



Screening & tidlig detektion af prostatacancer

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

14. oktober 2019 (DAPROCA)

Administrativ godkendelse

05. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2020

INDEKSERING

Prostatacancer, PSA, screening,
DAPROCA

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
English summary	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitorering	10
7. Bilag	11

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Systematisk og opportunistisk screening af prostatacancer anbefales ikke* (A).**
2. **PSA-testen kan tilbydes den velinformerede, familiært disponerede mand > 45 år i god almentilstand med en forventet levetid >10-15 år (A).**

English summary

Currently, screening for PCa is one of the most controversial topics in the urological literature. Three large prospective RCTs published data on screening in 2009 resulting in conflicting positions and policy papers. A comparison of systematic and opportunistic screening suggest over-diagnosis and mortality reduction in the systematic screening group compared to a higher over-diagnosis with a marginal survival benefit, at best, in the opportunistic screening regimen.

A systematic review and meta-analysis from 2018 including five randomised controlled trials, enrolling 721.718 men found that PSA screening at best leads to a small reduction in disease-specific mortality over ten years but has not affect overall mortality.

1. **Neither systemic nor opportunistic screening of prostate cancer is recommended* (A).**
2. **The PSA test can be offered to the well-informed, family-disposed male >45 years of age - in good general condition with an expected life of > 10-15 years* (A).**

2. Introduktion

Prostatacancer manifesterer sig meget sjældent klinisk før 50-års-alderen, mens sygdommen fra obduktionsstudier vides at kunne påvises histologisk betydeligt tidligere. Omkring halvdelen af 60-årige og 75 % af 75-årige vil kunne diagnosticeres med typisk klinisk insignifikant sygdom. Som følge af anvendelse af blodprøvetesten PSA er den absolutte incidens på blot ti år fordoblet fra ca. 2.200 til knapt 4.500. Sygdommen er dermed blevet den hyppigste mandlige kræftform bortset fra basocellulært carcinom. Til trods for at incidensen de sidste par år har stabiliseret sig med endog et mindre fald i 2017 forventes incidensen alene på baggrund af den forestående demografiske ændring med en voldsom tilvækst af ældrepopulationen at øges. Selv ved uændret diagnostisk aktivitet, forventes prævalensen af prostatacancer således at fordobles frem til 2030 fra de nuværende lidt over 35.000 til ca. 60.000 tilfælde i 2030.

Prostatacancer udvikler sig yderst individuelt, og forløbet for den enkelte kan i det tidlige sygdomsstadie være helt uforudsigeligt. Af samme årsag er det afgørende, at den nydiagnosticerede patient risikovurderes mhp. prognose og behandlingsstrategi. Sidstnævnte fastlægges ved en multidisciplinær teamkonference (MDT). Da patienter diagnosticeret med tidlig minimal sygdom betragtes som potentielt klinisk insignifikante tilfælde, introduceres stadig flere til active surveillance. Herved forstås aktiv overvågning i form af et systematisk observationsprogram til individuel vurdering af et eventuelt senere behov for helbredende behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Med henvisning til introduktionen, er en af de største udfordringer ved prostatacancer sygdommens yderst forskellige potentiale, anvendelse af PSA testen og strategi for tidlig opsporing samt identifikation af behandlingskrævende patienter.

Til trods for en signifikant overlevelsesgevinst i et stort europæisk screeningsstudie (1, 2), understregede dette samtidigt det forhold, at gevinsten ved PSA screening pga. en uacceptabel stor overdiagnostik og deraf afledt overbehandling ikke står mål med de menneskelige omkostninger forbundet hermed.

Den meget betydeligt forbedrede relative 10-års overlevelse fra 54 til 75 pct. ved prostatacancer over en godt 10 årig periode frem til 2016 (3) er udtryk for den meget betydelige overdiagnostik som led i en ikke anbefalet opportunistisk PSA screening herhjemme (4,5).

Da anvendelse af blodprøvetesten PSA kan være så udslagsgivende for danske mænds sundhedstilstand, er det afgørende vigtigt med en national strategi for tidlig opsporing af prostatacancer, ligesom der med de forhåndenværende værktøj afstås fra screening.

Patientgruppe

Mænd > 45 år

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er praktiserende læger, hospitalslæger og sygeplejersker.

3. Grundlag

- 1. Systematisk og opportunistisk screening af prostatacancer anbefales ikke (A).**
- 2. PSA-testen kan tilbydes den velinformerede, familiært disponerede mand > 45 år i god almentilstand med en forventet levetid >10-15 år (A).**

Litteratur

Et Cochrane review fra 2013 (6), som siden er blevet opdateret (7) fandt at:

- Screening øger diagnosticering af prostatacancer (RR: 1,3; 95% CI: 1,02-1,65).
- Screening påviser flere lokaliserede tilfælde (RR: 1,79; 95% CI: 1,19-2,70) og færre tilfælde af avanceret prostatacancer (T3-4, N1, M1) (RR: 0,80, 95% CI: 0,73-0,87).
- I fem randomiserede kliniske undersøgelser (1, 2, 8, 9, 10-12) (>341.000 mænd), blev der ikke observeret nogen prostatacancerspecifik overlevelsesgevinst (RR: 1,00, 95% CI: 0,86-1,17).
- I fire af de randomiserede kliniske undersøgelser blev der heller ikke observeret en samlet overlevelsesgevinst (RR: 1,00, 95% CI: 0,96-1,03).

Herudover var screening forbundet med overdiagnostik og deraf afledt overbehandling med risiko for hyppigt forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger.

Familiært disponerede mænd ældre end 45 år er i øget risiko for at udvikle prostatacancer uanset om det er på fædrene eller mødrene side der er ophobning af prostatacancer (13).

Et aktuelt grade baseret systematisk review og metaanalyse (14) medinddragende i alt 721.718 mænd konkluderer samstemmende, at i bedste fald fører screening for prostatakræft til en lille reduktion i sygdomsspecifik dødelighed over 10 år, men har ikke indflydelse på den samlede dødelighed. Klinikere og patienter, der overvejer PSA-baseret screening, skal veje disse fordele mod de potentielle kort- og langvarige skader på screening, herunder komplikationer ved bioptering og efterfølgende behandling, samt risikoen for overdiagnose og overbehandling. Denne konklusion underbygges af et nyligt publiceret studie: The Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) (15). Dette tredje randomiserede PSA screeningsstudie er med over 400.000 deltagere det hidtil langt største af sin slags. I undersøgelsens interventionsgruppe blev mænd i alderen 50 til 69 år tilbudt en PSA-test og ved forhøjet PSA foretoges 10 systematisk prostatabiopsier. Som tidligere studier fandtes screeningen ineffektiv med risiko for mere skade end gavn.

Evidensgennemgang

I fem randomiserede kliniske undersøgelser (1, 2, 8, 9, 10-12) [1a] med over 341.000 mænd, blev der ikke observeret nogen prostatacancerspecifik overlevelsesevinst.

Patientværdier og – præferencer

Samstemmende har danske patienter i en ny dansk undersøgelse ikke uventet vist sig at være frustrerede over det dobbelte budskab om vigtigheden af tidlig diagnose og samtidig risikoen for overdiagnosticering (16). Det er meget vigtigt, at mænd der tilbydes en PSA test forudgående er velinformede om fordele og ulemper i forbindelse med undersøgelsen. Man kan i den forbindelse anvende den internetbaserede PSA-dialogpakke – ”PSA-test af asymptomatiske mænd” (17).

Rationale

Da fem randomiserede kliniske undersøgelser (1, 2, 8, 9, 10-12) med >341.000 mænd ikke fandt nogen prostatacancerspecifik overlevelsesevinst og man i fire heraf ej heller observerede en samlet overlevelsesevinst, anses det for rimeligt, med henvisning til den ledsagende overdiagnostik og deraf afledt overbehandling med risiko for hyppigt forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger, udelukkende at anbefale PSA-screening til familiært disponerede mænd over 45 år i god almentilstand og en forventet levetid på minimum 10-15 år.

Bemærkninger og overvejelser

Den internetbaserede PSA-dialogpakke – ”PSA-test af asymptomatiske mænd” (17) er vigtigt at delagtiggøre mænd i, hvis de møder frem og udbeder sig en PSA test.

4. Referencer

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
2. 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. *Lancet*. 2014;384:2027-35.
3. <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/CAR/CAR03/Sider/Tabel.aspx>
4. Borre M, Iversen P. Screening for prostate cancer--what does the evidence show? *Ugeskr Laeger*. 2007 May 14;169(20):1887-8.
5. http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/Kl._retningslinjer/2018/5%201%20%20PSA%2BScreening.pdf
6. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 1: CD004720.
7. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125-132.
10. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004;59(3):311-318.
11. Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-Year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol*. 2009;181(4):1615-1621.
12. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ*. 2011;342:d1539.
13. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390.
14. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
15. Martin RM, Donovan JL, Turner EL et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):883-895. doi: 10.1001/jama.2018.0154.
16. Kirkegaard P, Edwards A, Nielsen TLO, Ørntoft TF, Sørensen KD, Borre M, Bro F. Perceptions about screening for prostate cancer using genetic lifetime risk assessment: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2018 Feb 17;19(1):32. doi: 10.1186/s12875-018-0717-6
17. Bro F & Borre M, PSA-dialogpakken - PSA-test af asymptomatiske mænd, *Cancer i Praksis*, Region Midtjylland.
http://www.google.dk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwiT5c_eu_jbAhXNfFAKHdghBj8QFghAMAQ&url=http%3A%2F%2Fsvs.dk%2Fdown440143&usg=AOvVaw2xSe22b7f_Vz0MtD87bDb_
18. EAU Prostate Cancer Guidelines. 2019. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_108

5. Metode

Retningslinjen er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines - 2018 (18). Da man i Danmark grundlæggende er mere restriktive i forbindelse med anvendelse af PSA i screeningsøjemed, er de europæiske anbefalinger nøje overvejet i en dansk kontekst. EAU guidelines anbefalinger vedr. PSA testning er således adapteret med nationalt forbehold.

Litteratursøgning

Cochrane reviewet (7) og EAU's litteratursøgning (EAU Prostate Cancer Guidelines - 2019 (18)) har ligget til grund for anbefalingerne. Der er foretaget en supplerende og opdaterende søgning på PUBMED [*PSA screening, prostate cancer*].

Litteraturgennemgang

I forbindelse med det opdaterede Cochrane review i 2014 (7) blev 339 artikler identificeret ved den systematiske gennemgang. Ti studier undergik review mens fem blev diskuteret. Den foreliggende evidens for effekten af PSA screening stammer helt overvejende fra to af de randomiserede studier: det amerikanske "Prostate, lung, colorectal og ovarian (PLCO) Cancer screening trial" (8, 9) og den europæiske randomiserede undersøgelse af screening for prostatakræft (ERSPC) (1, 2). Tre mindre forsøg (10-12) bidrog af studiedesignmæssige årsager kun i lettere grad til den grundlæggende evidens. Litteraturgennemgangen og evidensgraderingen er adapteret fra det seneste store review på området (7) samt EAU Prostate Cancer Guidelines - 2019 (18).

Formulering af anbefalinger

Anbefalingens formulering er primært adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines - 2019 (18). Formuleringen har været forelagt og reviewet af medlemmerne i DAPROCA og afslutningsvist endeligt godkendt i plenum.

Interessentinvolvering

Der har ikke i denne version af retningslinjen været involvering af patienter. Udarbejdelse af retningslinjen lå forud for patientrepræsentation i DAPROCA.

Høring og godkendelse

DAPROCA's medlemmer har foretaget review og kommenteret retningslinjen, hvorefter den i plenum er gennemgået med henblik på endelig godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Den aktuelle "konservative" danske tilgang til tidlig opsporing af prostatacancer værner mod risikoen for netop en såvel menneskelig omkostning som en økonomisk merudgift. Dog vil der i fremtiden være et stort behov for biologiske prædiktive markører til præscreening af en relevant risikopopulation, da > 90 % af diagnoser i 2018

blev stillet på baggrund af opportunistisk PSA screening. Gruppen af mænd som henvises med henblik på en diagnostisk mpMR-skanning af prostata bør søges relevant indsnævret.

Behov for yderligere forskning

Der er stort behov for biologiske prædiktive markører til præscreening af en relevant risikopopulation, da > 90 % af diagnoser i 2018 blev stillet på baggrund af opportunistisk PSA screening. Området har stort forskningsmæssig fokus.

Bemærkninger og overvejelser

Da der er registreret store regionale variationer i incidensen af prostatacancer overvejes at lave kvalitetsindikatorer for tidlig opsporing. Det vil i den sammenhæng være nødvendigt, at kunne tilgå PSA-værdier via regionernes laboratorieregistre LABKA. Det er aktuelt ikke muligt i Region Midtjylland.

Forfattere

På vegne af DAPROCA:

- Michael Borre, Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urolog. Afdelingslæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Lise Bentzen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klaus Brasso, Urolog. Professor, overlæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Anne Juel Christensen, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Johanna Elversang. Patolog. Afdelingslæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Ole Graumann, Radiolog. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Steinbjørn Hansen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Helle Hvarness, Urolog. Overlæge, Lindrende behandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Henrik Jakobsen, Urolog. Overlæge, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Henriette Lindberg, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette Moe, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Henrik Møller, Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med., Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Marie Thue Pank, Urolog. Afdelingslæge, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Astrid Petersen. Patolog. Overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Peter Meidahl Petersen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Hans-Erik Wittendorff, Urolog. Overlæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Helle D Zacho, Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2019. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

På såvel nationalt, regionalt som afdelingsniveau i DAPROCAdata at følge incidensudviklingen med speciel fokus på patienternes alder, komorbiditet, familiære disposition og ikke mindst symptombillede på diagnostidspunktet. Det overvejes at lave en kvalitetsindikator for tidlig opsporing. Det vil i den sammenhæng være nødvendigt, at kunne tilgå PSA-værdier via regionernes laboratorieregistre LABKA. Det er aktuelt ikke muligt i Region Midtjylland.

Plan for audit og feedback

DAPROCAdata følger allerede incidensudviklingen med henblik på omfanget af opportunistisk screening og kommenterer herpå.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

I forbindelse med opdatering af det tidligere Cochrane-review (6) blev der i MEDLINE, EMBASE og Cochrane Central Register of Controlled Trials udført en litteratursøgning efter PSA screeningsforsøg fra 1. januar 2010 til 3. april 2013. Tilpasset hver database blev der søgt efter PSA screeningsstudier og undersøgelser offentliggjort på engelsk, herunder randomiserede kontrollerede forsøg med PSA screening for prostatacancer.

Søgeord inkluderede:

prostate-specific antigen, PSA, mass screening, screening, prostatic neoplasms, prostate cancer, clinical trial, random, and placebo

En yderligere søgning i EMBASE og MEDLINE fra 2005 til 4. april 2013 blev udført for undersøgelser, der modellerede forlængede *follow-up* eller *alternative screening strategies* baseret på resultaterne fra de to store randomiserede forsøg. De samme søgeord blev anvendt, men betingelserne *clinical trial, random* og *placebo* blev erstattet med *model, simulation, and computer simulation, medical decision, Markov model, decision analysis* og *population health*.

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2019-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancer-Search-Strategiesv2.pdf> Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning. Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries og er foretaget i perioden 1. april 2018 til 19. maj 2018.