



Diagnostik af prostatacancer

Version 2.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. oktober 2020 (DAPROCA)

Administrativ godkendelse

2. december 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2021

INDEKSERING

Prostatacancer, PSA, MR-skanning,
biopsi, diagnose

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Patienter, der kan være kandidater til helbredende behandling.....	2
Biopsinaive patienter	3
Tidligere negative systematiske TRUS biopsier uden forudgående MRI	3
Negative biopsier af PIRADS >4	3
Patienter, der ikke er kandidater til helbredende behandling	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	8
Patienter, der kan være kandidater til helbredende behandling.....	8
Biopsinaive patienter	8
Tidligere negative systematiske TRUS biopsier uden forudgående MRI	8
Negative biopsier af PIRADS >4	9
Patienter, der ikke er kandidater til helbredende behandling	9
4. Referencer	12
5. Metode	16
6. Monitorering	18
7. Bilag	18
8. Om denne kliniske retningslinje.....	19

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0 2019

Ændring <i>(afsnittet i retningslinjen – angiv specifikt hvilket afsnit det omhandler hvis der er flere afsnit under kapitel 3 (grundlag) i retningslinjen)</i>	Beskrivelse <i>(beskrivelse af ændringer logges (kort), så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)</i>	Implikationer <i>(Såfremt ændringerne medfører nye bemærkninger og overvejelser, f.eks. i forhold til implementering anføres dette i retningslinjen)</i>
Anbefalinger	<p><i>Revideret anbefaling 1:</i> Biopsi af prostata bør afhængigt af patienten* baseres på en bi- eller multiparametrisk magnet resonans skanning (MRbp/mp) forudgået af to forhøjede prostata-specifik antigen (PSA) værdier samt rektaleksploration med palpation af prostata (B).</p> <p><i>Revideret anbefaling 3:</i> MR(bp/mp) positive læsioner (PI-RADS ≥ 4) bør biopteres målrettet med 2-4 nåle og suppleres med "standardbiopsier" ved behov (A).</p> <p><i>Ny anbefaling 11:</i> Man kan uden forudgående MR-skanning foretage det skønnede nødvendige antal standard biopsier (A).</p>	<p>Biparametrisk (kontrastfri) MR-skanning (bpMR) kan af erfaren radiolog typisk anvendes hos biopsinaive mænd med forhøjet PSA og som samtidig vurderes som potentielle kandidater til kurativ intenderet behandling for prostatacancer.</p> <p>Målrettede biopsier suppleres ved behov med standardbiopsier.</p> <p>Patienter der ikke er kandidater til helbredende behandling.</p>

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patienter, der kan være kandidater til helbredende behandling

1. Biopsi af prostata bør afhængigt af patienten* baseres på en bi- eller multiparametrisk magnet resonans skanning (MRbp/mp) forudgået af to forhøjede prostata-specifik antigen (PSA) værdier samt rektaleksploration med palpation af prostata (B)

*Anbefalet selektion til henholdsvis MR(bp/mp) er detaljeret beskrevet under afsnit 2 "Introduktion" samt retningslinje nr. 8: Billeddiagnostik.

Biopsinaive patienter

2. Transurethral resektion af prostata (TUR-P) bør ikke anvendes til diagnosticering af kræft (B)
3. MR(bp/mp) positive læsioner (PI-RADS ≥ 4) bør biopteres målrettet med 2-4 nåle og suppleres med "standardbiopsier" ved behov (A)
4. Ved MR(bp/mp) PI-RADS ≤ 3 og samtidig fravær af *klinisk mistanke* om prostatacancer kan biopsi udelades. Dog bør PI-RADS 3 læsioner ved PSA-densitet $> 0,15$ biopteres. (B)
5. Ved mpMR PI-RADS ≤ 3 og fortsat klinisk mistanke om prostatacancer kan afhængigt af situationen følges med PSA, mpMR eller TRUS og systematiske biopsier (B)
6. Transrektal nålebioptering skal foretages under relevant profylaktisk antibiotisk behandling og evt. lokalbedøvelse (A)

Tidligere negative systematiske TRUS biopsier uden forudgående MRI

7. Ved benigne biopsifund men opretholdt kræftmistanke bør der udføres mpMR (A)
8. Ved rebioptering efter tidligere negative systematiske biopsier bør der foretages målrettet prøvetagning af evt. MR-læsioner (PI-RADS ≥ 4) (B)
9. Prostatabiopsier fra forskellige prædefinerede lokalisationer skal sendes i separate beholdere til patologiafdelingen mhp. gradering (A)

Negative biopsier af PIRADS ≥ 4

10. Ved fortsat klinisk mistanke om prostatacancer efter benign biopsi af PI-RADS ≥ 4 læsion kan man følge med PSA, senere MR eller TRUS og biopsier (B)

Patienter, der ikke er kandidater til helbredende behandling

11. Patienter uden kandidatur til helbredende behandling, kan baseret på enten forhøjet prostata-specifik antigen (PSA) og/eller oplagt malignitet ved rektaleksploration udredes med standardbiopsier af prostata uden forudgående MR-skanning (A)

2. Introduktion

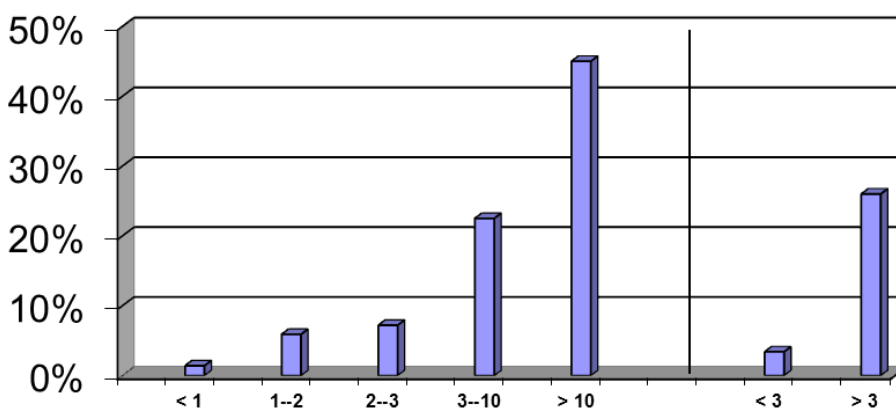
Mistanke om prostatacancer rejses typisk på baggrund af et suspekt fund ved rektaleksploration og/eller et forhøjet Prostata Specifik Antigen (PSA) niveau. Den endelige diagnose verificeres ved mikroskopi af vævsprøverne eller sjældnere vævsspåner fra en transurethral resektion af prostata (TUR-P).

Rektaleksploration

De fleste prostatacancerer er lokaliseret bagtil og perifert i kirtlen og kan ved større tumorer identificeres ved palpation. Et abnormt palpationsfund er forbundet med en øget risiko for en signifikant prostatacancer, hvorfor der er indikation for prostatabiopsi (1, 2).

PSA

PSA er et fysiologisk organspecifikt glycopeptid, hvorfor PSA værdien udover ved kræft også kan være forhøjet ved fx godartet aldersbetinget prostataforstørrelse, prostata- og blærebetændelse samt dårlig blæretømning. PSA er den eneste rutinemæssigt anvendte markør til diagnostik, screening og stadienddeling af prostatacancer og i mange sammenhænge den mest betydende faktor for prognose før iværksættelse af behandling og som monitorering af behandlingseffekt for prostatacancer (3). Den positive prædiktive værdi af serum PSA niveauer målt hos asymptomatiske svenske mænd fremgår af figur 5.1 (4). På baggrund af blodprøvetestning med PSA diagnosticeres prostatacancer til stadighed hyppigere i tidlig symptomfri fase (5). PSA er bedre til at forudsige kræft end både rektalpalpation og transrektal ultralydsundersøgelse af prostata (TRUS) (6).



Figur 5.1. Den positive prædiktive værdi af PSA relateret til serumniveau (ng/ml).

Da aldersbetingede vandladningssymptomer (Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS) og prostatacancer uden årsagssammenhæng snarere er reglen end undtagelsen efter 60 årsalderen (7), resulterer PSA-test ved LUTS meget hyppigt i kræftdiagnosen. Der er imidlertid aldrig påvist nogen sammenhæng mellem LUTS-betinget forhøjet PSA og signifikant prostatacancer (8), hvorfor LUTS uden suspekt prostatapalpation ikke indicerer en PSA-test.

Der er begrundet mistanke om prostatacancer, hvis prostata ved rektaleksploration fremstår suspekt (hård og uregelmæssig), eller hvis to på hinanden følgende PSA-værdier ved samtidig udelukkelse af urinvejsinfektion overstiger den aldersspecifikke grænseværdi (tabel 5.1).

Alder	Henvi sning
Under 60 år	> 3,0 ng/ml
60 – 70 år	> 4,0 ng/ml
Over 70 år	> 5,0 ng/ml

Tabel 5.1. Aldersrelaterede øvre grænseværdier for serum PSA.

Der findes ingen optimal PSA-tærskel til diagnosticering af ikke-palpabel men klinisk signifikant prostatacancer og selv meget lave PSA-niveauer udelukker ikke aggressiv sygdom (9). Den aldersrelaterede øgning af prostatavolumen, leder til en tilsvarende stigning af PSA niveauet (3, 4), hvorfor anbefaling af en differentieret øvre PSA-grænseværdi (tabel 5.1) er begrundet i ønsket om at øge PSA-testens sensitivitet og derved opnå tidligere diagnostik af klinisk relevant sygdom hos yngre mænd. Samtidig øges PSA-testens specificitet og nedsætter derved risikoen for overdiagnostik og deraf følgende risiko for overbehandling af latent sygdom hos ældre mænd.

Kræftpakkeforløb

Ved begrundet mistanke om prostatakræft (suspekt palpation af prostata eller to forhøjede PSA-værdier under samtidig udelukkelse af urinvejsinfektion) påbegyndes det accelererede pakkeforløb efter henvisning til og/eller vurdering af urolog. Formålet med pakkeforløbet er, at sikre patienterne et veltilrettelagt, helhedsorienteret fagligt forløb uden unødigt ventetid (10).

MR (bp/mp) og TRUS med biopsi

Det er i flere store studier (11-13) vist samt i et aktuelt PI-RADS Committee Position (14) understreget, at man kan undlade kontrastdelen uden at sætte den diagnostiske kvalitet over styr. bpMR kan på erfarne centre typisk anvendes hos biopsinaive mænd med forhøjet PSA efter screening og samtidig af urolog anbefales udredt for prostatacancer.

Bi-parametrisk MR (MRbp)

bpMR kan på erfarent* radiologisk center typisk anvendes hos biopsinaive mænd med forhøjet PSA efter screening og som samtidig vurderes som potentielle kandidater til kurativ intenderet behandling for prostatacancer.

Mænd, der som udgangspunkt anbefales skannet med kontrast (mpMR):

- biopsinaive mænd med familiær disposition/påvist øget genetisk risiko
- tidligere foretaget prostatabiopsi, herunder patienter i aktiv overvågning (active surveillance)
- normal bpMR, men fortsat mistænkt for klinisk signifikant prostatacancer
- tidligere kirurgisk behandling af prostata (f.eks. TUR-P)
- tidligere eller aktuel behandling med 5-alfa-reduktasehæmmere, testosteron og lignende
- bpMR behæftet med artefakter og deraf afledt usikker diagnostik

- hofteprotese eller andet metal i bækkenet, der kan kompromittere kvaliteten af DWI

*En uddybende definition samt liste af forbehold for anvendelse af bpMR og patienter som bør udredes med kontrastundersøgelse (mpMR) findes i retningslinje 8, "Billeddiagnostik".

TRUS og den systematiske biopsistrategi med 10-12 TRUS vejledte grovnålsbiopsier er aktuelt under udfasning, som den standardiserede diagnostiske procedure. bp/mpMR og dermed mulighed for målrettet bioptering har ud over påvisning af et øget antal klinisk signifikante cancere samtidigt medført en signifikant reduktion i diagnosticering af insignifikante cancere (15-27). Konsekvensen af den målrettede biopsistrategi er at 0-10% signifikante cancere overses - heraf 4-5 % med højrisiko (21, 23, 24). Af samme grund bør patienter i særlig risiko med en negativ bp/mpMR/negativ målrettet biopsi følges med regelmæssig PSA kontrol med henblik på en evt. senere kontrastforstærket undersøgelse (mpMR) eller systematiske TRUS biopsier. En målrettet biopsistrategi vil således lede til en signifikant reduktion af såvel antallet af mænd som biopteres som antallet af biopsier hos den enkelte patient. Målrettede transrektale biopsier vil som de systematiske foretages i antibiotisk dække i henhold til lokale mikrobiologiske retningslinjer. Da målrettede bioptering kræver præcision kan med fordel anvendes transrektal periprostatisk infiltration med lokalanalgesi under biopsiproceduren. Risikoen for bivirkninger ved den systematiske TRUS biopsitagning er stigende og 5 % af patienterne indlægges inden for en uge herefter med potentiel livstruende infektion (28). Bivirkningerne ved målrettede biopsier er færre (27).

Rebioptering

Ved opretholdt kræftmistanke til trods for et benignt biopsifund ved et systematisk TRUS biopsisæt, bør patienten MR-skannes med kontrast (mpMR) forud for evt. rebioptering (27). Omvendt kan en systematisk TRUS bioptering / gentaget mpMR overvejes hos patienter ved fortsat klinisk mistanke om cancer (21, 27, 29). TUR-P bør ikke anvendes til diagnosticering af kræft (30).

Formål

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

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 værktøjer afstås fra systematisk og opportunistisk screening.

Sygdommen optræder ofte multifokalt og yderst heterogent, hvilket ud over sygdommens varierende natur udfordrer strategien for tidlig opsporing og udredning. Et tumorpositivt biopsifund er således ikke nogen éntydig sikkerhed for afklaring af sygdommens aktuelle aggressivitet eller potentiale. Det er således afgørende, at der biopteres billedvejledt og optimalt målrettet forudgået af en mpMR.

Der stilles omkring 4.500 prostatacancerdiagnoser årligt, hvilket med den aktuelle TRUS og systematiske biopsistrategi betyder, at omkring dobbelt så mange mænd årligt får foretaget et primært sæt prostatabiopsier (24). Da undersøgelsen er såvel ubehagelig som med risiko for livstruende sepsis, er det vigtigt at der ikke

tages unødvendigt mange biopsier, ligesom transrektal bioptering skal foretages under relevant profylaktisk antibiotisk behandling og evt. lokalbedøvelse.

Patientgruppe

Mænd > 18 år

Evaluering af sundhedsstatus og forventet levetid er vigtig i den kliniske beslutning vedrørende opsporing, diagnose og behandling af prostatacancer. Incidensen stiger stejlt med alderen (medianalder 68) og den demografiske udvikling forventes inden 2030 at resultere i en 70 % incidensstigning blandt +65-årige (31).

Aktiv behandling gavner især patienter med mellem- eller højrisiko prostatacancer, forudsat at de i øvrigt har en forventet lang restlevetid. Ved lokaliseret sygdom anses 10-15 års forventet levetid afgørende for gavn af lokal behandling (32). Selvom fordelene ved kirurgi med hensyn til død af prostatacancer fandtes størst hos mænd < 65 år (RR: 0,45), var radikal prostatektomi forbundet med nedsat risiko for senere udvikling af metastaser og kastrationsbehandling blandt ældre mænd (RR: 0,68 og 0,60) (33). Ekstern stråleterapi viser lignende sygdomskontrol uanset alder (34).

Ældre mænd risikerer at underbehandles på trods af den høje overordnede dødelighed og knapt tre ud af fire prostatacancer relaterede dødsfald forekommer hos mænd i alderen ≥ 75 år (35).

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

Patienter, der kan være kandidater til helbredende behandling

1. Biopsi af prostata bør afhængigt af patienten* baseres på en bi- eller multi-parametrisk magnet resonans skanning (MRbp/mp) forudgået af to forhøjede prostata-specifik antigen (PSA) værdier samt rektaleksploration med palpation af prostata (B)

*Anbefalet selektion til henholdsvis MR(bp/mp) er detaljeret beskrevet under afsnit 2 "Introduktion" samt retningslinje nr. 8: Billeddiagnostik.

Biopsinaive patienter

- 2. Transurethral resektion af prostata (TUR-P) bør ikke anvendes til diagnosticering af kræft (B)**
- 3. MR(bp/mp) positive læsioner (PI-RADS \geq 4) bør biopteres målrettet med 2-4 nåle og suppleres med "standardbiopsier" ved behov (A)**
- 4. Ved MR(bp/mp) PI-RADS \leq 3 og samtidig fravær af *klinisk mistanke* om prostatacancer kan biopsi udelades. Dog bør PI-RADS 3 læsioner ved PSA-densitet $>$ 0,15 biopteres. (B)**
- 5. Ved mpMR PI-RADS \leq 3 og fortsat klinisk mistanke om prostatacancer kan afhængigt af situationen følges med PSA, mpMR eller TRUS og systematiske biopsier (B)**
- 6. Transrektal nålebioptering skal foretages under relevant profylaktisk antibiotisk behandling og evt. lokalbedøvelse (A)**

Tidligere negative systematiske TRUS biopsier uden forudgående MRI

- 7. Ved benigne biopsifund men opretholdt kræftmistanke bør der udføres mpMR (A)**
- 8. Ved rebioptering efter tidligere negative systematiske biopsier bør der foretages målrettet prøvetagning af evt. MR-læsioner (PI-RADS \geq 4) (B)**
- 9. Prostatabiopsier fra forskellige prædefinerede lokalisationer skal sendes i separate beholdere til patologiafdelingen mhp. gradering (A)**

Negative biopsier af PIRADS ≥ 4

- 10. Ved fortsat klinisk mistanke om prostatacancer efter benign biopsi af PI-RADS ≥ 4 læsion kan man følge med PSA, senere MR eller TRUS og biopsier (B)**

Patienter, der ikke er kandidater til helbredende behandling

- 11. Patienter uden kandidatur til helbredende behandling, kan baseret på enten forhøjet prostata-specifik antigen (PSA) og/eller oplagt malignitet ved rektaleksploration udredes med standardbiopsier af prostata uden forudgående MR-skanning (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2020 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 5.2 - 5.4, kap 5 Diagnostic evaluation (36).

Litteratur-, evidensgennemgang og evidensgradering er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2020. Se samme sted for yderligere information om studierne og deres karakter i afsnit 5.2 - 5.4, kap 5 "Diagnostic evaluation" (36).

Ad anbefaling 1) Da PSA af årsager foruden kræft kan være højere end grænseværdien, med mulighed for at falde herunder igen, anbefales en værdi i den typiske gråzone (3-10 ng/ml) sikret ved en efterfølgende måling. Giver PSA-undersøgelserne indikation for yderligere udredning udføres der optimalt en efterfølgende MR(bp/mp) (11-27, 37). Da en landsdækkende implementering af en primær diagnostisk MR(bp/mp) er ressourcekrævende med hensyn til såvel kapacitet som kompetence, vil implementeringen forventes at ske gradvist under udfasning af TRUS med den systematiske biopsistrategi med 10-12 TRUS vejledte grov nålsbiopsier, som den standard for den diagnostiske procedure.

Ad anbefaling 2) TUR-P resecerer centralt i prostata, mens tumorer typisk er lokaliseret perifert i prostata (30).

Ad anbefaling 3) Ved tilstedeværelse af MR(bp/mp) positive læsioner (PI-RADS ≥ 4) anbefales det i udgangspunktet at de målrettede biopsier ikke suppleres med systematiske biopsier (20). Herved reduceres såvel risikoen for at påvise de udfordrende kliniske insignifikante læsioner, og dermed en betydelig overdiagnosticering, såvel som risikoen for potentiel letal biopsirelateret sepsis (16-22, 24-27, 38). Dette er en afvigelse fra EAU Guidelines 2020, hvor de målrettede biopsier anbefales suppleret med systematiske biopsier.

Anbefaling 3 udgør ligesom 5 og 8 et dansk konsensusbaseret forbehold i forhold til EAU Prostate Cancer Guidelines, hvor de målrettede biopsier generelt anbefales suppleret med et komplet sæt (10, 15, 16) systematiske biopsier, for derved at kunne identificere yderligere nogle få procent små klinisk signifikante cancere. Konsekvensen herfor i form af overdiagnosticering og biopsirelaterede komplikationer anses omvendt så stor, at den sammenholdt med den eksisterende litteratur (15-21, 23-27) samlet set findes uacceptabel.

Den seneste litteratur udgør ud over fem større reviews (16-20), her i blandt et systematisk Cochrane Review og Metaanalyse (17), seks prospektive komparativ-studier med >3.500 patienter (21, 22, 24-26, 38) samt et nyt randomiseret multicenterstudie med 500 patienter (27).

Ad anbefaling 4) Da MR hos ca. 5 % risikerer at overse en lille klinisk signifikant cancer, kan patienten baseret på en individuel vurdering afsluttes uden yderligere eller følges med PSA med henblik på en re-skanning med kontrast ved evt. senere PSA stigning (21, 27). Dog bør PI-RADS 3 ved samtidig PSA-densitet > 0,15 biopteres, da risikoen for cancer herved er øget (23, 38).

Ad anbefaling 5) Da 3-5 % af disse patienter, vil have en lille klinisk signifikant højrisiko cancer, kan patienten baseret på en individuel vurdering følges med PSA, senere fornyet mpMR eller TRUS og biopsi (21, 27).

Ad anbefaling 6) Da aktuelt over 8.000 mænd årligt udredes på mistanke om prostatacancer, er det afgørende, at såvel ubehaget samt den forbundne risiko for livstruende biopsirelaterede infektion (sepsis) forsøges elimineret. Af samme grund anbefales transrektale biopsier udført under relevant profylaktisk antibiotisk behandling og evt. lokalbedøvelse.

Ad anbefaling 7) mpMR er i modsætning til TRUS vist pålidelig til at detektere prostatacancer. Ud over lokalisation kan læsionerne risiko scores (PI-RADS-score). Ved rebiopsi forudgået af initialt benignt biopsifund, foretages nye prostatabiopsier forudgået af mpMR af prostata men ikke systematiske biopsier eller TUR-P (30).

Ad anbefaling 8) Rebioptering efter tidligere negative systematiske biopsier bør foretages ved målrettet prøvetagning af evt. mpMR-læsioner (dvs. PI-RADS \geq 4). Hvis den kliniske mistanke om prostatacancer opretholdes til trods for benigne målrettede biopsier, kan man udrede/følge patienten som i henhold til anbefaling 5.

Ad anbefaling 9) Da tumorerne typisk optræder multifokalt og deres lokalisation endvidere kan have betydning for behandlingsvalget, er det helt afgørende, at man efterfølgende har mulighed for at kunne få overblik over sygdommens nøjagtige lokalisation. Det er herudover afgørende vigtigt, at vævsprøverne håndteres, vurderes og afrapporteres korrekt og ensartet (39).

Ad anbefaling 10) Da 3-5 % af disse patienter, vil have en lille klinisk signifikant højrisiko cancer, kan patienten baseret på en individuel vurdering følges med PSA, senere mpMR eller TRUS og biopsi (21, 27).

Ad anbefaling 11) Prostata vil hos patienter, som åbenlyst ikke er kandidater til helbredende behandling, typisk findes stor, uregelmæssig og tumoromdannet og anbefales derfor ikke en præbiopisk MR-skanning. Herudover kan der være tale om patienter, hvis øvrige helbred og forventede restlevetid gør helbredende behandling irrelevant. Heller ikke disse tilfælde nødvendiggør en forfinet lokaldiagnostik udredning og man kan uden forudgående MR-skanning foretage det skønnede nødvendige antal standard biopsier (40).

Patientværdier og – præferencer

Patienterne vurderes individuelt med henblik på indikationen for at gennemgå en systematisk diagnostisk udredning under et kræftpakkeforløb. Evaluering af sundhedsstatus og forventet levetid udgør en vigtig parameter i den kliniske beslutning herom. Bioptering kan lede til alvorlige bivirkninger og senfølger. Alt imens risikoen for overdiagnosticering og deraf afledt overbehandling er udtalt, risikere ældre mænd samtidigt at blive underbehandlet.

Rationale

Da aktuelt over 8.000 mænd årligt udredes på mistanke om prostatacancer, er det afgørende, at man nationalt griber dette systematisk og ensartet an. Samtidig udfordres såvel tidlig opsporing og diagnosticering af en række forhold, som taler imod såvel aktiv opsporing som behandling af en stor patientandel. Danske patienter angiver sig frustrerede over det dobbelte budskab om vigtigheden af tidlig diagnose og samtidig risikoen for overdiagnosticering (41). Det anses for væsentligt, at der arbejdes aktivt for, at den diagnosticerede andel af patienter med klinisk insignifikant cancer ligesom antallet af biopsirelaterede komplikationer i fremtiden reduceres. Der er samtidig håb om, at en mere klinisk effektiv diagnostisk procedure vil kunne åbne muligheden for en fremtidig meningsfuld aktiv tidlig opsporing.

Bemærkninger og overvejelser

Udover sygdommens yderst forskelligartede kliniske potentiale udfordres PSA-testen samt strategi for tidlig opsporing og udredning af, at sygdommen ofte optræder multifokalt og heterogent. Ligesom et tumornegativt biopsifund ikke udelukker kræftsygdom, er et tumorpositivt biopsifund ikke nogen éntydig sikkerhed for afklaring af sygdommens aktuelle aggressivitet eller potentiale. Det er således afgørende, at der foretages en ensartet sufficient diagnostisk udredning, hvor der biopteres billedvejledt og målrettet med så få nåle som muligt. Da bioptering af prostata er såvel ubehagelig samt forbundet med risiko for livstruende sepsis, er det vigtigt at undersøgelsen foretages under lokalbedøvelse og relevant profylaktisk antibiotisk behandling.

Ad anbefaling 1 og 3: Da en landsdækkende implementering af en primær mpMR er ressourcekrævende med hensyn til såvel kapacitet som kvalifikationer, må implementeringen af den nye modalitet forventes at skulle ske gradvist under udfasning af TRUS med den systematiske biopsistrategi med 10-12 transrektal TRUS vejledte grovnålsbiopsier. Dog vil en unødvendig lang overgangsperiode, ikke mindst af patienthensynet, skønnes uhensigtsmæssig.

Kompetencer er afgørende for kvaliteten af såvel tolkning af mpMR som målrettet biopsitagning. En oplæring heri kræver typisk længerevarende supervision, og de involverede afdelinger opfordres til at føre nøje logbog eller database over de enkelte fagpersoners resultater. Der er et stort fremtidigt behov for, at MR undersøgelsens PI-RADS score af forandringer i prostata, som tumorgraderingen (Gleason score/ISUP grad) vil blive kodet og herved kunne tilgås via f.eks. LRP3 – til anvendelse i bl.a. den nationale kvalitetsdatabase.

4. Referencer

1. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
2. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
3. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *The Journal of urology*. 1999;162(2):293-306.
4. Hugosson J. European randomized study for prostate cancer: results of PSA-related screening in Göteborg. *Parthenon*. 1997;909(317):179-84.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. 1987;317(15):909-16.
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
7. Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU international*. 2008;102(10):1400-6.
8. Østerø í Jákupsstovu J, Brodersen J. Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer? *BMJ*. 2018;361.
9. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *The ProstateSupplement*. 1996;7:3-16.
10. Kræftpakkeforløb for prostatakraft. 2016.
11. Eldred-Evans D, Neves JB, Simmons LAM, Kanthabalan A, McCartan N, Shah TT, et al. Added value of diffusion-weighted images and dynamic contrast enhancement in multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer in the PICTURE trial. *BJU Int*. 2020;125(3):391-8.
12. Alabousi M, Salameh JP, Gusenbauer K, Samoilov L, Jafri A, Yu H, et al. Biparametric vs multiparametric prostate magnetic resonance imaging for the detection of prostate cancer in treatment-

- naive patients: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2019;124(2):209-20.
13. van der Leest M, Israel B, Cornel EB, Zamecnik P, Schoots IG, van der Lelij H, et al. High Diagnostic Performance of Short Magnetic Resonance Imaging Protocols for Prostate Cancer Detection in Biopsy-naive Men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur Urol.* 2019;76(5):574-81.
 14. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy Naive Men with Suspected Prostate Cancer: A Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2020.
 15. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* 2012;110(7):942-8.
 16. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(6):1045-53.
 17. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *European urology.* 2019.
 18. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e198427.
 19. Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(1):10-20.
 20. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(3):284-303.
 21. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet (London, England).* 2017;389(10071):815-22.
 22. Giganti F, Moore CM. MRI in early detection of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2019;29(6):563-8.

23. Boesen L, Thomsen FB, NÅ,rgaard N, LÅ,gager V, Balslev I, Bisbjerg R, et al. A predictive model based on biparametric magnetic resonance imaging and clinical parameters for improved risk assessment and selection of biopsy-naÅve men for prostate biopsies. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019;22(4):609â€”16.
24. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390-7.
25. van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019;75(4):570-8.
26. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):100-9.
27. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-77.
28. Dansk Prostata Cancer Database (DaProCadata). Årsrapporten med data fra 2018. 2018.
29. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *European urology*. 2006;50(3):498-505.
30. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003;62(5):883-7.
31. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(9):1164-87.
32. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *The Journal of urology*. 2012;187(4):1241-6.
33. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(18):1708-17.

34. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(16):3376-85.
35. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlander N, Horner M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. 2008;https://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/.
36. EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2020.
37. ACR E, AdMedTech. PI-RADS. Prostate Imaging - Reporting and Data System. 2019;2.1.
38. Boesen L, Norgaard N, Logager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. *European urology oncology*. 2019;2(3):311-9.
39. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: rationale and organization. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):1-5.
40. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):262-80.
41. Kirkegaard P, Edwards A, Nielsen TLO, Orntoft TF, Sorensen KD, Borre M, et al. Perceptions about screening for prostate cancer using genetic lifetime risk assessment: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):32.

5. Metode

Retningslinjen er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines - 2020 (36). De europæiske anbefalinger er nøje overvejet i en dansk kontekst. EAU guidelines anbefalinger vedr. PSA testning er således adapteret med et restriktivt nationalt forbehold.

Litteratursøgning

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2020 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 5.2 - 5.4, kap 5 Diagnostic evaluation (36).

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen og evidensgraderingen er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines - 2020(36).

Formulering af anbefalinger

Anbefalingens formulering er primært adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines - 2020 (36). Formuleringen har været forelagt og reviewet af medlemmerne i DAPROCA og afslutningsvist endeligt godkendt i plenum.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er udarbejdet i og af DAPROCA uden involvering af patienter eller andre interessenter.

Høring og godkendelse

DAPROCA's medlemmer har foretaget review og kommenteret retningslinjen, hvorefter den i plenum er gennemgået med henblik på endelig godkendelse. Retningslinjen har været i høring i Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC) med henblik på vurdering af anbefalinger, der udløser betydelig merudgift. Dette har givet anledning til nedsættelse af et nationalt behandlingsfællesskab til sikring af de nødvendige lokale ressourcer og kompetencer i forbindelse med en ensartet national implementering.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i retningslinjen vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der er stort behov for nye billeddannende modaliteter samt biologiske markører til tidlig prognostisering og prædiktio. Der er i den forbindelse et oplagt behov for redskaber til at indskrænke antallet af mænd, som pga. forhøjet PSA i fremtiden vil blive henvist til diagnostisk mpMR-skanning af prostata. Området har stort forskningsmæssig fokus.

Forfattere

På vegne af DAPROCA:

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

På såvel nationalt, regionalt som afdelingsniveau i DAPROCAdata at følge udviklingen med speciel fokus på tidlig opsporing, forbedret overensstemmelse mellem klinisk og patologisk lokalstadie (cT vs. pT) og tumorgradering (Gleason score/ISUP grad) biopsier og præparat imellem. I databasens kvalitetsindikatorer sæt indgår indlæggelseskrævende morbiditet efter biopsi. Overordnet overvåges for regionale kvalitetsforskelle.

Den kommende implementering af diagnostik MR og målrettet biopsistrategi vil af ressourcemæssige årsager – økonomiske som kvalifikationsmæssige forventes at ske gradvist under samtidig udfasning af de hidtidige TRUS med standardbiopsier. Implementeringen vil overvåges gennem egnede procesindikatorer i den nationale kvalitetsdatabase, DAPROCAdata. Der er et stort fremtidigt behov for, at MR undersøgelsens PI-RADS score af forandringer i prostata, på samme vis som tumor graderingens Gleason score/ISUP grad vil blive kodet og herved kunne tilgås via f.eks. LRP3.

Plan for audit og feedback

Ud over en generel regional variation ved håndtering af diagnose og håndtering af lokaliseret prostatacancer samt morbiditet ved bioptering og operation følger DAPROCAdata allerede udviklingen af kvaliteten og evt. regionale variationer vedr. tumorstadie og patologi præ- og postoperativt.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2020-EAU-EAUNM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancerr-Guidelines-Search-Strategy.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. marts 2019 til 18. april 2019.

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 sidehenvisning 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.