(62 %)
Start utredning	16,3	(38 %)	14,0	(42 %)	12,2	(40 %)	33,2	(24 %)
Klinisk beslutning	37,4	(57 %)	39,3	(51 %)	32,6	(73 %)	26,9	(83 %)
Mistanke avkreftet	35,7	(73 %)	-		33,3	(68 %)	25,6	(88 %)
Start kirurgisk beh.	64,0	(65 %)	64,0	(65 %)	Ingen		Ingen	
Start medisinsk beh.	35,9	(53 %)	35,9	(51 %)	Ingen		36,0	(75 %)
Start aktiv overvåkning	40,7	(62 %)	37,1	(58 %)	40,6	(68 %)	58,0	(67 %)
Start strålebehandling	Ingen		Ingen		Ingen		Ingen	

**Tabell 5:** forløpstider og opprinnelsepsykehus for 329 av 412 pasienter som var registrert i elektronisk standardisert pasientforløp (eSP)

## Diskusjon

Henvisningskriteriene til Pakkeforløp for prostatakreft er brede, som fører til at de maksimale anbefalte forløpssidene ofte overstiges. Selv om den medisinske betydningen av dette er noe uklar, kan det være en betydelig psykisk belastning å måtte vente lengre enn anbefalt av Helsedirektoratet. Bedre utnyttelse av tilgjengelige ressurser er derfor ønskelig.

Hovedoppgaven har sett på pasienter som henvises til pre-biopsi MR av prostata, både de som er registrert og ikke registrert i et Pakkeforløp for prostatakreft. Vi har vist at forhøyet PSA var den vanligste henvisningsårsaken, at det var flere signifikante forskjeller mellom pasienter som har positiv eller negativ biopsi, og at de fleste pasientene med informasjon om biopsi-status var registrert i et Pakkeforløp.

Dagens metode for screening av prostatakreft består hovedsakelig av PSA, en blodprøve med en høy falsk-positiv rate som oftest tas på et fastlegekontor. Forhøyet PSA utgjør 77 % av henvisningskriteriene i vår studie. Økt PSA hos eldre er relativt vanlig, noe som fører til at en stor andel mannlige pasienter henvises videre til spesialisthelsetjenesten. Dette setter potensielt i gang en ressurskrevende prosess med MR-undersøkelse, poliklinisk time, blodprøver og biopsi-taking.

Fastleger kontrollerer i dag PSA ved mistanke om prostatakreft, eller hvis pasienten etterspør det og er informert om konsekvensene av en eventuell utredning og behandling. Hvis kreftmistanken avkrefte på sykehuset, vil pasienten sendes tilbake til fastlegen for videre kontroller. Optimalt bør ikke fastlegen kontrollere PSA igjen før pasienten har økt risiko eller nye symptomer. Men det kan være vanskelig for fastlegen å vite om risikoen faktisk er økt før PSA er målt, spesielt hvis pasienten ikke har noen endring i symptomer eller andre plager.

Det er dermed vanskelig å se hvordan man skal redusere antallet som innrulleres i et Pakkeforløp, når en så uspesifikk test som PSA er inngangsporten. Det er ønskelig med en bedre test, som er like tilgjengelig og billig i bruk. PSA-tetthet (PSA density) er bedre korrelert med prostatakreft enn PSA alene, og utregnes basert på PSA og prostatavolum målt med MR eller UL. Optimalt bør man måle PSA-tetthet på fastlegekontoret, noe som sannsynligvis vil føre til færre unødvendige henvisninger. Men en slik undersøkelse krever både rektal UL og spesialisert kompetanse, og det er dermed urealistisk å forvente at fastleger utfører denne oppgaven. Hvis målet er å redusere antallet unødvendige MR-undersøkelser kan en løsning være å måle PSA-tetthet hos urologen. Men pga. fortsatt stor usikkerhet

knyttet til denne målingen, vil terskelen for å bestille en MR-undersøkelse likevel være lav, mens man samtidig tar mer av urologenes tid.

På grunn av svakhetene ved PSA og PSA-tetthet er det utviklet andre alternativer, slik som Stockholm3-testen. Metoden har allerede blitt testet ut i Stavanger-regionen med lovende resultater. Selv om prisen per test er 23 ganger høyere enn PSA, så påstår en kostnadsanalyse fra den samme studien at samfunnet likevel sparer penger pga. færre MR-undersøkelser og biopsier. Men studien opererer med en re-biopsi-frekvens på 35 % (upubliserte tall fra Sverige). Dette er ikke overførbare tall til Norge, der re-biopsi-frekvensen sannsynligvis er mye lavere pga. innføringen av pre-biopsi MR rundt 2015. Stockholm3-testen kan derfor heller vise seg å være kostnadsdrivende hvis den kun innføres som en tilleggs-test, og ikke som en erstatning for MR. Man må først dokumentere re-biopsi-frekvensen for Norge før man kan konkludere om en slik test er kostnadseffektiv eller ikke.

Urologer, uavhengig av om de har prostatakraft-kompetanse eller ikke, avgjør om en pasient skal innlemmes i et Pakkeforløp basert på fastlegens henvisning. Hvis bare urologer med denne kompetansen vurderer henvisninger vil det sannsynligvis redusere antallet unødvendige Pakkeforløp. Men det lille antallet prostatakraft-urologer vil derimot føre til at tidsfristene fastsatt av Helsedirektoratet overgås i enda større grad enn i dag. Som nevnt tidligere er det lite som tyder på at lengre tidsfrister vil være medisinsk uforsvarlig. Det er dermed et spørsmål om det er viktigere med korte tidsfrister, eller at man starter færre unødvendige Pakkeforløp.

Et av formålene med hovedoppgaven var å gi et grunnlag for å utarbeide retningslinjer for primærhelsetjenesten, og slik bidra til bedre seleksjon av pasienter til MR prostata og Pakkeforløp for prostatakraft. Resultatene våre viste en signifikant forskjell mellom pasienter med positiv og negativ biopsi når det gjaldt palpasjonsfunn (DRE), og en trend mot signifikans med hensyn til familiehistorie. Det bør derfor være et krav om mer detaljerte henvisninger fra fastlegen til urologen. Palpasjonsfunn og familieanamnese, i tillegg til PSA og eventuelle symptomer, bør alltid inngå i henvisningen til urolog.

Behandling ble startet innenfor maksimalt anbefalt forløpstid hos 53-65 % av pasientene i studien, noe som er litt høyere enn de ferskeste tallene for Helse Midt-Norge fra 2020 (48,2 %), men på linje med tall fra begynnelsen av 2017 (58 %). Uansett er det langt under det nasjonale målet om at 70 % av pakkeforløp skal gjennomføres innenfor anbefalt forløpstid. Uavhengig av opprinnelsessykehus er fristen 66 dager for kirurgisk behandling.

Lokalsykehus i Helse Midt-Norge må henvise videre til St. Olavs hospital ved spørsmål om kirurgi, noe som fører til at lokalsykehus ofte har en lavere andel Pakkeforløp gjennomført innenfor tidsfristen. Men pasientene i studien vår har nesten utelukkende St. Olavs hospital som sitt opprinnelsessykehus, som kan gi en misvisende høy andel innenfor fristen.

Gjennomsnittet for start av kirurgisk behandling er 64 dager, noe som tyder på at mange forløp er rett over eller nærme fristen på 66 dager. Siden det er lite som tyder på at denne fristen er medisinsk begrunnet, så kan man spørre seg om det er en mangel på ressurser, eller at fristene anbefalt av Helsedirektoratet er for strenge.

Prostatakraft er, etter testikkelkreft, den kreftformen med høyest 5-års overlevelse. Det er dermed ikke veldig klart om det er rett å prioritere denne pasientgruppen så sterkt som man gjør. Innføringen av utbredt bruk av MR har ført til et økt trykk på radiologer, radiografer og MR-maskiner. Men på den andre siden har man spart urologer for mye tid pga. færre tilfeller av re-biopsier etter usikre eller negative biopsi-funn, i tillegg til at pasienten spares for en invasiv prosedyre med risiko for infeksjon og sepsis. Antallet unødvendige biopsier har også sannsynligvis blitt redusert. Det er dermed ikke gitt at innføringen av pre-biopsi MR har kostet samfunnet mer ressurser enn før.

I denne hovedoppgaven er også pasienter utenfor et Pakkeforløp inkludert, siden kohorten vår består av pasienter som har fått utført MR prostata, uavhengig av årsak. Men det er svært få indikasjoner til å ta en første MR annet enn som del av et Pakkeforløp. 2 av 412 pasienter i studien ble henvist pga. residiv, og er dermed ikke reelle Pakkeforløps-pasienter. Ikke-kurative pasienter (PSA >100) gjennomgår metastaseutredning (3 av 412 pasienter) og regnes som Pakkeforløps-pasienter, men med mer omfattende bildediagnostikk, og henvises ofte direkte til onkolog. Andre grunner til MR prostata kan en sjelden gang være benigne smertetilstander slik som prostatitt, abscesser eller andre infeksjoner.

Alle pasientene (utenom en) i studien vår som var registrert i et Pakkeforløp hadde St. Olavs hospital som sitt opprinnelsessykehus. De fleste pasienter i Helse Midt-Norge utredes og behandles videre på St. Olavs hospital; alle ved kirurgi, de fleste ved stråling (Ålesund tilbyr også strålebehandling). At kohorten vår nesten utelukkende består av pasienter med St. Olavs hospital som sitt opprinnelsessykehus skyldes systematisk bias ved pasientrekrutteringen til DLR-kohorten. Studien vår gir dermed ikke et fullstendig bilde av alle Pakkeforløps-pasienter i Helse Midt-Norge.

Det var registrert 12 pasienter med behandling, men med ingen informasjon om biopsi-status. Man behandler ingen uten biopsi-informasjon, og dette skyldes sannsynligvis en feilregistrering, og de ble derfor utelukket fra den samlede behandlings-oversikten. Det var i tillegg 6 pasienter med negativ biopsi som ble «behandlet» med aktiv overvåkning. Dette er sannsynligvis pasienter med kreftdiagnose etter TURP (transuretral reseksjon av prostata), men deretter negativ biopsi av perifersonen i prostata.

Av 412 pasienter manglet det informasjon om biopsistatus hos 115. Dette kan skyldes at man ikke utfører biopsi ved en overbevisende negativ MR. Det er også en større mangel på informasjon om kliniske variabler når pasienten har negativ biopsi sammenlignet med positiv biopsi, som kan føre til bias ved datainnsamlingen, ved at kliniske variabler hos de med positiv biopsi overestimeres i den samlede oversikten.

Som nevnt i resultatene var bare 45 % av de med ingen informasjon om biopsistatus registrert i et Pakkeforløp, kontra 94 og 92 % ved positiv eller negativ biopsi, respektivt. Når man henviser til en første MR prostata for utredning av prostatakraft skal pasienten alltid registreres i et Pakkeforløp, uavhengig av hva som skjer videre. Men det kan tenkes at færre av disse pasientene ble etter-registrert av ansvarlig kreftkoordinator, som er vanlig prosedyre, hvis utredningsforløpet ble avsluttet relativt raskt etter en negativ MR.

Datagrunnlaget i hovedoppgaven består av pasienter som ble kalt inn til MR-undersøkelse av prostata i 2016. Det kan være systematiske forskjeller mellom hvordan man gjorde det i 2016, og i dag. En annen hovedoppgave vil derfor se nærmere på pasienter som ble kalt inn til MR av prostata i 2019, for å se om de samme momentene gjelder etter 3 år.

## **Konklusjon**

Pakkeforløp for prostatakraft starter oftest på bakgrunn av forhøyet PSA. Det var flere signifikante forskjeller mellom gruppene med positiv eller negativ biopsi, bl.a. på alder, PSA og mistenkelig palpasjon. Fastleger bør legge ved informasjon om palpasjonsfunn og familiehistorie i henvisningen til urolog. De fleste pasientene med informasjon om biopsi-status var registrert i et Pakkeforløp, og andelen som overholdt fristen for behandling var mellom 53-65 %. Dagens metoder for screening av prostatakraft er ikke gode nok for å hindre unødvendige MR-undersøkelser og start av Pakkeforløp for prostatakraft.



## Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. Rapport IS-2358. Oslo: Helsedirektoratet, 2015. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram/> Lest: 28.12.19
2. Pakkeforløp på kreftområdet. Oslo: Helsedirektoratet, 2016. <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/generell-informasjon-for-alle-pakkeforlovene-for-kreft/pakkeforlop-pa-kreftområdet> Lest: 01.12.20
3. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet (London, England). 2017;389(10071):815-22.
4. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. The New England journal of medicine. 2018;378(19):1767-77.
5. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012;22(4):746-57.
6. Aas K, Fossa SD, Kvale R, et al. Is time from diagnosis to radical prostatectomy associated with oncological outcomes? World J Urol. 2019;37(8):1571-80.
7. Aas K, Berge V, Fosså S. Rigide frister for pakkeforløp ved prostatakraft. Dagens Medisin 17.06.19. <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2019/06/17/rigide-frister-for-pakkeforlop-ved-prostatakraft/> Lest: 06.01.20
8. Pakkeforløp for prostatakraft. Oslo: Helsedirektoratet, 2018. <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/kreft-pakkeforlop/pakkeforlop-for-prostatakraft> Lest: 15.12.2020
9. Thangasamy IA, Alghazo O, Murphy DG. Are we ready to adopt the European Association of Urology recommendations on multiparametric magnetic resonance imaging in the early detection of prostate cancer? Investig Clin Urol. 2019;60(4):225-6.
10. Tvetter K, Wahlqvist R. Prostata, Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/prostata> Lest: 14.10.20
11. Institutt for kreftgenetikk og informatikk, Oslo Universitetssykehus. Utredning ved prostatakraft, Kreftlex. <https://kreftlex.no/Prostatakraft/Prosedyrefolder/UTREDNING/Utredning> Lest: 19.11.20
12. Keavey SM, Thompson WJ. Screening for Prostate Cancer in Black Men, MD Edge. <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/175856/oncology/screening-prostate-cancer-black-men> Lest: 20.11.20
13. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12(12):897-906.

14. The prostate, Canadian Cancer Society. <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=on> Lest: 20.11.20
15. Cancer in Norway 2018. Oslo: Kreftregisteret, 2019. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf> Lest: 28.12.19
16. Iczkowski KA. Prostate gland & seminal vesicles; Gleason grading, University of Washington Medical Center. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostategrading.html> Lest: 20.11.20
17. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
18. Mottet N, Cornford P, Bergh Rvd, et al. Classification and Staging systems. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. rev. utg. Arnhem: European Association of Urology; 2020, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#4> Lest: 01.12.20
19. Aktiv overvåkning (Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft 2015). Oslo: Helsedirektoratet, 2015. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/prostatakraft/6-behandling-med-kurativ-int/6.1-behandlingsmuligheter/6.1.1-aktiv-overv%C3%A5kning> Lest: 20.11.20
20. Ahlberg MS, Adami HO, Beckmann K, et al. PCASTt/SPCG-17-a randomised trial of active surveillance in prostate cancer: rationale and design. *BMJ Open.* 2019;9(8):e027860.
21. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Union for International Cancer Control (UICC), 2017. Lest: 01.12.20
22. Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *BMJ.* 2006;333(7578):1102-6.
23. Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, et al. Association between ethnicity and prostate cancer outcomes across hospital and surgeon volume groups. *Health Policy.* 2011;99(2):97-106.
24. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer.* 2007;121(7):1571-8.
25. Baillargeon J, Rose DP. Obesity, adipokines, and prostate cancer (review). *Int J Oncol.* 2006;28(3):737-45.
26. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer.* 2018;124(15):3105-17.

27. Inngang til pakkeforløp for prostatakrefte. Oslo: Helsedirektoratet, 2016.  
<https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/prostatakrefte/inngang-til-pakkeforlop-for-prostatakrefte> Lest: 20.11.20
28. Solberg A, Angelsen A, Berge V, et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte. Oslo: Helsedirektoratet; 2015.
29. Breidablik HJ, Meland E, Aakre KM, et al. PSA measurement and prostate cancer--overdiagnosis and overtreatment? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(16):1711-6.
30. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311(11):1143-9.
31. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
32. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):815-6.
33. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology*. 2017;105:123-8.
34. Cuocolo R, Stanzone A, Rusconi G, et al. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naïve patient population. *Eur J Radiol*. 2018;104:64-70.
35. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1667-76.
36. Viste E, Vinje CA, Lid TG, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):315-22.
37. Schoots IG, Padhani AR. Personalizing prostate cancer diagnosis with multivariate risk prediction tools: how should prostate MRI be incorporated? *World J Urol*. 2020;38(3):531-45.
38. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
39. Manetta R, Palumbo P, Gianneramo C, et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S216-s22.
40. Drost FJH, 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).

41. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015;313(4):390-7.
42. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol. 2019;76(3):340-51.
43. REK. Digitalt Liv: Den virtuelle prostata.  
[https://helseforskning.etikkom.no/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p\\_document\\_id=825012&p\\_parent\\_id=848689&\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikkom.no/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p_document_id=825012&p_parent_id=848689&_ikbLanguageCode=n) Lest:

