

Prostatacancer i Danmark 1943-2002

Afdelingslæge Klaus Brasso, bach.med. Inga Jona Ingimarsdottir, statistiker Lars Thomassen, seniorforsker Søren Friis & overlæge Peter Iversen

Rigshospitalet, Urologisk Afdeling D, og Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

Resume

Introduktion: Incidensen af prostatacancer (PC) er stigende. Tidligere opgørelser over udviklingen i Danmark har ikke kunnet påvise, at dette skyldes ændret diagnostisk aktivitet. I denne undersøgelse gennemgås udviklingen i incidens og mortalitet af PC i perioden 1943-2002 med fokus på de seneste ti år.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en registerbaseret undersøgelse.

Resultater: Den aldersstandardiserede (World Standard Population) incidensrate af PC i Danmark er steget fra 11,4/100.000 i perioden 1943-1947 til 38,2/100.000 i perioden 1998-2002. Den tilsvarende mortalitetsrate er steget fra 13,5/100.000 i 1953 til 19,1/100.000 i perioden 1993-1997. Fra 1943 til 1992 var der ikke tegn på, at ændrede diagnostiske procedurer kunne forklare den stigende incidens. Fra 1993 og frem ses en acceleration i incidensen af PC. I samme periode er der i aldersfordeling og klinisk stadie hos de yngste patienter tegn på, at der er tale om en screeningsinduceret øgning af antallet af nyanmeldte PC-tilfælde.

Diskussion: I overensstemmelse med internationale undersøgelser fandt vi en stigende PC-incidens. I de seneste ti år har der været tegn på, at stigningen skyldes en øget diagnostisk aktivitet, formentlig primært som en usystematisk prostataspecifik antigen-baseret »gråzone«-screening. Denne udvikling er sket til trods for rekommandationerne om screening for PC og vil betyde et øget behov for udredning, behandling og kontrol af det stigende antal, specielt yngre, patienter med PC.

Prostatacancer (PC) er en hyppigt forekommende kræftform blandt specielt ældre mænd, og PC er i visse lande den hyppigst forekommende cancer blandt mænd. Incidensen af PC udviser store internationale udsving med de højeste incidensrater i USA og Nord- og Vesteuropa, mens incidensen i Asien er lav [1]. Flere undersøgelser har vist, at incidensen af PC er stigende i en lang række lande [1]. En del af denne stigning kan tilskrives en øget diagnostisk aktivitet, herunder screening baseret på måling af prostataspecifikt antigen (PSA); men flere resultater peger også på, at der herudover er en reel incidensstigning, der ikke kan forklares ud fra ændrede diagnostiske procedurer. Formålet med nærværende artikel er at gennemgå udviklingen i incidens og mortalitet af PC i Danmark over en 60-årig periode med særligt fokus på ændringerne i den seneste tiårsperiode, hvor kurativ behandling har været tilbudt, og PSA-baseret diagnostik formentlig har været anvendt i stigende omfang.

Materiale og metoder

Cancerregisteret (CR) har siden 1943 modtaget indberetninger om nydiagnosticerede kræfttilfælde fra kliniske afdelinger og patologiske institutter. Registeret er landsdækkende og anses for at være næsten komplet [2]. I CR blev nyanmeldte kræfttilfælde i perioden 1943-1977 kodet på basis af en modificeret udgave af International Classification of Diseases (ICD)-7; fra 1978 anvendes International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O) [2] med samtidig konvertering af koderne til ICD-7.

Opgørelsen er baseret på et udtræk fra CR fra perioden 1943-2002. På grund af manglende samkørsel med Dødsårsagsregisteret anvendes de foreløbige tal fra Cancerregisteret for årene 2000-2002. Data om PC-tilfælde baseret alene på oplysninger fra dødsattester er derfor ikke inkluderet for tre af årene i den sidst opgjorte femårsperiode. Antallet af nydiagnosticerede tilfælde i den seneste femårsperiode er således underestimeret ifølge Sundhedsstyrelsens estimater med ca. 40 tilfælde pr. år [3]. Foruden information om diagnosetidspunkt og alder ved diagnose, indeholder Cancerregisteret oplysninger om klinisk udbredelse, klassificeret som lokaliseret, regionalt avanceret, metastatisk eller uoplyst på diagnosetidspunktet.

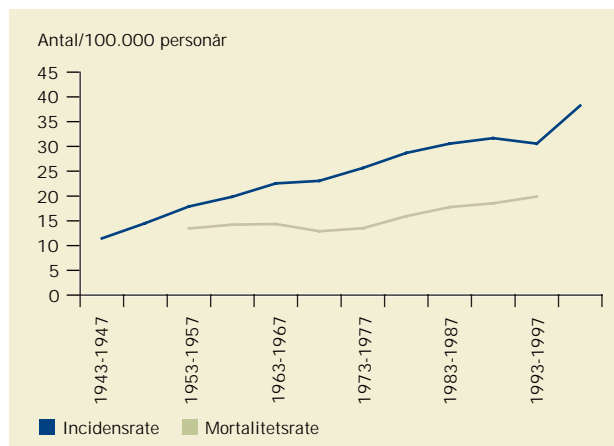
Mortalitetsrater er beregnet på baggrund af oplysninger fra Dødsårsagsregisteret. Dette register blev oprettet i 1943, men på grund af de anvendte klassifikationer kan PC som dødsårsag først opgøres fra 1953. Da de årsagsspecifikke mortalitetsdata på opgørelsestidspunktet ikke var tilgængelige for årene 2001-2002, er mortalitetsraten for perioden 1998-2002 ikke udregnet. Aldersstandardiserede incidens- og mortalitetsrater er beregnet på baggrund af World Standard Population og opgjort for femårsperioder. Aldersspecifikke incidensrater er inddelt i femårsaldersgrupper efter det 50. år, og udviklingen er endvidere stratificeret efter alder ved diagnose og opgjort for personer henholdsvis < 70 år og ≥ 70 år. Oplysninger om befolkningsstørrelsen er indhentet fra Danmarks Statistik.

Ændringer i incidens- og mortalitetsrater er testet ved brug af lineær regression, og ændringer i de kliniske stadier er vurderet med χ^2 -test for trend [4]. p-værdier $< 0,05$ er anset for at være signifikante.

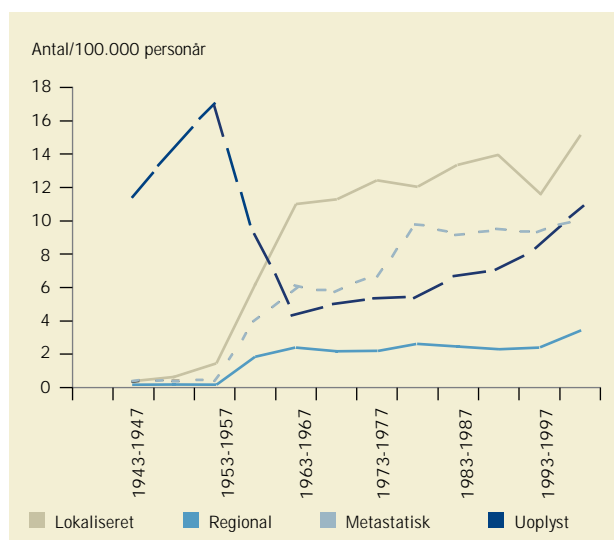
Resultater

I perioden 1943-2002 blev der i alt anmeldt 60.654 tilfælde af PC til CR, stigende fra 1.310 anmeldte tilfælde i den første femårsperiode til 9.242 tilfælde i perioden 1998-2002. Udviklingen i aldersstandardiserede incidens- og mortalitetsrater ses i **Figur 1**. I observationsperioden steg PC-incidensen fra 11,4/100.000 i 1943-1947 til 38,2/100.000 i perioden 1998-2002, $r^2 = 0,97$, $p < 0,05$. Mortalitetsraten steg fra 13,5/100.000 i begyndelsen af 1950'erne til 19,1/100.000 i 1993-1997, $r^2 = 0,84$,

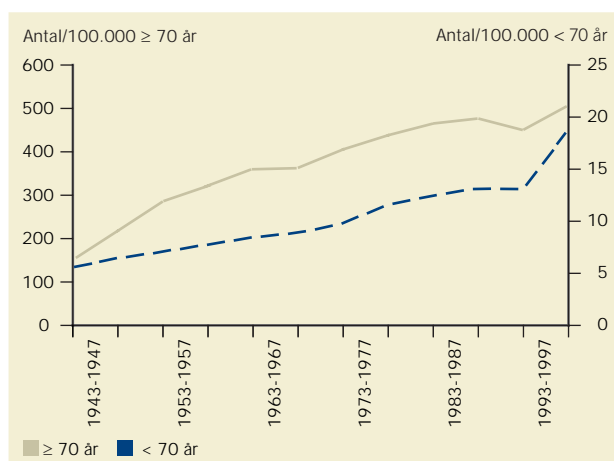
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Aldersstandardiseret (World Standard Population) prostatacancerincidens- og mortalitetsrate.



Figur 2. Udvikling i prostatacancerincidens efter stadie i perioden 1943-2002 (aldersstandardiseret, World Standard Population).



Figur 3. Udvikling i aldersspecifik prostatacancerincidens for hhv. < 70-årige og ≥ 70-årige (aldersstandardiseret, World Standard Population).

$p < 0,05$. Der har i perioden været en signifikant tendens til stigende gennemsnitsalder ved diagnose fra 70,2 år i perioden 1943-1947 til 74,2 år i perioden 1993-1997, $p < 0,05$, men i den sidst opgjorte femårsperiode, 1998-2002, var gennemsnitsalderen ved diagnose faldet til 73 år.

For alle femårsaldersklasser var der en signifikant stigende PC-incidens over tid, men med en tendens til en lavere stigningstakt i de ældste aldersgrupper i de senest opgjorte femårsperioder.

Udviklingen i aldersstandardiseret incidens stratificeret i henhold til anmeldt stadie i perioden 1943-2002 ses i **Figur 2**. Af figuren fremgår det, at den indrapporterede information om PC-udbredelsen i begyndelsen af observationsperioden var meget mangelfuld, idet hovedparten af patienterne blev anmeldt uden oplysning om stadie. For alle stadier ses fra femårsperioden 1963-1967 en signifikant stigende incidens, $p < 0,05$. Siden femårsperioden 1963-1967 har den procentuelle andel af patienter anmeldt med klinisk lokaliseret PC været signifikant faldende, og samtidig har der været en signifikant stigning i andelen af patienter uden oplysning om stadie, $p < 0,05$.

Da der har været speciel fokus på yngre patienter som mulige kandidater til kurativt intenderet terapi [5], er udviklingen i aldersspecifik incidens for personer under 70 år af særlig interesse. **Figur 3** viser udviklingen i aldersspecifik incidens for henholdsvis patienter < 70 og ≥ 70 år. Figuren viser, at der er en betydelig stigning i incidensen af PC blandt patienter < 70 år. **Tablet 1** viser antallet af nyanmeldte PC-tilfælde i de seneste to femårsperioder efter klinisk stadie på diagnose-tidspunktet. Tabellen viser, at den øgede forekomst af PC hos patienter < 70 år overvejende skyldes et stigende antal patienter med klinisk lokaliseret PC.

Diskussion

Udenlandske undersøgelser viser samstemmende, at PC-incidensen er stigende, og at dele af stigningen kan forklares ud fra en øget diagnostisk aktivitet i form af stigende antal transuretrale indgreb [6] og PSA-baseret screening [7]. Således steg den aldersstandardiserede incidensrate i USA med mere end 38% over en syvårig periode i forbindelse med en sådan øget aktivitet [8]. Efterfølgende er der rapporteret om faldende incidens dels som konsekvens af en forudgående screeningsinduceret diagnosticering af prævalent, men endnu ikke klinisk PC i de første screeningsrunder, dels som følge af en vigende interesse for screening [9].

Et screeningsprogram, der opfylder målet og kan detektere PC i en tidligere og dermed potentielt kurabel fase, vil ud over at medføre en incidensstigning resultere i, at flere yngre patienter vil blive diagnosticeret med tidlige stadier af PC. Hvor PC-screening har været anbefalet og anvendt, er der da også rapporteret om faldende alder ved diagnose, stigning i andelen af patienter med lokaliseret PC og tendens til gunstigere histologisk gradering [10].

De danske rekommandationer vedrørende PC-screening

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Antal og procentuel fordeling af nyanmeldte prostatacancertilfælde i henholdsvis perioden 1993-1997 og 1998-2002 fordelt efter stadie ved diagnose, lokaliseret, regionalt avanceret, metastatisk og uoplyst.

	Stadie				I alt
	lokaliseret n (%)	regional n (%)	metastatisk n (%)	uoplyst n (%)	
1993-1997					
Alder, år					
< 70.	729 (35)	167 (8)	664 (32)	520 (25)	2.080
≥ 70.	2.022 (38)	317 (6)	1.491 (28)	1.508 (28)	5.338
1998-2002					
Alder, år					
< 70.	1.400 (44)	334 (10)	747 (23)	700 (22)	3.181
≥ 70.	2.026 (33)	362 (6)	1.700 (28)	1.973 (33)	6.061

har i hele studieperioden været uændrede, idet PSA-baseret screening frarådes. Denne anbefaling står i et delvist modsætningsforhold til indførelsen af kurativt intenderet behandling, hvor en logisk konsekvens må forventes at være øget fokus på tidlig diagnostik.

PC-incidensen i Danmark er godt tredoblet i perioden 1943-2002. I en tidligere undersøgelse af incidensudviklingen i perioden 1943-1992 fandt man ikke nogen ændringer i aldersfordeling, klinisk stadie eller anvendelse af transuretral kirurgi, der kunne indikere, at den stigende PC-incidens primært skyldtes øget diagnostisk aktivitet [11].

Betrager man imidlertid udviklingen inden for det seneste årti, findes der et fald i alder ved diagnose. Dette fald er formentligt reelt, idet det beskudne antal tilfælde fra dødsattester alene, som mangler i nærværende opgørelse, næppe vil ændre alderssammensætningen væsentligt, om end disse patienter typisk er ældre end gennemsnitspatienten. Samtidig viser udviklingen i de seneste ti år en kraftig stigning i antallet af nyanmeldte tilfælde af lokaliseret PC hos patienter under 70 år (Tabel 1), mens antallet af patienter med regional spredning, metastatisk PC eller uoplyst stadie i samme aldersgruppe kun stiger lidt. Disse fund kunne tyde på, at der trods anbefalinger om det modsatte og i overensstemmelse med fornemmelsen på de afdelinger, hvor man varetager kurativt intenderet behandling, foregår en vis »gråzone«-screening. Denne antagelse understøttes af det forhold, at rutinemæssig måling af PSA indgår i rutineundersøgelsen af blodprøverne på visse afdelinger på f.eks. H:S Rigshospitalet, og at der f.eks. på Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium er registreret en næsten seksdobling af antallet af PSA-målinger fra 1.631 i 1994 til 9.353 i 2002.

Den øgede aktivitet kan også aflæses i et stigende antal diagnostiske procedurer, således er antallet af transrektale ultralydskanninger med biopsi mere end tidoblet i perioden 1997-2003 [12].

Overraskende er det, at det trods den formodede stigende interesse for kurativt intenderet terapi, fortsat er næsten 25% af tilfældene med de yngre patienter, der indrapporteres med

uoplyst klinisk stadie. Om dette skyldes mangelfuld indrapportering af opfølgning (senere oplysninger om korrekt stadie ved diagnose) på disse patienter, manglende udredning eller en ændret kodepraksis, kan ikke afgøres ud fra det foreliggende materiale.

Den foreliggende undersøgelse synes at bekræfte en udvikling i PC-incidensen, som tidligere er set i andre lande, specielt USA. Sammenlignes udviklingen i den danske aldersstandardiserede incidensrate med den tilsvarende udvikling i USA i perioden omkring indførelsen af PSA-baseret PC-screening, må en yderligere og endnu mere markant stigning i incidens forventes i Danmark. Dette vil føre til en endnu større stigning i PC-prævalensen, fordi stigningen i incidens domineres af patienter med tidlige cancere og forventet lang overlevelse. Prævalensen af PC er steget med 35% inden for de seneste fem år [13]. Udviklingen har i perioden 2000-2004 medført en stigning i forbruget af henholdsvis gonadotropinfrigørende hormonanaloger på knap 60% og en femdobling i forbruget af antiandrogener, begge dele beregnet som anbefalet daglig døgndosis [14].

Vi har tidligere forsøgt at estimere den fremtidige incidens af PC og vurdere det fremtidige behov for behandling af yngre patienter med klinisk lokaliseret PC [15]. Det blev anslået, at det fremtidige behov for kurativt intenderet kirurgi ville være 100-130 operationer årligt, hvis man fastholdt en øvre aldersgrænse for radikal prostatektomi på 65 år [15]. Øget diagnostisk aktivitet og et vist skred i aldersgrænsen har medført, at der nu opereres 2-3 gange flere end forudsagt. Møller *et al* [16] fremskrev i 2002 antallet af PC-tilfælde på baggrund af den hidtidige udvikling og forsøgte i beregningerne at korrigere for effekten af PSA-baseret PC-screening. Alligevel overstiger den nuværende incidens forfatterens prognoser med ca. 20%.

Stigningen i både incidens og behandlingsbehov er således stejle end tidligere forudsagt, og denne udvikling vil have endog ganske betydelige konsekvenser for den fremtidige dimensionering af sundhedsvæsenets tilbud om udredning, behandling og kontrol af PC.

Korrespondance: Klaus Brasso, Langs Hegnet 56, DK-2800 Lyngby.

Antaget: 1. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *BJU International* 2002;90:162-73.
2. Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH *et al*. The Danish Cancer Registry – history, content, quality, and use. *Dan Med Bull* 1997;44:535-9.
3. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2001-2002 (foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
4. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
5. Iversen P. Prostatacancer. *Ugeskr Læger* 1999;161(suppl 4).
6. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC *et al*. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1995;273:548-52.
7. Brawley OW. Prostate carcinoma incidence and mortality. *Cancer* 1997;80:1857-63.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

8. Lu-Yao GL, Greenberg ER. Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. *Lancet* 1994;343:251-4.
9. Legler JM, Feuer EJ, Potosky AI et al. The role of prostate-specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. *Cancer Causes Control* 1998;9:519-27.
10. Mettlin CJ, Murphy GP, Ho R et al. The national cancer data base report on longitudinal observations on prostate cancer. *Cancer* 1996;77:2162-6.
11. Brasso K, Friis S, Kjær SK et al. Prostate cancer in Denmark: a 50-year population-based study. *Urology* 1998;51:590-4.
12. www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsstatistik/juni2006.
13. Brasso K. Prostatacancer i Danmark. Skal den diagnostiske og terapeutiske strategi ændres? København: FADL's forlag, 2000.
14. www.medstat.dk/juni2006.
15. Sundhedsstyrelsen. Cancerincidens i Danmark 2001. København, Sundhedsstyrelsen 2006.
16. Møller B, Fekjær H, Hakulinen T et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *Eur J Can Prev* 2002;11: (suppl 1).

Erfaringer fra en stressklinik

Et pilotstudium

Overlæge Bo Netterstrøm, professor Per Bech & overlæge Nanna H. Eller

Hillerød Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik, og Psykiatrisk Sygehus, Hillerød

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at udvikle et flerstrengt stresshåndteringsprogram for langvarigt stressede personer.

Materiale og metoder: Seksoghalvtreds erhvervsaktive personer gennemførte et firemånedersprogram bestående af månedlige stresshåndteringssamtaler, instruktion i afslapningsøvelser og motion og evt. arbejdspladskontakt eller henvisning til psykiatrisk vurdering og evt. behandling. Kondital, blodtryk, kolesterol, højdensitetslipoprotein, thyroideastimulerende hormon, glykeret hæmoglobin, fasteglukose og fibrinogen samt spytkortisol blev målt ved indgang i studiet samt fire og 12 måneder senere. Fireogtyve patienter med lignende symptombillede blev behandlet med to lægesamtaler med 3-4 måneders mellemrum og udgjorde kontrolgruppe mht. arbejdsmarkedstilknytning og spytkortisol-niveau.

Resultater: Signifikant flere projektdeltagere (82%) end kontrolpersoner (42%) var i arbejde efter et år. Prævalensen af stresssymptomer og mindre godt eller dårligt selv vurderet helbred var ikke signifikant forskellig grupperne imellem og faldt signifikant i opfølgingsperioden. For depression bedømt ud fra *major depressive inventory* (MDI)-skalaen var prævalensen signifikant lavere blandt stresspatienterne (4%) end blandt kontrolpersonerne (40%) efter et år. Konditallet steg, og fibrinogenniveauet faldt signifikant i løbet af fire måneder. Morgenstigning i spytkortisol-niveau øgedes signifikant i løbet af et år og havde da signifikant sammenhæng med depressionssymptomer.

Konklusion: Undersøgelsen tyder på, at anvendelse af et flerstrengt stresshåndteringsprogram med månedlige samtaler er mere effektivt end sædvanlig behandling med hensyn til at få sygemeldte pga. stress tilbage i arbejde. Genvinding af arbejdsevne og

symptombedring tager mange måneder. De anvendte fysiologiske mål peger på en katabol ændring af metabolismen hos langvarigt stressede.

Begrebet stress bruges i stigende omfang af den danske befolkning som angivelse af travlhed, ubehag og følelse af ikke at kunne nå dagligdagens gøremål. I 1987 angav 7% af de erhvervsaktive, at de ofte følte sig stressede [1]. Dette tal var i 2005 steget til 11%. I samme periode steg antallet af anmeldelser af stressbetinget sygdom til Arbejdstilsynet eller Arbejdsskadestyrelsen fra 50 til 1.900 [2]. Samtidig har de arbejdsmedicinske klinikker mærket en øget tilgang af patienter med stress. Disse patienter er vanskelige at behandle og resursekrævende. Derfor påbegyndte vi i november 2002 et udviklingsprojekt, Stressklinikken ved Arbejdsmedicinsk Klinik i Hillerød, med det formål at udvikle et behandlingskoncept, der kunne anvendes af andre, ikke mindst i almen praksis. Den teoretiske basis for behandlingskonceptet var tidligere blevet beskrevet af den ene af forfatterne [3]. Her blev der lagt vægt på, at stress er en tilstand, der psykologisk er karakteriseret af anspændthed og ulyst og fysiologisk af øget sympatikus-tonus og energimobilisering, idet stofskifteprocesserne ændres i katabol retning. Stress forårsages af mange forskellige faktorer. Stressstilstanden bestemmes ikke af, om årsagen er af fysisk, psykisk, arbejdsmæssig eller privat art, men af det tids- og styrkemæssige omfang af den belastning, stressfaktorerne fremkalder. Man kan således ikke skelne en stressstilstand forårsaget af arbejdsmæssige forhold fra en, der er forårsaget af private faktorer.

Forud for etablering af Stressklinikken blev der aflagt studiebesøg på Stressmottagningen i Stockholm [4] for at høre om denne institutions erfaringer gennem to år. Desuden vurderedes publicerede opgørelser om effekten af intervention over for arbejdsbetinget stress [5-10]. Disse viste en vis effekt