

# Screening for prostatacancer – hvad siger evidensen?

Overlæge Michael Borre & overlæge Peter Iversen

Århus Universitetshospital, Skejby,  
Urinvejskirurgisk Afdeling K, og  
Rigshospitalet, Urologisk Afdeling D

Formålet med screening for cancer er at nedbringe dødeligheden af den pågældende cancer og samtidig bedre livskvaliteten hos ramte personer. I mange vestlige lande, og nu også i Danmark, er prostatacancer (PC) den mest almindelige maligne sygdom hos mænd (undtaget hudcancer). Morbiditeten og mortaliteten er betydelig. PC har en lang præklinisk fase, der muliggør screening mhp. tidlig detektion i kurabelt stadie. Anvendte diagnostiske undersøgelser omfatter serumkoncentrationen af prostata-specifikt antigen (PSA), rektaleksploration (DRE) og transrektal ultralydskanning (TRUS) med ultralydvejledte biopsier.

Screening for PC er dog problematisk. De nævnte undersøgelser er ikke perfekte, hvilket resulterer i både falsk positive og falsk negative undersøgelsesresultater. Vigtigst er en meget høj prævalens af små intraprostatisk og langsomt (ofte over flere decennier) voksende tumorer, der aldrig når at forårsage morbiditet endsige mortalitet. Dette forhold danner baggrund for en bekymrende risiko for overdiagnostik og overbehandling, hvorved forstås diagnostik og behandling af tumorer, der aldrig ville påvirke personens livslængde og/eller livskvalitet [1]. At en øget diagnostisk aktivitet kan føre til en endog meget betydelig stigning i incidens er tydeligst illustreret i USA, hvor usystematisk PSA-baseret screening har været anvendt efter godkendelsen af PSA til diagnostisk brug i slutningen af 1980'erne. I Norden varierer PC-incidensen betydeligt landene imellem afhængigt af den nationale entusiasme for tidlig diagnose, mens der kun eksisterer minimale forskelle på den standardiserede mortalitet af PC [2].

Siden publikationen af den første danske PC-betænkning i 1999 har man i de nationale rekommandationer talt klart og entydigt imod en systematisk massescreening af PC. Til gengæld har man hos patienter med symptomer, som kan være forårsaget af PC, klart anbefalet undersøgelse med såvel PSA som rektaleksploration. Ved forhøjet PSA (> 4,0 ng/ml) eller suspekt palpationsfund rekommanderes der yderligere udredning med TRUS med mulighed for prostatabiopsier. I den reviderede og gældende udgave af PC-betænkningen fra 2005 er disse rekommandationer opretholdt, idet årlig PSA-måling nu tilrådes hos mænd med mindst to førsteledsslægtninge

med PC som konsekvens af den massivt forøgede risiko hos sådanne familiært disponerede personer [3].

## Cochrane-metaanalyse

I Cochrane Library er der i år blevet publiceret en metaanalyse af effekten af screening for PC [4]. Formålet med Cochrane-analysen var at give en systematisk gennemgang af den eksisterende evidens fra randomiserede kontrollerede undersøgelser af screeningseffekt på dødeligheden af PC og procedurens effekt på livskvalitet.

Randomiserede og kontrollerede undersøgelser omhandlende screening versus ingen screening for PC indgik i metaanalysen. I alt 99 artikler blev bedømt som værende potentielt relevante og blev herefter alle gennemgået med et *review* af den komplette tekst. Blandt disse udvalgte de undersøgelser, som endeligt opfyldte inklusionskriterierne med vægt på følgende nøglekriterier: randomisering, allokering iht. »Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Investigations«, blinding af deltagere og effektmål, komplethed af opfølgning og udførelse af *intention to screen*-analyser. Undersøgelserne blev herved kategoriseret som havende lav, moderat eller høj bias. Herefter fandt en yderligere bedømmelse sted med vægt på karakteristik af forsøgsdeltagerne, type af intervention og de rapporterede slutpoint. Endeligt fandtes blot to ud af 99 potentielle studier at leve op til metaundersøgelsens krav [5-9].

## Quebec Studiet

Quebec Studiet [5-7] blev påbegyndt i 1988 i Quebec by. I alt 46.193 mænd (alder 45-80 år) blev randomiseret 2:1 til fordel for screening for PC og blev stratificeret med hensyn til alder og levested. Den første screeningsrunde indbefattede PSA test og DRE. Ved suspekt palpationsfund eller PSA > 3,0 ng/ml suppleredes med TRUS og biopsier. Dog gennemgik de første 1.002 mænd samtlige tre undersøgelser. Efterfølgende screening bestod udelukkende af en PSA-test med supplerende TRUS og biopsier ved PSA > 3,0 ng/ml eller en stigning på over 20% siden sidste måling. Studiet er analyseret efter 11 års opfølgning med prostatacancerspecifik mortalitet som primært effektmål. Oplysninger om årsagsspecifik død stammede fra the Death Registry i Quebec. Af de 31.133 mænd, som blev randomiseret og inviteret til screening, fandt proceduren imidlertid kun sted hos 7.348, mens de øvrige inviterede takkede nej til tilbudet om screening. Af de 15.353, som blev randomiseret til kontrolgruppen, fik 1.122 alligevel udført screeningsundersøgelse. Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt yderligere screening af kontrolgruppen fandt

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sted andetsteds, eller om deltagere i øvrigt trådte ud af undersøgelsen. De indhentede data blev ikke analyseret efter *intention to screen*-forskrifterne, og ved sammenligning mellem dem, der faktisk fik og dem, der faktisk ikke fik udført screening (fra begge randomiserede grupper), kunne forfatterne bag Quebec-studiet rapportere om en relativ risiko for PC-død i screeningsgruppen på 0,39 (95% konfidensinterval (KI): 0,19-0,65). På grundlag af oplysninger i de publicerede artikler fra studiet har det været muligt i Cochrane-analysen at beregne den relative risiko baseret på *intention to screen*. Ved denne mere korrekte metode findes en relativ risiko for PC-død i gruppen randomiseret til screening på 1,01 (95% KI: 0,76-1,33).

### Norrköping Studiet

Norrköping Studiet [8, 9] blev påbegyndt i 1987 og rekrutterede 50-69-årige deltagere fra Norrköping. Hver sjette (kvasi-randomisering) af de i alt 9.026 mænd blev randomiseret til PC-screening. Deltagerne blev skriftligt indbudt til screening med tre års mellemrum, mens kontrolpopulationen ikke fik dette bud. De to første screeningsrunder (i 1987 og i 1990) bestod udelukkende af DRE, mens de følgende screeningsrunder (1993 og 1997) tillige omfattede PSA-måling. Ved suspekt palpationsfund eller PSA > 4,0 ng/ml suppleredes med TRUS og biopsier. PC-mortaliteten, kliniske stadium ved diagnosen og behandlingsvalg blev rapporteret. Blandt de 1.494 mænd, der var randomiseret til screening, gennemgik 1.161 første runde af proceduren. Screeningsdeltagelsen var i samtlige runder på ca. 75%. Der foreligger en komplet redegørelse for mortalitetsdata, som er analyseret efter *intention to screen*-forskrifterne. Det er uklart, om dødsårsagen blev bestemt uden kendskab til randomiseringsgruppe. I Cochrane-analysen kan en relativ risiko for PC-død beregnes (15 år efter start af studiet) til 1,04 (95% KI: 0,64-1,68).

### Cochrane-analysens konklusion

En samlet analyse af de to studier resulterer i en relativ risiko på 1,01 (95% KI: 0,80-1,29) for PC-død, altså ingen påviselig reduktion i risiko for PC-mortalitet. Imidlertid er de to ovennævnte studier behæftet med betydelige metodologiske svagheder, og Cochrane-forfatterne konkluderer, at de eksisterende få og usikre data hverken kan af- eller bekræfte en gunstig effekt af screening for PC. Samtidig understreges manglen på valide data om screenings indflydelse på livskvalitet og økonomiske forhold. Metaanalysens forfattere understreger behovet for flere relevante studier.

Resultaterne af to igangværende randomiserede screeningsstudier afventes med spænding: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) blev påbegyndt i 1991 i en række europæiske lande, og mere end 180.000 mænd er blevet screenet med rektaleksploration, PSA og TRUS. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PCLO) cancer-screeningsstudiet har siden 1993 allokeret 37.000

mænd til screening for PC med rektaleksploration og PSA med 37.000 mænd som ikkescreenet kontrolgruppe. Der er håb om, at resultaterne af disse to store studier vil kunne klarlægge, om screening kan reducere PC-mortaliteten.

### Diskussion

Cochrane-analysen fandt blot to relevante randomiserede undersøgelser, som opfyldte kvalitetskravene. Da begge undersøgelser fandtes at have betydelige metodologiske svagheder har man i (meta)analysen naturligt måttet konkludere, at der i dag ikke findes evidens hverken for eller imod screening af PC. Herudover skal det pointeres, at man i ingen af studierne har beskæftiget sig med screenings betydning for livskvalitet og økonomi. Denne helt utilstrækkelige evidens sammenholdt med risikoen for morbiditet i forbindelse med gældende behandlingstilbud af PC berettiger således ikke den tidlige sygdomsopsporing ved systematisk screening. Som konsekvens heraf bør de danske rekommandationer fastholdes [3, 10]: Asymptomatiske mænd uden familiær disposition for PC bør ikke screenes for PC.

En usystematisk anvendelse af PSA-screening foregår allerede og må forudses at tiltage blandt andet på grund af medieomtale og pres fra patientgrupper. Asymptomatiske mænd, som ønsker PSA-måling, bør derfor grundigt informeres om mulige konsekvenser af resultatet.

Korrespondance: Michael Borre, Urinvejskirurgisk Afdeling K, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: borre@dadlnet.dk

Antaget: 21. november 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Brodersen J, Lunde IM. Konsekvenser af usikkerheder og overdiagnosticering ved screening. Ugeskr Læger 2002;164:181-6.
2. Tretli S, Engeland A, Haldorsen T et al. Prostate cancer - Look to Denmark? J Natl Can Inst 1996;88:128.
3. Prostatacancerbetænkning 2005. Dansk Urologisk Selskab. www.urologi.dk /sept 2005.
4. Illic D, O'Connor D, Green S et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub2.
5. 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;59:311-8.
6. Labrie F, Candas B, Dupont A et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 1999;38:83-91.
7. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Screening and treatment of localized prostate cancer decreases mortality: First analysis of the first prospective and randomized study on prostate cancer screening. The Aging Male 1999;2:33-43.
8. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol 2004;46:717-24.
9. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E et al. Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. Acta Oncologica 1992;31:815-21.
10. Brasso K, Iversen P. Prostatacancer screening. Ugeskr Læger 2000;162:155-7.