



Active surveillance og Watchful waiting

Version 2.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

5. marts 2022 (DAPROCA)

Administrativ godkendelse

19. april 2022 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2023

INDEKSERING

Lav-risiko prostatacancer, active surveillance,
watchful waiting, ikke kurativ behandling,
observation

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Active Surveillance	2
Watchful waiting	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	5
Active Surveillance	5
Watchful waiting	6
4. Referencer	8
5. Metode	9
6. Monitorering	10
7. Bilag	11
8. Om denne kliniske retningslinje.....	12

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnummer, dato for faglig- og administrativgodkendelse samt revisionsdato.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Active Surveillance

1. **Patienter med lav eller intermediær risiko prostatacancer kan tilbydes initial monitorering i et active surveillance program (B)**

Watchful waiting

2. **Patienter med lokaliseret prostatacancer, der ikke er kandidater til kurativ terapi kan monitoreres i watchful waiting (WW) uden endokrin behandling (B)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter, hvor man på baggrund af kliniske oplysninger, alder og viden om mulige behandlingseffekter undlader umiddelbar behandling. Det vil typisk være lav- eller intermediær risikopatienter, der i 2020 udgjorde omkring 30% af alle patienter med nydiagnosticeret prostatacancer (1). Retningslinjen skelner mellem observation i forskellige scenarier, se nedenstående tabel.

	Active surveillance (AS)	Watchful waiting (WW)
Behandlings sigte	Kurativ behandling	Afventede / symptomatisk behandling
Opfølgning	Fastlagt skema	Individualiseret
Metode	DRE, PSA, re-biopsier, mpMRI	PSA, klinik
Forventet restlevetid	➤ 10 - 15 år	< 10 år, individuel vurdering
Primært formål	at udsætte tiden til eller helt undgå kurativ behandling hos patienter med lavrisiko prostatacancer, for at undgå behandlingsrelateret morbiditet og mortalitet.	afventende strategi med henblik på sen endokrin behandling, for at udsætte behandlingen og dermed bivirkninger til denne
Patientgrupper	Overvejende lav og intermediær risiko patienter	Alle, hvor sandsynligheden for effekt af kurativ behandling er lille, vurderet ud fra alder, tumorbyrde og ko-morbiditet.

Active surveillance (AS), hvor målet er at udsætte tiden til eller helt undgå kurativ behandling hos patienter med formodet lavrisiko prostatacancer, for at undgå behandlingsrelateret morbiditet og mortalitet.

Watchful waiting (WW), hvor målet er en afventende strategi med henblik på sen endokrin behandling, for at udsætte behandlingen og dermed bivirkninger til denne, til det viser sig at være nødvendigt.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål med retningslinjen er at øge opmærksomheden omkring muligheden for AS hos patienter med lav- eller intermediær risiko sygdom med henblik på at reducere risikoen for overbehandling med deraf følgende risici og komplikationer. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines (2).

Patientgruppe

Patienter med nydiagnosticeret enten lav – eller intermediær risiko prostatacancer, det vil sige henholdsvis cT1-cT2a, PSA < 10 og GS < 7 eller en af følgende cT2b, GS 7(3+4), PSA 10-20.

For patienter i AS skal derud over gælde, at de vil være kandidater til kurativ behandling ved progression, det vil sige typisk med lav ko-morbiditet og forventet restlevetid på > 10 år. Kriterierne for indgang i AS-programmer varierer i forskellige studier og er ikke endeligt defineret. Patienter med stor tumorbyrde, det vil sige mere end 3 positive biopsier, udbredt cancer i den enkelte biopsi, PSA > 10 ng/ml er ikke umiddelbart kandidater, idet der dog skal tages højde for alder, ko-morbiditet og patientpræferencer (3-7). Patienter, der tilbydes AS bør være velinformerede om risici ved henholdsvis fortsat observation og kurativ behandling. Patienter i WW vil typisk være ældre, hvor man primært ønsker at udsætte endokrin behandling med henblik på at reducere de behandlingsmæssige bivirkninger.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor målgruppen er klinisk arbejdende urologer, onkologer, samt andre, der måtte være involveret i behandlingen af disse patienter.

3. Grundlag

Active Surveillance

1. Patienter med lav eller intermediær risiko prostatacancer kan tilbydes initial monitorering i et active surveillance program (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlag for ovenstående anbefaling er gennemgået nedenfor.

Anbefalingen af AS hos patienter med lav- og intermediær risiko prostatacancer er baseret på et pragmatisk anlagt randomiseret studie, evidens niveau 1b, samt flere kliniske serier med mere stringente kriterier for opfølgning, evidens niveau 2b og et systematisk review, evidens niveau 2a.

PROTECT studiet repræsenterer det eneste hidtidige forsøg, der sammenligner de forskellige behandlingsmodaliteter; men den ikke kurativt behandlede arm er ikke monitoreret så intenst, som man vil forvente i et regelret AS program. AS med mere stringente kriterier for progression og dermed ændret behandlingsstrategi har i kliniske serier demonstreret cancerspecifik overlevelse og risiko for progression hos patienter med lav- og intermediær- risiko patienter, der er sammenlignelige med PROTECT.

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2021 (2).

Et randomiseret studie, PROTECT (3) [1b] har undersøgt effekten af hhv. umiddelbar kurativ behandling, kirurgi eller strålebehandling sammenlignet med observation baseret på PSA målinger primært. Studiet inkluderede i alt 1643 mænd i alderen 50-69 år, alle med PSA < 20 ng/ml, hovedparten (76-78%) med GS 6. Studiet viste, at der ikke var forskel på den cancerspecifikke mortalitet efter 10 år. Cancerspecifik 10 års overlevelse var uafhængigt af behandlingsarm 98,8-99,6%. Der var en øget risiko for progression og udvikling af metastaser hos patienter, der blev fulgt uden umiddelbar kurativ behandling, Efter 10 år var 50% i AS armen uden aktiv behandling. Opfølgning udelukkende baseret på PSA målinger, hvor en stigning på 50% eller mere udløste reevaluering.

2 større enkelt center studier med henholdsvis 993 mænd (4) [2b] med lav- eller intermediær risiko sygdom, 980 mænd (6) og et populationsbaseret studie med 936 mænd med lav- og intermediær risiko prostatacancer (7) har samstemmende vist, at risiko for prostatacancer død og progression til metastatisk sygdom er lav hos patienter på AS, specielt patienter med Gleason score (GS) 6. Det skal bemærkes, at opfølgningen i disse studier varierer; men samlet bekræftes effekten af AS i et systematisk review (5) [2a]. Cancer specifik overlevelse i det danske populationsbaserede studie var 99,6 efter 10 år (7). Median tid til metastaser opgives som hhv. 7,3 og 6,3 år, metastasefri overlevelse efter 10 år angives som 95% (4, 6). Det skal understreges, at patienter med stor tumorbyrde vurderet ud fra cancer involvering i de enkelte biopsier, det samlede antal positive biopsier, samt overvægt af Gleason grad 4, det vil sige samlet GS 7 (4+3) kun sjældent er inkluderet i større antal i AS kohorter og anvendelse af AS i denne patient kategori skal overvejes omhyggeligt, idet progressionsrisikoen er højere (4, 7).

Ændret observation f.eks. med anvendelse af MR skanning og andre biomarkører har været diskuteret, men vil næppe kunne forbedre den cancer specifikke overlevelse væsentligt. Rutinemæssig anvendelse af MR-skanning før første re-biopsier af patienter i AS programmer tilrådes med mindre patienten allerede er MR skannet i forbindelse med den primære vurdering (2).

Patientværdier og – præferencer

På individ niveau er beslutning om behandlingsvalg ved lav og intermediær risiko prostatacancer vanskelig, og patient præferencer herunder en konkret afvejning af forhold mellem risiko for senere udvikling af betydende sygdom sammenholdt med den umiddelbare risiko for behandlingsrelaterede bivirkninger væsentlig. Flere kliniske serier har vist, at en fraktion af patienter, der initierer AS senere skifter behandlingsstrategi uden der er påvist progression.

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guidelines 2021 (2).

Bemærkninger og overvejelser

AS bør udelukkende varetages af afdelinger, der samtidig varetager kurativ behandling. En videreudvikling af konceptet med inddragelse af yderligere enten markører og/eller billeddannende modaliteter må forventes at kunne bedre såvel patient selektion som sikkerhed i AS. Der henvises i øvrigt til afsnit 7.

Watchful waiting

2. Patienter med lokaliseret prostatacancer, der ikke er kandidater til kurativ terapi kan monitoreres i watchful waiting (WW) uden endokrin behandling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til EAU guidelines 2021, afsnit 6 (2).

Anbefalingen af WW hos patienter med lav- og intermediær risiko patienter er baseret på to randomiserede kliniske studier, evidens niveau 1b, samt flere kliniske serier med langtidsopfølgning, evidens niveau 2b.

To randomiserede studier har sammenlignet umiddelbar radikal kirurgi med observation hos patienter med lav- og intermediær risiko prostatacancer. Begge studier viser samstemmende, at behandlingseffekten var begrænset specielt hos patienter med GS 6 og alder over 65 år (8, 9) [1b]. I det skandinaviske studie (8) fandtes en overlevelsesgevinst, nedsat risiko for udvikling af metastaser og lokal progression, mens det analoge amerikanske studie (9) ikke kunne påvise en lignende gevinst, fraset blandt patienter med PSA > 10 ng/ml og/eller høj-risiko sygdom. Der fandtes en signifikant reduktion i risiko for udvikling af metastatisk sygdom i alle grupper. En væsentlig forskel mellem studierne er rekrutteringsgrundlaget, idet det amerikanske studie har en betydeligt højere andel af screenings detekteret sygdom pga. historiske forskelle. ProtecT studiet, der sammenlignede umiddelbar kurativ behandling –enten kirurgi eller strålebehandling med

observation og behandling ved progression, fandt ingen forskel i cancerspecifik overlevelse efter 15 år, men en nedsat risiko for lokal progression og metastatisk sygdom blandt kurativt behandlede (3).

En række studier med langtidsopfølgning har vist, at risikoen for prostatacancer død eller udvikling af symptomatisk sygdom er lav hos patienter med lille tumorbyrde (10-14) [2b]. Den cancerspecifikke overlevelser i observation afhænger af klinisk stadie, histologi og base-line biokemi, og observation vil hos langt hovedparten af specielt ældre patienter med højtdifferentierede cancer og lille tumorbyrde være en sikker behandling idet anden mortalitet er langt hyppigere forekommende, og gevinsten ved iværksættelse af endokrin behandling vil ikke altid stå i et rimeligt forhold til effekten i form af udsættelse af progression (15-17).

Patientværdier og – præferencer

På individ niveau er beslutning om at undlade behandling af prostatacancer vanskelig, og patient præferencer herunder en konkret afvejning af forhold mellem risiko for udvikling af betydende sygdom sammenholdt med den umiddelbare risiko for behandlingsrelaterede bivirkninger væsentlig. Flere undersøgelser viser samstemmende, at ældre patienter med beskedne tumorbyrde kan behandles konservativt og dermed undgå at blive udsat for bivirkninger til endokrin behandling.

Rationale

Patienter – specielt ældre med lav tumorbyrde og ko-morbiditet – har lille risiko for udvikling af betydende prostatacancer, konkurrerende morbiditet og mortalitet kan hos mange overskygge den eventuelle gevinst ved endokrin behandling. Overvågning af patienter i WW bør foregå i urologiske afdelinger med mulighed for intervention uden patienterne skal genhenvises, overvågningen skal individualiseres afhængigt af patientkarakteristika.

Bemærkninger og overvejelser

WW bør være diskuteret indgående med patienten inden iværksættelse, og det skal være klart, at en afventende strategi hos de fleste vil betyde, at man fraskriver sig senere mulighed for kurativ intervention. WW skal individualiseres og løbende tilpasses eventuel udvikling i anden morbiditet. WW kræver løbende monitorering med henblik på iværksættelse af sen endokrin behandling ved progression.

4. Referencer

1. DAPROCA. Årsrapport 2020. 2021.
2. EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2021.
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
4. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
5. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Roder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
6. Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D, Zhang L, Ghanem G, Loblaw A, et al. Metastatic Prostate Cancer in Men Initially Treated with Active Surveillance. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1409-14.
7. Thomsen FB, Jakobsen H, Langkilde NC, Borre M, Jakobsen EB, Frey A, et al. Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: Nationwide Observational Study. *J Urol*. 2019;201(3):520-7.
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
9. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012(45):184-90.
10. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *European urology*. 2007;52(4):1028-35.
11. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1994;330(4):242-8.
12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet (London, England)*. 1989;1(8642):799-803.
13. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
14. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*. 2000;56(3):442-7.
15. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2015;25(3):232-7.
16. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319-29.
17. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology*. 2013;63(1):88-96.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2021, afsnit 2: Methods (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2>) og 6: Treatment. (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_1)

Litteraturgennemgang

Anbefalingerne er graderet på baggrund af "The Oxford 2009 Levels of Evidens" som anført i http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf.

Formulering af anbefalinger

DaProCa lægger sine retningslinier op ad EAU guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Udarbejdelsen er foregået i DaProCa uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinjerne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ovenstående retningslinje vurderes ikke at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Der er et fortsat behov for udvikling af metoder til prædiktation af risiko for progression, samt integrering af f.eks. billeddiagnostiske modaliteter og biomarkører henblik på at optimere selektionen til WW og optimere tidspunktet for iværksættelse af endokrin behandling.

Forfattere

På vegne af DaProCa 2021

- Urolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge Anja Morratz Laursen, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2020. 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

Der er i DAPROCA databasen indført indikatorer med henblik på monitorering af AS, der er ingen indikatorer for WW.

Plan for audit og feedback

Retningslinien revideres løbende i DAPROCA regi.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2020, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)) og 6.3 ([EAU guidelines Behandling](#)).

8. 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/>

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