

# Regelmæssig kontrol kan anvendes til overvågning af patienter med lavrisikoprostatacancer

Frederik Birkebæk Thomsen & Klaus Brasso

I randomiserede studier er kurativ behandling i form af radikal prostatektomi hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer påvist i højere grad at reducere både risikoen for udvikling af metastatisk sygdom og sygdomsspecifik død end observation efterfulgt af palliativ hormonbehandling ved behov (*watchful waiting*) [1, 2]. I det skandinaviske SPCG-4 studie [1], hvor 88% af patienterne havde klinisk tumorstadium (T)  $\geq 2$ , fandt man, at yngre patienter (< 65 år) og patienter med intermediære tumorkarakteristika eller højrisikotumorkarakteristika, det vil sige enten prostataspecifikt antigen (PSA) > 10 ng/ml, Gleasonscore > 6 eller T > 2a, havde en overlevelsesgevinst ved operation. Dette var ikke tilfældet for patienter med lavrisikokarakteristika eller for patienter  $\geq 65$  år – uanset risikokarakteristika. I PIVOT-studiet [2], hvor hovedparten af patienterne på grund af PSA-screening var diagnosticeret tidligere i sygdommens naturhistorie, forsvandt overlevelsesgevinsten selv blandt de yngre (< 65 år) patienter med lavrisikokarakteristika. Resultaterne af de randomiserede studier er i overensstemmelse med naturhistoriestudier [3, 4], der har vist, at den kumulerede 15-års prostatacancerspecifikke mortalitet er 10% sammenlignet med 50% for andre årsager. Desuden har patienter med lavrisikoprostatacancer og ingen komorbiditet en overlevelse, som er sammenlignelig med baggrundsbefolkningens [4]. Samlet understreger disse studier, at den potentielle risiko for overbehandling, med ledsagende bivirkninger uden en forventet overlevelsesgevinst, er stor [5]. I forbindelse med PSA-screening er omfanget af overbehandling estimeret til 1:40 [6]. Undersøgelser har vist, at ca. en tredjedel af patienterne med formodet lavrisikoprostatacancer, der undergår operation umiddelbart, har mere udbredt tumorbyrde ved endelig histopatologisk vurdering end formodet inden operation [7]. Derudover vil patienter, der ikke får primær kurativ behandling, løbe en risiko for senere at få lokal progression med behov for behandling enten i form af transuretral prostatektomi på grund af infravesikal obstruktion eller pallierende hormonbehandling.

Den potentielle risiko for overbehandling har ført til udviklingen af en aktiv overvågningsstrategi (*active surveillance*) [7]. Modsat *watchful waiting* sig-

ter *active surveillance* mod via løbende overvågning og risikovurdering at identificere patienter, hvor kurativ behandling er nødvendig for at reducere risikoen for udvikling af symptomer og død af prostatacancer, og tilbyde dem kurativ behandling, mens sygdommen stadig er potentielt kurabel og dermed undgå at underbehandle dem [7]. Samtidig kan overbehandling reduceres, idet patienter som har reel lavrisikoprostatacancer undgår unødigt kurativ behandling.

## ACTIVE SURVEILLANCE

Der findes en række selektionskriterier for indgang i et *active surveillance*-program (Tabel 1) [7]. Fælles for selektionskriterierne er, at de er baseret på D'Amicos klassifikation af lavrisikoprostatacancer: PSA  $\leq 10$  ng/ml, Gleasonscore  $\leq 6$  og T  $\leq 2a$  [11]. I enkelte grupper har man tilbudt *active surveillance* til patienter med intermediær sygdom – oftest med Gleasonscore 7 (3 + 4) og PSA  $\leq 15$  ng/ml. Andre supplerende kriterier har været anvendt f.eks. antal positive biopsier, den procentuelle involvering i de enkelte biopsier og forholdet mellem PSA og prostatavolumen.

Der anvendes forskellige kriterier for sygdomsprogression og dermed anbefaling af strategiskift til kurativ behandling (Tabel 2) [7]. Histopatologisk progression ved rebiopsi, hvor det oftest benyttede progressionskriterium er opgradering af Gleasonscore fra 6 til 7. Der er dog ikke konsensus om definitionen, idet enkelte grupper har anbefalet, at patienter, der progredierer fra Gleasonscore 6 til 7 (3 + 4) kan fortsætte i *active surveillance*. Ud over ændringer i histologisk gradering er stigning i antal positive biopsier eller øget procentuel udbredelse i de enkelte biopsier anvendt som progressionskriterium. Biokemisk anvendes PSA-kinetik, enten PSA-fordoblingstid (beregnet antal år før PSA-værdien fordobles) eller PSA-velocity (beregnet årlig PSA-stigning) [12], som et progressionskriterium. Der er dog begrundet tvivl om anvendelsen af PSA-kinetik [13, 14], både PSA-fordoblingstid og PSA-velocity skal tolkes med forsigtighed og bør ikke stå alene som anbefaling af kurativ behandling. Endelig er tiltagende tumorbyrde vurderet ved rektaleksploration anvendt som progressionskriterium.

## STATUSARTIKEL

Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk Klinik D, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V08140446

TABEL 1

Selektionskriterier for indgang i *active surveillance*. Modificeret efter [7].

Førsteforfatter, institution, publikationsår	Gleason-score	Positive biopsier, maks. n	Cancer-involvering pr. biopsi, maks. n	Positive biopsier, %	PSA-koncentration, ng/ml	PSA-tæthed, ng/ml/cm <sup>3</sup>	Klinisk tumorstadium
Dall'Erà, University of San Francisco, 2008	≤ 6 (ingen grad 4 eller 5)	–	–	< 33	< 10	–	≤ 2a
Ercole, University of Connecticut, 2008	≤ 6	≤ 2	< 50	–	< 10	–	≤ 2a
Klotz, University of Toronto, 2010 <sup>a</sup> [8]	≤ 6	–	–	–	≤ 10	–	≤ 2b
Soloway, University of Miami, 2010	≤ 6	≤ 2	≤ 20	–	≤ 10	–	≤ 2
Tosoian, The Johns Hopkins University, 2011 <sup>b</sup>	≤ 6	≤ 2	< 50	–	–	< 0,15	1c
Ischia, Monash University, 2012	≤ 6	–	–	–	< 10	–	≤ 2a
Bul, PRIAS, 2012 [9]	≤ 7	≤ 3	–	–	≤ 20	–	≤ 2
Godtman, Göteborg Screening Studie, 2013 <sup>c</sup> [10]	≤ 6	–	–	–	< 10	–	≤ 2a
Thomsen, Rigshospitalet, 2013	≤ 6	≤ 3	< 50	–	≤ 10	–	≤ 2a
Selvadurai, The Royal Marshden Hospital, 2013 <sup>d</sup>	≤ 6	–	–	≤ 50	< 15	–	≤ 2

PSA = prostataspecifikt antigen.

a) Før 2000 kunne patienter > 70 år med PSA-koncentration < 15 ng/ml og/eller Gleasonscore ≤ 7 (3 + 4) indgå i *active surveillance*.

b) Patienter med komorbiditet eller stort ønske om *active surveillance* indgik i programmet.

c) Indgang i *active surveillance* afhæng af behandelende læges råd. Hovedparten var lavrisikopatienter, men *active surveillance* blev også valgt ved patientønske eller komorbiditet.

d) Patienter med Gleasonscore ≤ 7 (3 + 4) blev inkluderet ved alder > 65 år.

TABEL 2

Anvendte kriterier for progressions under *active surveillance*. Modificeret efter [7].

Førsteforfatter, institution, publikationsår	Gleason-score	Positive biopsier, n	Cancer-involvering pr. biopsi, %	Positive biopsier, %	PSAdt, år	PSAv, ng/ml/år	Klinisk stadium
Dall'Erà, University of San Francisco, 2008	Stigning	–	–	–	–	> 0,75	–
Ercole, University of Connecticut, 2008	Progression	Stigning	Stigning	–	–	–	Ændring
Klotz, University of Toronto, 2010 <sup>a</sup> [8]	≥ 4 + 3	–	–	–	< 3	–	Progression
Soloway, University of Miami, 2010	> 3	> 2	–	–	–	–	–
Tosoian, The Johns Hopkins University, 2011	> 6	> 2	> 50	–	–	–	–
Ischia, Monash University, 2012 <sup>b</sup>	Opgradering	–	–	–	–	–	Opgradering
Bul, PRIAS, 2012 <sup>c</sup> [9]	–	–	–	–	–	–	–
Godtman, Göteborg Screening Studiet, 2013 <sup>b</sup> [10]	Opgradering	–	–	–	–	–	Opgradering
Thomsen, Rigshospitalet, 2013 <sup>d</sup>	≥ 3 + 4	> 3	–	–	< 3/5	–	Stigning
Selvadurai, The Royal Marshden Hospital, 2013	≥ 4 + 3	–	–	> 50	–	> 1	–

PSAdt = prostataspecifikt antigen-fordoblingstid; PSAv = prostataspecifikt antigen-velocity.

a) Kriteriet for at definere PSAdt-progression var < 2 år i de første 4 år af studiet.

b) En »signifikant« stigning i PSA-koncentration uden specifikt *cut-off* blev brugt til at definere progression.

c) Ingen prædefinerede kriterier blev anvendt.

d) Rebiopsi med bilateral tumorudbredelse blev også opfattet som progression. Patienter med PSAdt < 3 år blev tilrådet kurativ behandling, mens behandlingsmulighederne blev diskuteret med patienter med PSAdt 3-5 år.

Indtil videre er der kun begrænsede oplysninger om langtidsresultaterne af *active surveillance* (Tabel 3). Hovedparten af de patienter, der indgår i et *active surveillance*-program forbliver under overvågning. Efter fem år vil ca. 33% være skiftet til kurativ behandling.

Tiårsprostataspecifik overlevelse for både lav- og intermediæriskopatienter under *active surveillance* er 96-100% [7].

## DISKUSSION

Øget opmærksomhed og usystematisk PSA-testning har medført en stigende prostatacancerincidens i Danmark med en øget andel af patienter med lavrisikoprostatacancer og en mindsket tumorbyrde hos patienter, der undergår radikal prostatektomi [16, 17].

Disse ændringer har medført, at danske patienter i dag formentligt er mere sammenlignelige med pa-



TABEL 3

Kaplan-Meier-estimer for at forlade *active surveillance* efter hhv. 5 og 10 år. Modificeret efter [7].

Førsteforfatter, institution, publikationsår	Metode	Patienter, n	Median-opfølgning, år	Mediantid på active surveillance, år	Active surveillance forladt efter, %		Evidensniveau <sup>a</sup>
					5 år	10 år	
Dall'Era, University of San Francisco, 2008	P	321	3,6	3	33		4b
Ercole, University of Connecticut, 2008	R	40	4,0	2,8	26		4
Klotz, University of Toronto, 2010 [8]	P	450	6,8	Ikke opgjort	30	40	2b
Soloway, University of Miami, 2010	R	230	3,7	2,6	14		4
Tosoian, The Johns Hopkins University, 2011	P	769	2,7	2,2	41	59	4 <sup>b</sup>
Ischia, Monash University, 2012	R	154	1,9	2,4 (mean)	38	55	4
Bul, PRIAS, 2012 [9]	RP	509	7,4	2,6	30/40 <sup>c</sup>	50/70 <sup>c</sup>	4
Godtman, Göteborg Screening Studiet, 2013 [10]	RP	439	6,0	Ikke opgjort	39	55	4
Thomsen, Rigshospitalet, 2013	P	167	3,4	Ikke opgjort	40		4b
Selvadurai, The Royal Marshden Hospital, 2013	P	471	5,7	5,4	30		2b

P = prospektive data; R = retrospektive data; RP = retrospektiv opgørelse af prospektivt indsamlede data.

a) Se [15].

b) Evidensniveau 4 pga. kort opfølgning.

c) Henholdsvis for lav- og intermedieæriskopatienter.

tienterne i PIVOT-studiet end med patienterne i SPCG-4 [1, 2].

Det overordnede formål for *active surveillance* er på den ene side at reducere risikoen for overbehandling og på den anden side at identificere de patienter, hvis sygdom enten er undervurderet ved diagnose eller udvikler sig mere aggressivt end acceptabelt for en observationel strategi, og tilbyde disse patienter kurativ behandling, mens dette stadig er muligt.

For at undgå en potentiel underbehandling af patienter under *active surveillance*, er det vigtigt med pålidelige progressionskriterier, som korrekt kan bruges til identificering af patienter, der har gavn af kurativ behandling. *Active surveillance* skal opfattes som en dynamisk strategi, der skal forbedre selektionen af patienter til kurativ behandling ved at kombinere kliniske karakteristika på diagnosetidspunktet med sygdomsudviklingen [18]. Patienter, der indgår i *active surveillance*-programmer, skal være informeret om risikoen for progression i observationsperioden med efterfølgende anbefaling af kurativ behandling, risikoen for udvikling af behandlingskrævende infra-vesikal obstruktion og risikoen for, at sygdommen kan progredierte til et ikkekurabelt stadie.

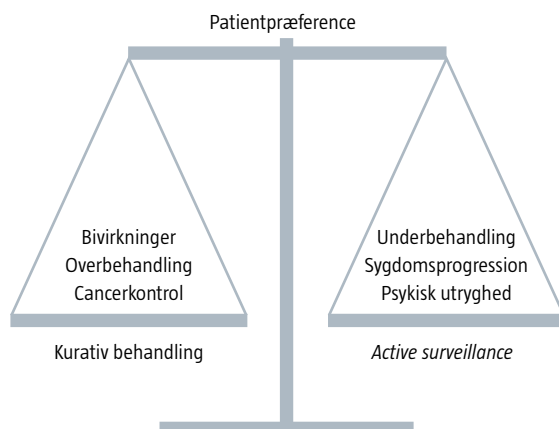
Der er ikke fastlagt alderskriterier for indgang i *active surveillance*. Som udgangspunkt bør *active surveillance* primært tilbydes til patienter > 65 år. Særligt udvalgte patienter ≤ 65 år kan tilbydes *active surveillance*. Effekten af kurativ behandling og risikoen for sygdomsprogression er højere hos patienter med lang forventet restlevetid [1-4]. Yngre patienter skal derfor være informeret om, at de har en større risiko

for at blive anbefalet kurativ behandling på kort sigt og hormonbehandling på lang sigt. Ligeledes skal ældre patienter og patienter med væsentlig komorbiditet med en forventet restlevetid < 10 år som udgangspunkt ikke i *active surveillance*, da de ikke er kandidater til kurativ behandling.

Baseret på naturhistoriestudier og resultater fra de undersøgelser, hvor man har sammenlignet kurativ behandling med observation [1-4], er Gleasonscore ≤ 6 anvendt som selektionskriterium ved indgang. Hvorvidt patienter med Gleasonscore 7 (3 + 4) er kandidater til *active surveillance* er der ikke konsensus om. ISUP 2005-revisionen af Gleasonscoringen har ændret kriterierne for vækstmønster 3 og 4, således at en del af de patienter, der tidligere blev klassificeret som Gleasonscore 6, vil blive vurderet som Gleasonscore 7 (3 + 4) [19]. Denne ændrede opfattelse af den histopatologiske gradering kan have introduceret et Will Rogers-fænomen med en bedre prognose for patienter, der i dag er diagnosticeret med Gleasonscore 6 eller 7, sammenlignet med tidligere [20, 21].

Progressionskriterierne i de publicerede *active surveillance*-studier omfatter opgradering efter rebiopsi, som forekommer hos 9-25% af patienterne [7]. Et uafklaret problem med *active surveillance* i denne sammenhæng er, hvorvidt opgraderingen reelt skyldes progression eller *sampling error* i forbindelse med de primære biopsier. Det er vurderet, at op mod 35% af alle patienter, der indgår i *active surveillance*-programmer, ikke ville opfylde kravene, hvis de fik taget fornyede biopsier tre måneder efter den diagnostiske biopsi [7].

Patienter står over for valget mellem på den ene side kurativ behandling og de dertil hørende risici og på den anden side observation med de bekymringer, som denne strategi kan medføre.



Anvendelsen af PSA-kinetik som monitoreringsinstrument har visse begrænsninger. Der er i to *active surveillance*-studier påvist en sammenhæng mellem PSA-fordoblingstid og risiko for biokemisk recidiv efter kurativ behandling [8, 10]. I andre studier har man ikke kunnet finde nogen sammenhæng mellem PSA-fordoblingstid og risikoen for henholdsvis histopatologisk opgradering ved rebiopsi [22] eller endelig histopatologi efter radikal prostatektomi hos patienter, der er fulgt i *active surveillance* [15], ligesom man vha. PSA-fordoblingstid ikke sikkert kunne differentiere mellem patienter med stor eller lille risiko for dødelig prostatacancer i observationsarmen af SPCG-4 [23]. PSA-velocity synes at være et bedre kriterium end PSA-fordoblingstid til forudsigelse af risikoen for histologisk progression ved rebiopsi og endelig histopatologi [12, 22, 24], men sammenlignet med en enkelt PSA-måling har man i flere studier ikke fundet nogen selvstændig prognostisk værdi af PSA-velocity [25, 26]. Det er foreslået, at PSA-kinetik ikke anvendes som progressionskriterium, men udelukkende som en indikator for behov for rebiopsi [9]. Om denne strategi kan reducere antallet af rebiopsier er uklart, da der er en dårlig korrelation mellem PSA-kinetik og fund ved rebiopsier [21].

Hovedparten af de patienter, der forlader et *active surveillance*-program, gør det inden for de første tre år. Det skyldes overvejende protokolleret anbefaling, mens kun få procent (< 5) forlader *active surveillance* efter eget valg [7]. Det tolkes som udtryk for, at velinformerede patienter uden progression i forhold til de anvendte monitoreringskriterier er trygge ved en observationel strategi.

*Active surveillance* er endnu ikke sammenlignet med resultaterne af kurativ behandling, og langtidsopfølgning mangler. De umiddelbare resultater tyder på, at man med programmerne kan identificere patienter, hvor risikoen for progression er lille, og even-

tuel senere behandling kan iværksættes uden øget risiko for prostatacancerspecifik dødelighed [7]. Monitoreringen af patienter i *active surveillance* kræver gentagne PSA-målinger og rebiopsier; forskellige strategier til observation af patienter i *active surveillance* testes i randomiserede studier [27]. Andre teknikker til monitorering af patienter i *active surveillance* er under udvikling. Med multiparametrisk MR-skanning kan man i et vist omfang skelne mellem forskellige histopatologiske graderinger og samtidig give meget præcise oplysninger om tumorens udbredelse [28].

Andre mulige parametre til monitorering af patienter i *active surveillance* omfatter genetiske ændringer i canceren vurderet enten på biopsimateriale eller ved urinprøver [29]. På længere sigt er håbet, at man vha. disse undersøgelser kan individualisere *active surveillance*-monitoreringen, bl.a. ved at reducere antallet af rebiopsier og samtidig sikre en bedre anbefaling af at fortsætte *active surveillance*.

Varigheden af opfølgning i *active surveillance* er ikke fuldstændigt undersøgt, og der er ingen entydige rekommandationer på området. Formentligt vil biopsier efter et år, som gentages efter yderlig 2-3 år efter indgang i et *active surveillance*-program, for hovedparten af patienterne være tilstrækkeligt til med stor sikkerhed at kunne klassificere deres sygdom og dermed fastlægge et langsigtet opfølgningsprogram [7, 18].

Ved usikkerhed eller diskrepans mellem tidligere biopsifund og kliniske fund – PSA-niveau eller palpation – bør rebiopsier overvejes, så længe patienten er kandidat til kurativ behandling. Når man ved en samlet vurdering af patienten fastslår, at vedkommende ikke længere er kandidat til kurativ behandling, kan



#### FAKTABOKS

Effekten af radikal prostatektomi hos patienter med lavrisikoprostatacancer (prostata-specifikt antigen-koncentration  $\leq 10$  ng/ml, Gleasonscore  $\leq 6$  og klinisk tumorstadium  $\leq 2a$ ) er begrænset.

Behandlingsstrategien *active surveillance* har til formål på den ene side at reducere risikoen for overbehandling og på den anden side at identificere de patienter, der kunne få en overlevelsesgevinst af kurativ behandling.

Patienter, der indgår i *active surveillance*, skal være informeret om risikoen for progression med anbefaling af kurativ behandling, risikoen for udvikling af behandlingskrævende infravesikal obstruktion og risikoen for, at sygdommen kan progrediere til et ikkekurabelt stadium.

Der foreligger endnu ikke langtidsresultater, men på kort sigt vil ca. 33% undergå kurativ behandling efter femårsopfølgning, og den prostatacancerspecifikke tiårsoverlevelse er rapporteret at være 96-100%.

## opfølgningen består i årlig rektaleksploration og PSA-måling med henblik på evt. senere iværksættelse af endokrin behandling.

**KORRESPONDANCE:** *Frederik Birkebæk Thomsen*, Copenhagen Prostate Cancer Center, Rigshospitalet, Tagensvej 20, 2200 København N. E-mail: thomsen.frederik@gmail.com

**ANTAGET:** 6. oktober 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 8. december 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
2. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
3. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
4. Rider JR, Sandin F, Andrén O et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013;63:88-96.
5. Vickers A, Bennette C, Steineck G et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012;62:204-9.
6. Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a "number needed to treat" analysis. *Can J Urol* 2006;13(suppl 1):48-55.
7. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109:830-5.
8. Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:126-31.
9. Bul M, van den Bergh RCN, Zhu X et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1672-7.
10. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:101-7.
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
12. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591-7.
13. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
14. Thomsen FB, Christensen IJ, Brasso K et al. PSA doubling time as a progression criterion in an active surveillance programme for patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:E98-105.
15. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence (2009). [www.cebm.net](http://www.cebm.net) (17. sep 2014).
16. Outzen M, Brasso K, Martinussen N et al. Prostate cancer in Denmark 1978-2009 – trends in incidence and mortality. *Acta Oncol* 2013;52:831-6.
17. Røder MA, Brasso K, Christensen IJ et al. Changes in preoperative characteristics in patients undergoing radical prostatectomy – a 16-year nationwide analysis. *Acta Oncol* 2014;53:361-7.
18. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23:8165-9.
19. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
20. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1248-53.
21. Danneman D, Drevin L, Robinson D et al. Gleason Inflation 1998-2011. *BJU Int* 2014 (epub ahead of print).
22. Ross AE, Loeb S, Landis P et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-6.
23. Fall K, Garmo H, Andrén O et al. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:526-32.
24. Loeb S, Metter EJ, Kan D et al. Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2012;109:508-13.
25. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH et al. Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? *Eur Urol* 2009;55: 385-92.
26. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-34.
27. Bratt O, Carlsson S, Holmberg E et al. The Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS): a randomized study comparing two different follow-up schedules for active surveillance of low-risk prostate cancer. *Scand J Urol* 2013;47:347-55.
28. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63:125-40.
29. van den Bergh RCN, Ahmed HU, Bangma CH et al. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:1023-31.



**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK**  
20. APRIL 2015

#### Diagnostiske udfordringer under udredning af kranial osteonekrose

*Jesper Roed Sørensen, Anne Pernille Hermann & Peter Darling*

#### Hiv kan måske kureres

*Anne Sofie Høgh Kølback Kjær & Helena Bleken Østergaard*

#### Arterielle afklemningssyndromer i underekstremiteterne

*Ûmit Altintas, Ulf Vilhelm Johan Helgstrand, Torben V. Schroeder et al*

#### Første tilfælde af ekstrem resistent tuberkulose i Danmark

*Malene Søbby Christophersen, Erik Svensson & Steffen Helmer Kristensen*

#### Fatal udgang efter hvepsestik hos allergiker

*Cecilie Kjærholm Mark, Thorbjørn Grøfte & Jeong Shim*

#### Medicindulst hudkløe, sår og blærer hos tre patienter med pseudoporfyri

*Sunna Þorsteinsdóttir, Marie Juul Velander & Anette Bygum*