



Stadieinddeling af prostatacancer

Version 1.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. oktober 2020 af DaProCa

Administrativ godkendelse

8. januar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. september 2021

INDEKSERING

DaProCa, TNM, stadie
prostatacancer, prostatakraft

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
4. Referencer	6
5. Metode	8
6. Monitoreringsplan.....	10
7. Bilag	10
8. Om denne kliniske retningslinje.....	11

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1 (2019)

Ændring	Beskrivelse	Implikationer
(afsnittet i retningslinjen – angiv specifikt hvilket afsnit det omhandler hvis der er flere afsnit under kapitel 3 (grundlag) i retningslinjen)	(beskrivelse af ændringer logges (kort), så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)	(Såfremt ændringerne medfører nye bemærkninger og overvejelser, f.eks. i forhold til implementering anføres dette i retningslinjen)
<i>Anbefalinger</i>	For gruppen af patienter med mellem risiko prostata cancer skiftes til en opdateret algoritme, se publikation. Ved en opdaterede algoritme er grænsen for lymfeknudevurdering sat ved > 7%	

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **T- stadie bør primært undersøges ved DRE, evt. i kombination med TRUS eller MR (B)**
2. **N-stadie bør undersøges ved høj risiko patienter samt mellemrisiko patienter, der har risiko på $\geq 7\%$ for lymfeknudeinvolvering (B)**
 - Ved kirurgisk strategi: Lymfadenektomi foretages samtidig med radikal prostatektomi.
 - Ved strålebehandlings strategi: N-stadie vurderes med CT af bækken og abdomen.
3. **M-stadie bør undersøges ved PSA > 20 eller Gleason $\geq 4+3$ eller $\geq cT2c$ (B)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter der er diagnosticeret med prostatacancer. Baggrunden er at stadietildelingen er en hjørnesteen i valg af behandlingsstrategi for enhver prostatacancer patient.

Formål

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

Patientgruppe

Denne retningslinje er gældende for patienter med prostatacancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor målgruppen er urologer, uro-onkologer, nuklearmedicinere, kliniske fysiologer, radiologer, patologer samt praktiserende læger, som er involveret i behandling og opfølgning af patientgruppen.

3. Grundlag

1. T- stadie bør primært undersøges ved DRE, evt. i kombination med TRUS eller MR (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 6 studier, som summerer til en anbefaling med styrken B ud fra Oxford. Herunder er studierne fund beskrevet.

Det kliniske tumorstadium, med skelnen mellem intraprostatisk (cT1–T2) og ekstraprostatisk (cT3–T4) tumorvækst, har afgørende betydning for behandlingsmulighederne. Vurderingen baseres primært på rectaleksploration (DRE), men kan suppleres med baggrund i billeddannende modaliteter. DRE undervurderer ofte tumors udbredning; en opgørelse har fundet positiv korrelation mellem DRE og pT-stadium i mindre end 50 % af tilfældene (1). PSA niveau stiger ofte med stigende sygdomsstadium. Alligevel har PSA hos den enkelte patient kun begrænset evne til at udsige noget om den endelige patologi. Kombinationen af PSA, Gleason score på biopsier og klinisk tumorstadium er mere anvendeligt til skøn over pT-stadium end de enkelte faktorer alene (2).

Den mest almindelige metode til visualisering af prostata er transrektal ultralyd-undersøgelse (TRUS). Imidlertid er højst 60 % af eventuelle tumorer synlige herved (3)[1b]. TRUS kan ikke påvise ekstraprostatisk vækst med sikkerhed; men TRUS i kombination med DRE kan dog øge sensitiviteten for påvisning af T3 tumor mere end hver metode alene (3)[1b].

Prostata mpMR er ikke perfekt til lokal stadiuminddeling, men kan i kombination med kliniske data med acceptabel succes forudsige T3 stadium (sensitivitet 61 % og specificitet på 88 %). EAU anbefaler brug af MR til T-stadium ved intermedier og højrisiko patienter. MR prostata har lav sensitivitet for at detektere fokal mikroskopisk prostatacancer og anbefales derfor ikke til pt. med lav risiko (4-6).

Patientværdier og –præferencer

Ingen bemærkninger, da stadiuminddeling ikke synes at være følsomt over for patientværdier og –præferencer.

Rationale

DRE er fortsat den primære undersøgelse til vurdering af T-stadiet.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

2. N-stadium bør undersøges ved højrisiko patienter samt intermedier-risiko patienter, der har risiko på ≥ 7 % for lymfeknudeinvolvering (B)

- **Ved kirurgisk strategi: Lymfadenektomi foretages samtidig med radikal prostatektomi.**
- **Ved strålebehandlings strategi: N-stadie vurderes med CT af bækken og abdomen.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 6 studier, som summerer til en anbefaling med styrken B ud fra Oxford. Herunder er studierne fund beskrevet.

Bestemmelse af N-stadie foretages i de tilfælde, hvor fundene vil påvirke behandlingen. Dette kan være tilfældet ved overvejelser om intenderet kurativ terapi. Høj PSA, cT2b-cT3, høj Gleason score og perineural tumorinfiltration på biopsier er forbundet med høj risiko for lymfeknudemetastaser (7-9).

Det anbefales at foretage vurdering af lymfeknudeinvolvering ved alle højrisiko patienter samt ved intermediær-risiko patienter, hvor der er en risiko på $\geq 7\%$ for spredning. Risikovurderingen foretages ved brug af Briganti nomogram (10-11). Kirurgisk lymfadenektomi er fortsat den bedste metode til bestemmelse af N-stadie, men i Danmark anbefales dette indgreb som standard ikke foretaget som isoleret indgreb.

Ved planlagt radikal prostatektomi foretages, hvis det er indiceret, samtidig udvidet lymfadenektomi. Forud for kurativ strålebehandling anbefales bestemmelse af N-stadie ved CT skanning af bækken og abdomen (kapitel 8), såfremt det findes indiceret. Viser CT skanning fund af enkelte lymfeknuder over 15mm på den korte akse anbefales nærmere udredning med ex. grovnålsbiopsi.

Fra EAU anbefales at benytte CT til vurdering af lymfeknudeinvolvering ved alle højrisiko patienter samt ved intermediær-risiko patienter med Gleason score = 4+3 (ISUP grad 3). Vi har valgt at afvige fra dette i det risiko beregningen og lymfadenektomi er mere præcise metoder.

Prostate-specific membrane antigen-based (PSMA) PET har vist potentiale til at bedømme både N og M stadiet (12, 13). Men studier har samtidig vist, at PSMA PET kan overse læsioner < 5 mm (14).

Patientværdier og –præferencer

Ingen bemærkninger, da stadietinddeling ikke synes at være følsomt over for patientværdier og –præferencer.

Rationale

Anbefaling 2: CT scanning af abdomen og bækken til vurdering af N-stadie er en suboptimal metode, den er valgt ud fra rationalet at alternativet er en operation.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

- 3. M-stadie bør undersøges ved PSA > 20 eller Gleason score $\geq 4+3$ (ISUP grad ≥ 3) eller \geq cT2c (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 2 studier, som summerer til en anbefaling med styrken B ud fra Oxford. Herunder er studierne fund beskrevet.

Udviklingen indenfor M-stadie bedømmelse er i hastig udvikling. Litteraturen dokumenterer at PSMA, Cholin, og Fluorid PET/CT samt MR har en bedre sensitivitet til detektion af knoglemetastaser sammenlignet med den traditionelle knoglescintigrafi, men den kliniske værdi af en tidligere detektion af metastaserne er fortsat uklar (15). Derfor anbefales det fortsat, at M-stadiet vurderes med knoglescintigrafi (16). EAU anbefaler, at M-stadiet vurderes ved PSA > 20 eller Gleason score $\geq 4+3$ (ISUP grad ≥ 3) eller $\geq cT2c$.

Der henvises samtidig til kapitel 4.1 – 4.3 "Klassifikation og stadieinddeling" samt kapitel 8 "Billeddiagnostik" for en uddybende gennemgang af billeddiagnostik.

Patientværdier og –præferencer

Ingen bemærkninger, da stadieinddeling ikke synes at være følsomt over for patientværdier og –præferencer.

Rationale

Ingen bemærkninger.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology*. 1986;136(6):1228-30.
2. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU international*. 2013;111(1):22-9.
3. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology*. 1997;157(3):902-6.
4. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(2):233-45.
5. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*. 2004;232(1):133-9.

6. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. *The Journal of urology*. 2004;172(4 Pt 1):1306-10.
7. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(2):624-9.
8. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Cucchiara V, Vizziello D, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *Journal of endourology*. 2014;28(4):416-23.
9. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urologia internationalis*. 2014;92(3):300-5.
10. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *European Urology* 2019;75:506-514.
11. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *European Urology*. 2017;72:632-640.
12. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-37.
13. Obek C, Doganca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yildirim A, et al. The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(11):1806-12.
14. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU international*. 2017;119(2):209-15.
15. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *The Prostate*. 2014;74(5):469-77.
16. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2020, afsnit 2: Methods og 5: Diagnostic Evaluation.

Litteraturgennemgang

Nærværende guidelines er baseret på EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5_3). EAU anvender en modificeret udgave af Oxford 2009 og har for nuværende ikke præsenteret Levels of Evidence for kapitel 5 som vi har adapteret til denne retningslinje (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2>). EAU er kontaktet mhp. deling af deres litteraturgennemgang og vi forventer at kunne præsentere Level of Evidens for de inkluderede studier ved næste opdatering.

Formulering af anbefalinger

DaProCa lægger sine retningslinjer op ad EAU guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2020, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinjerne er blevet gennemgået, diskuteret og godkendt i DaProCa inden offentliggørelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje vurderes at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der er udsigt til at MR og PET/CT får en større udbredelse i de kommende år, begge modaliteter medfører risiko for stage-migration idet der er en forventning om at metoderne kan detektere metastaser tidligere. Inden indførelse af nye billeddiagnostiske modaliteter er det vigtigt at klarlægge konsekvenserne.

Forfattere

På vegne af DaProCa:

- Urolog. Overlæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, 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 Urinvejs sygdomme, Herlev Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev 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.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.

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. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for dette kapitel.

Plan for audit og feedback

Retningslinjen bliver opdateret årligt i DaProCa.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2020, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)). EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2019-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancer-Search-Strategiesv2.pdf> Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries og er foretaget i perioden 1. august 2020 – december 2020.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

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