



# Patoanatomisk diagnostik af prostatacancer

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

15. december 2020 (DaProCa)

#### **Administrativ godkendelse**

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

### **REVISION**

Planlagt: 30. oktober 2021

### **INDEKSERING**

Prostatacancer, Gleason score, ISUP grad, pT-stadium, nålebiopsi, prostatektomi

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Grovnålsbiopsier – makroskopisk håndtering .....	2
Grovnålsbiopsier – mikroskopisk beskrivelse og kodning.....	2
Prostatektomipræparat – makroskopisk håndtering .....	3
Prostatektomipræparat – mikroskopisk beskrivelse og kodning .....	3
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	6
Grovnålsbiopsier – makroskopisk håndtering .....	6
Grovnålsbiopsier – mikroskopisk beskrivelse og kodning.....	7
Prostatektomipræparat – makroskopisk håndtering .....	10
Prostatektomipræparat – mikroskopisk beskrivelse og kodning .....	12
4. Referencer .....	15
5. Metode .....	19
6. Monitorering .....	20
7. Bilag .....	20
8. Om denne kliniske retningslinje.....	21

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Grovnålsbiopsier – makroskopisk håndtering

1. Ved undersøgelse af grovnålsbiopsier fra prostata bør en rekvisition indeholde oplysninger om PSA-værdi (inkl. evt. behandling med 5-alfa-reductase-hæmmer), cT-stadium, biopsilokalitet samt biopsiantal fra hver lokalitet (Svag)
2. Biopsierne fremsendes udstrakt på papir eller lignende, ikke frit flydende i formalin (Svag)
3. Biopsier fra forskellige lokaliteter skal håndteres som forskellige materialer (Svag)
4. Biopsiernes antal angives, og biopsilængden måles, inden vævspræparation og paraffinindstøbning (Svag)
5. Biopsierne strækkes/flades ud og lægges i samme niveau ved indstøbning (Svag)
6. Der kan indstøbes maksimalt 3 biopsier i samme blok (Stærk)
7. Der skæres snit til HE-farvning i 3 niveauer (Stærk). Der reserveres mellemliggende ufarvede snit til bl.a. immunhistokemi

## Grovnålsbiopsier – mikroskopisk beskrivelse og kodning

8. I tilfælde af cancer angives den histologiske tumortype som defineret i WHO-klassifikationen 2016 (Stærk)
9. Histologisk gradering anføres som Gleason score (GS) og ISUP grad iht. ISUP 2005 og 2014 (Stærk)
10. For hver biopsilokalisation angives Gleason vækstmønstre i hyppighedsrækkefølge med hyppigste først (Svag)
11. Samlet (global) GS og ISUP grad for hele biopsisættet angives og kodes (Svag)
12. Samlet (global) andel af vækstmønster 4 angives ved GS 3+4 /ISUP grad 2 (Svag)
13. Samlet antal af biopsier samt antallet af biopsier med cancer skal anføres (Stærk)
14. Lineær karcinomudbredning i hver biopsi/biopsilokalitet angives i mm (Svag)

15. Evt. forekomst af intraduktalt karcinom, kribriformt vækstmønster 4, ekstraprostatisk spredning, lymfovaskulær invasion og perineural vækst angives (Svag)
16. Kodning til Patobank følger kodevejledningen på [www.patobank.dk](http://www.patobank.dk) (Svag)

## Prostatektomipræparat – makroskopisk håndtering

17. Hele overfladen af prostatektomipræparatet tusches for at demonstrere den kirurgiske margin. Fiksering bør vare minimum 24 timer (Stærk)
18. Prostata vejes, efter at vesicula seminalis og ductus deferens er fjernet (Svag)
19. Ved udskæring fjernes apex og basis og skæres i sagittale eller koronale skiver. Midterste del skæres i horisontale skiver vinkelret på længdeaksen af urethras distale stykke (Stærk)
20. Det anbefales, at hele prostata indstøbes (Stærk). Ved stor prostata (> 60 g) kan partiel indstøbning overvejes
21. Der tages minimum 1 snit fra prostatanære del af vesicula seminalis bilateralt (Stærk)
22. Ved lymfadenektomi skal alle lymfeknuder indstøbes (Stærk)

## Prostatektomipræparat – mikroskopisk beskrivelse og kodning

23. Angiv den histologiske tumortype som defineret i WHO-klassifikationen 2016 (Stærk)
24. Histologisk gradering som global GS/ISUP grad samt angivelse af et eventuelt tertiært vækstmønster, hvis dette er high grade (Stærk)
25. Kvantificering af tumormængde anbefales (Svag)
26. Stadieinddeling efter TNM 8th (Stærk). Herunder, hvis der er tale om ekstraprostatisk vækst, at angive lokaliseringen, og om den er fokal (<1 HPF i  $\leq 2$  separate snit) eller udbredt
27. Stillingtagen til resektionsrande (Stærk). Hvis der er karcinom i resektionsranden, angiv lokaliseringen, udbredelsen i mm og om den er fokal ( $\leq 3$  mm) eller udbredt

28. Ved lymfadenektomi, angiv antallet af lymfeknuder samt antallet af lymfeknudemetastaser (Stærk)
29. Kodning til Patobank følger kodevejledningen på [www.patobank.dk](http://www.patobank.dk) (Svag)

## 2. Introduktion

### Formål

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

Det konkrete formål er at sikre en ensartet og klinisk relevant patoanatomisk diagnostik ved udredning og behandling af prostatacancer.

### Patientgruppe

Patienter under udredning for, behandling af og opfølgning af prostatacancer.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Dvs. patologer, urologer, onkologer, billeddiagnostikere m.fl.

## 3. Grundlag

### Grovnålsbiopsier – makroskopisk håndtering

1. **Ved undersøgelse af grovnålsbiopsier fra prostata bør en rekvisition indeholde oplysninger om PSA-værdi (inkl. evt. behandling med 5-alfa-reductase-hæmmer), cT-stadium, biopsilokalitet samt biopsiantal fra hver lokalitet (Svag)**
2. **Biopsierne fremsendes udstrakt på papir eller lignende, ikke frit flydende i formalin (Svag)**
3. **Biopsier fra forskellige lokaliteter skal håndteres som forskellige materialer (Svag)**
4. **Biopsiernes antal angives, og biopsilængden måles, inden vævspræparation og paraffinindstøbning (Svag)**
5. **Biopsierne strækkes/flades ud og lægges i samme niveau ved indstøbning (Svag)**
6. **Der kan indstøbes maksimalt 3 biopsier i samme blok (Stærk)**
7. **Der skæres snit til HE-farvning i 3 niveauer (Stærk). Der reserveres mellemliggende ufarvede snit til bl.a. immunhistokemi.**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne lægger sig op ad de nyeste anbefalinger fra International Society of Urological Pathologists (ISUP) (1), International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (2), Royal College of Pathologists (RCPath) (3) og European Association of Urology (EAU) (4). Der henvises til disse for en detaljeret litteraturgennemgang og evidensgradering.

Entydig lokalisation af biopsierne er vigtig aht. behandlingsplanlægning og -beslutning og kvalitetsopfølgning af udført billeddiagnostik (EAU, ICCR, (2, 4, 5).

Antal biopsier med cancer og cancerens lineære udbredning er associeret med cancervolumen, pT-stadium i prostatektomien og prognose (2-4). Et arbejde fandt, at en biopsilængde på 13 mm havde en optimal sensitivitet og specificitet for at detektere prostatacancer (6).

Der kan indstøbes op til 3 biopsier pr. blok, idet det er vist, at op til 3 biopsier pr. blok kunne indstøbes uden signifikant tab af væv, forudsat at biopsierne blev indstøbt udstrakt og i samme plan (4, 7-10). Det anbefales ikke at indstøbe >3 biopsier pr. blok (3, 7, 11).

Skæring i flere niveauer øger konklusiv diagnostik af cancer og medvirker til at undgå overdiagnostik af high grade Gleason vækstmønstre (4, 10, 12). Skæring i <3 niveauer kan betyde, at en del væv og dermed vigtige kliniske informationer mistes (3, 12, 13), og medføre unødvendig rebioptering og dermed biopsirelateret

morbiditet. Vi anbefaler derfor, at der skæres i serier i 3 niveauer fra øverste, midterste og nederste del af biopsien med mellemrum på 10-20  $\mu$  afhængig af biopsiens tykkelse. Der gemmes et antal mellemliggende ufarvede snit (coatede, ladede) til evt. immunhistokemi.

### Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingerne i DaProCas retningslinje 5.2 Diagnostik og 8 Billeddiagnostik kan med samtidig brug af både systematiske og målrettede biopsier medføre en øget belastning og dermed merudgift på danske patologiafdelinger i en periode med en øget afvikling af MR-skanninger med målrettede biopsier. Dette kan endvidere medføre en øget diagnostik af potentielt kurable patienter, hvoraf nogle vil få tilbudt radikal prostatektomi, hvilket også kan belaste patologiafdelingerne.

## Grovnålsbiopsier – mikroskopisk beskrivelse og kodning

8. **I tilfælde af cancer angives den histologiske tumortype som defineret i WHO-klassifikationen 2016 (Stærk)**
9. **Histologisk gradering anføres som Gleason score (GS) og ISUP grad iht. ISUP 2005 og 2014 (Stærk)**
10. **For hver biopsilokalisation angives Gleason vækstmønstre i hyppighedsrækkefølge med hyppigste først (Svag)**
11. **Samlet (global) GS og ISUP grad for hele biopsisættet angives og kodes (Svag)**
12. **Samlet (global) andel af vækstmønster 4 angives ved GS 3+4 /ISUP grad 2 (Svag)**
13. **Samlet antal af biopsier samt antallet af biopsier med cancer skal anføres (Stærk)**
14. **Lineær karcinomudbredning i hver biopsi/biopsilokalitet angives i mm (Svag)**
15. **Evt. forekomst af intraduktalt karcinom, kribriformt vækstmønster 4, ekstraprostatisk spredning, lymfovaskulær invasion og perineural vækst angives (Svag)**
16. **Kodning til Patobank følger kodevejledningen på [www.patobank.dk](http://www.patobank.dk) (Svag)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne lægger sig op ad de nyeste anbefalinger fra International Society of Urological Pathologists (ISUP) (1), International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (2), Royal College of Pathologists (RCPath) (3) og European Association of Urology (EAU) (4). Der henvises til disse for en detaljeret litteraturgennemgang og evidensgradering. Ud fra disse internationale guidelines er der derudover søgt ad hoc.



## Tumorklassifikation

Tumortypen skal angives i henhold til WHO-klassifikationen 2016 (14).

## Gradering

Gradering af adenokarcinom udføres efter Gleason score (GS) samt den heraf afledte ISUP grad (15, 16). I det følgende vil vækstmønster (engelsk: pattern eller grade) anvendes ved beskrivelse af GS og grad kun for ISUP grad (engelsk: ISUP Grade Group).

I prostatabiopsier med to forskellige vækstmønstre udregnes GS som summen af det hyppigste vækstmønster og det næsthypigste vækstmønster. Hvis der kun er ét vækstmønster, fordobles dette. En minimal (<5%) andel af vækstmønster 3 skal ikke indregnes i GS. Hvis der er >2 vækstmønstre, udregnes GS som det hyppigste vækstmønster + det værste vækstmønster af de øvrige ("most+worst"). GS <6 bør ikke tildeles biopsier/biopsisæt, idet vækstmønster 1 og 2 med vores nuværende viden og anvendelse af immunhistokemi formentlig ikke er adenokarcinom.

ISUP anbefaler (senest i 2019)(1) at tildele separate GS til hver biopsi. Rationalet er at skelne forskellige tumorfoci med forskelligt malignitetspotentiale fra hinanden. Denne fremgangsmåde vil dog i nogen situationer kunne resultere i overgradering (3), hvis biopsien med højest GS ukritisk bliver brugt til behandlingsstratificering uden skelnen til størrelsen af fokus i biopsien og protokol for biopsitagning. RCPATH anfører, at benyttelse af såvel global som "worst" GS vil have indbyggede fejlkilder og anbefaler at benytte en subjektiv "best judgement" metode til at angive en enkelt samlet GS/ISUP grad på biopsisæt. Denne anbefaling anerkender således behovet for at have én behandlingsbestemmende GS pr. biopsisæt, omend metoden er subjektiv og varierende.

En tildeling af forskellige GS til samme biopsiserie vil ud over problemer med behandlingsstratificering resultere i problemer mht. databaseregistrering og forskning.

I Danmark benyttes i lighed med EAU's guidelines (4) den globale GS på biopsisættet. Denne beregnes ved at estimere den totale andel af de forskellige vækstmønstre i alle karcinominvolverede biopsier og beregne en samlet GS/ISUP grad på baggrund heraf. Flere studier understøtter, at dette mål er mindst ligeværdigt i forhold til "worst GS"/separate GS i forudsigelse af fund i evt. efterfølgende prostatektomi samt i biokemisk recidivfrekvens (4, 17).

Således kodes kun én samlet (global) GS/ ISUP grad på biopsisættet. For at imødekomme ønsket om at identificere et evt. mere højmalignt tumorfokus anbefaler DaProCa herudover i den mikroskopiske beskrivelse at anføre Gleason vækstmønstre i hyppighedsrækkefølge for de enkelte biopsier/biopsilokalisationer (4).

Det er i flere studier vist, at den totale andel af vækstmønster 4 i biopsierne (globalt vækstmønster 4) har prognostisk betydning(1, 18). Dette er især relevant ved mindre andele af vækstmønster 4, hvor det evt. kan stratificere, hvilke patienter der kan følges i Active Surveillance. Derfor anbefales det at angive procent af vækstmønster 4 som en samlet andel i alle biopsier (globalt vækstmønster grad 4) i tilfælde med global GS 3+4/ISUP grad 2. ISUP anbefaler tillige at gøre dette for ISUP grad 3(1). I disse tilfælde er det dog indbygget i graderingen, at vækstmønster 4 udgør >50% af karcinomet, og da der i disse tilfælde forekommer at være en mere usikker klinisk gevinst ved en præcis kvantificering, er dette ikke obligatorisk.

## Tumorkvantificering

Antallet af biopsier med cancer ud af det samlede biopsisæt skal angives (3, 4, 19).

Den lineære udbredning af cancer i hver biopsi skal angives (3, 4, 19). For en ensrettet praksis nationalt anbefales det at angive længden af cancer i den enkelte biopsi/biopsilokalitet i millimeter og herudover at angive det samlede biopsimål målt på glasset. Det er valgfrit, hvorvidt man vil omregne dette til en procentandel og herudover angive denne i patologirapporten.

I tilfælde af diskontinuerte karcinomfoci i samme biopsi er der ikke international konsensus om, hvorledes dette kvantificeres. Brimo et al. undersøgte forskellige metoder til mål af diskontinuerte foci, og fandt ingen væsentlig forskel på biokemisk recidivfrekvens ved inklusion eller eksklusion af mellemliggende ikke-neoplastisk væv, så længe dette højst målte 5 mm (20). I et senere studie anbefalede Karram et al. at måle alle karcinomfoci samlet "ende-til-ende", uanset mængden af mellemliggende ikke-neoplastisk væv (21), da der herved opnåedes mere signifikant sammenhæng med pT-stadium og resektionsrandsforhold end ved at ekskludere mellemliggende, ikke-neoplastisk væv. Dette fund blev senere understøttet af et andet studie som fandt, at diskontinuerte tumorfoci i biopsien oftest repræsenterer flere udsnit af samme større, irregulære tumorfokus i prostatektomi præparatet (22). Der kan dog også stilles spørgsmålstegn ved altid at måle karcinomets længde inklusiv mellemliggende ikke-neoplastisk væv, uanset afstanden, da dette i tilfælde af multifokal, low-grade cancer kan resultere i et misvisende stort tumormål og medføre risiko for overbehandling (23). En konsensusartikel foreslår at angive begge mål (såvel inklusiv som eksklusiv mellemliggende ikke-neoplastisk væv) i tilfælde af diskontinuerte karcinomfoci (24), mens ICCR anbefaler at gøre det samme i tilfælde af små, diskontinuerte foci af low-grade karcinom (19).

På baggrund af dette anbefaler DaProCas patologer at regne diskontinuerte karcinomfoci som ét fokus og at måle dem inklusiv mellemliggende ikke-neoplastisk væv, så længe afstanden imellem de maligne kirtler er  $\leq 5$  mm. Hvis det mellemliggende ikke-neoplastiske prostatavæv måler mere end 5 mm, anbefaler vi, især ved små foci af low grade cancer, at måle hvert fokus separat og samtidig anføre, at der er tale om flere foci, f.eks. "To separate foci målende hhv. 1 mm og 2 mm (involverende et 15 mm stort område)".

## Andre faktorer med prognostisk betydning som derfor bør nævnes i patologirapporten

Forekomsten af intraduktalt karcinom som defineret i WHO klassifikationen bør rapporteres. Hvis intraduktalt karcinom er til stede uden samtidig invasivt adenokarcinom (sjældent), skal det ikke Gleason scores, men man bør anføre den hyppige sammenhæng med ikke-samplet, high-grade invasivt adenokarcinom. Ved samtidigt invasivt adenokarcinom medregnes den intraduktale komponent i GS/ISUP grad (1, 4).

Kribriformt vækstmønster 4 har i flere studier vist sig at have en dårligere prognose end andre Gleason 4 vækstmønstre, og tilstedeværelsen heraf bør rapporteres, især ved GS 3+4 og 4+3/ISUP grad 2 og 3 (1, 4).

Lymfovaskulær invasion (LVI). Invasion i lymfatiske kar eller blodkar er yderst sjældent forekommende, men data tyder på, at LVI har en selvstændig prognostisk betydning for øget recidivrisiko, og det bør derfor rapporteres, hvis det er til stede (4, 19).

Perineural vækst. Den prognostiske betydning af perineural vækst er usikker, men studier indikerer, at der ved lokaliseret sygdom er en sammenhæng mellem perineural vækst i nålebiopsier og ekstraprostatisk vækst i efterfølgende prostatektomi, hvorfor forekomst af perineural vækst i nålebiopsier bør rapporteres (3, 4, 19).

Ekstraprostatisk vækst bør rapporteres, inklusive lokalisation (for korrelation af MR-fund og operationsplanlægning). Ekstraprostatisk vækst defineres som utvetydig indvækst af cancer direkte i fedtvæv, idet intraprostatisk fedt er sjældent forekommende og hvis det er til stede, da beskrevet som ganske små grupper af fedtceller. Indvækst i tværstribet muskulatur indikerer ikke ekstraprostatisk vækst (3, 4, 19).

Indvækst i den muskulære væg af den ekstraprostatisk del af vesicula seminalis skal ligeledes rapporteres, hvis dette med sikkerhed kan påvises. I praksis vil dette næsten udelukkende være tilfældet i targeterede biopsier fra vesicula seminalis. I øvrige nålebiopsier er det vanskeligt med sikkerhed at skelne indvækst i den ekstraprostatisk vesicula seminalis fra involvering af intraprostatisk vesicula seminalis/ductus ejaculatorius.

### Kodning

Alle prostatabiopsier kodes efter retningslinjer anbefalet af DaProCas patologer. En stringent og ensartet kodning er vigtig aht. dataoverførsel til den tilknyttede database DaProCadata. I kodevejledningen er anført en liste over anbefalede SNOMED-koder. En prostatabiopsi, som ikke indeholder kirtelvæv, skal kodes som 'ikke-repræsentativ' eller 'uegnet til diagnostisk vurdering'.

## Prostatektomi præparat – makroskopisk håndtering

17. **Hele overfladen af prostatektomi præparatet tusches for at demonstrere den kirurgiske margin. Fiksering bør vare minimum 24 timer (Stærk)**
18. **Prostata vejes, efter at vesicula seminalis og ductus deferens er fjernet (Svag)**
19. **Ved udskæring fjernes apex og basis og skæres i sagittale eller koronale skiver. Midterste del skæres i horisontale skiver vinkelret på længdeaksen af urethras distale stykke (Stærk)**
20. **Det anbefales, at hele prostata indstøbes (Stærk). Ved stor prostata (> 60 g) kan partiel indstøbning overvejes**
21. **Der tages minimum 1 snit fra prostatanære del af vesicula seminalis bilateralt (Stærk)**
22. **Ved lymfadenektomi skal alle lymfeknuder indstøbes (Stærk)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne lægger sig op ad de nyeste anbefalinger fra International Society of Urological Pathologists (ISUP) (1), International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (2), Royal College of Pathologists (RCPath) (3) og European Association of Urology (EAU) (4). Der henvises til disse for en detaljeret litteraturgennemgang og evidensgradering. Ud fra disse internationale guidelines er der derudover søgt ad hoc.

Den histologiske undersøgelse ved en radikal prostatektomi skal hjælpe til med at beskrive pT-stadiet, histologisk type, differentieringsgrad og kirurgisk margin. Efter modtagelse af prostatektomi præparatet skal dette fikseres i formalin i mindst 24 timer, gerne længere afhængigt af størrelse. Det anbefales ikke at lægge

fikseringsfremmende snit, da de ofte medfører blotlagt kirtelvæv som følge af øget tryk i prostata pga. fx hyperplasi. Overfladen tuses for at demonstrere de kirurgiske marginer, dette kan både gøres før og efter fiksering. Det anbefales at bruge forskellige farver for at illustrere lateralitet. Herefter fjernes vesicula seminalis og ductus deferens, og prostata vejes (3). Man skærer apex og basis fra, og de skæres i sagittale eller koronale snit. Den midterste del skæres i horisontale snit på 3-4 mm, vinkelret på længdeaksen af urethras distale stykke (25). Der er ikke konsensus om, hvorvidt de horisontale skiver indstøbes i megablokke eller standardblokke, idet metoderne anses som ligeværdige. Megasnit giver bedre topografisk visualisering og bedre sammenhæng med præoperativ billeddannelse, men er mere tidskrævende i laboratoriet. Det anbefales at støbe hele prostata ind, da prostatakarcinom ofte ikke er makroskopisk synligt (26). Det giver en bedre fremstilling af de kirurgiske marginer og udbredningen af karcinom (pT-stadium) (27). Partiel indstøbning kan overvejes ved store prostatae (>60 g). Der findes forskellige metoder til partiel indstøbning. EAU anbefaler metoden, som inkluderer komplet indstøbning af apex, basis og posteriore del prostata, samt et enkelt snit fra midt-antérieure del af hver lap. Forekomst af karcinom i et midt-antært snit skal medføre total indstøbning af hele samme side. En undersøgelse sammenlignede denne metode med total indstøbning og fandt 98% af prostatakarcinom med GS  $\geq 7$ , 100% af tilfælde med positiv margin og 96% af tilfælde med ekstraprostatisk vækst (28). En anden metode inkluderer komplet indstøbning af apex og basis og hver anden skive fra midterste del af prostata. En undersøgelse sammenlignede denne metode med total indstøbning og fandt at i 2,8% af prostatektomi præparaterne måtte GS ændres, og i 3,2 % måtte pTNM-stadiet ændres; 2,6% fra pT2b til pT2c og kun 0,8% fra pT2c til pT3a. I 0,4% af prostatektomi præparaterne oversås adenokarcinom i den kirurgiske margin (29). Hvis man vælger partiel indstøbning, anbefales en af disse to metoder eller en anden ligeværdig metode, hvor apex og basis totalindstøbes.

Angående vesicula seminalis er det vist, at spredning af karcinom til distale vesicula seminalis ikke forekommer isoleret uden proksimal (prostatanær) vesicula seminalis involvering (30). Det er derfor ikke nødvendigt at indstøbe hele vesicula seminalis, men kun overgangen fra prostata til vesicula seminalis (31).

### Lymfadenektomi

Ved lymfadenektomi skal alt vævet fikseres i formalin i minimum 24 timer. Når man indstøber alt vævet inkl. fedtvæv, øger det antallet af fundne lymfeknuder (3). Det er dog usikkert, hvor stor klinisk relevans det har at undersøge de impalpable lymfeknuder. Et studie undersøger 109 patienter, som har fået foretaget lymfadenektomi i forbindelse med radikal prostatektomi. De indstøber hele præparatet inkl. fedtvæv, og finder kun 1 patient med en solitær lymfeknudemetastase i en impalpaper lymfeknude uden metastase i andre lymfeknuder (32). ISUP anbefaler som minimum at indstøbe alle lymfeknuder (24). Vi foreslår at øge udbyttet af fundne lymfeknuder ved efter formalinfiksering at behandle præparatet med et fedtklaringsmiddel, fx GEWF (glacial acetic acid, ethanol, distilled water, formaldehyde).

### Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingerne i DaProCas retningslinje 5.2 Diagnostik og 8 Billeddiagnostik kan med samtidig brug af både systematiske og målrettede biopsier medføre en øget belastning og dermed merudgift på danske patologiafdelinger i en periode med en øget afvikling af MR-skanninger med målrettede biopsier. Dette kan endvidere medføre en øget diagnostik af potentielt kurable patienter, hvoraf nogle vil få tilbudt radikal prostatektomi, hvilket også kan belaste patologiafdelingerne.

## Prostatektomi præparat – mikroskopisk beskrivelse og kodning

23. **Angiv den histologiske tumortype som defineret i WHO-klassifikationen 2016 (Stærk)**
24. **Histologisk gradering som global GS/ISUP grad samt angivelse af et eventuelt tertiært vækstmønster, hvis dette er high grade (Stærk)**
25. **Kvantificering af tumormængde anbefales (Svag)**
26. **Stadieinddeling efter TNM 8th (Stærk). Herunder, hvis der er tale om ekstraprostatisk vækst, at angive lokaliseringen, og om den er fokal (<1 HPF i  $\leq 2$  separate snit) eller udbredt**
27. **Stillingtagen til resektionsrande (Stærk). Hvis der er karcinom i resektionsranden, angiv lokaliseringen, udbredelsen i mm og om den er fokal ( $\leq 3$  mm) eller udbredt**
28. **Ved lymfadenektomi, angiv antallet af lymfeknuder samt antallet af lymfeknudemetastaser (Stærk)**
29. **Kodning til Patobank følger kodevejledningen på [www.patobank.dk](http://www.patobank.dk) (Svag)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne lægger sig op ad de nyeste anbefalinger fra International Society of Urological Pathologists (ISUP) (1), International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (2), Royal College of Pathologists (RCPath) (3) og European Association of Urology (EAU) (4). Der henvises til disse for en detaljeret litteraturgennemgang og evidensgradering. Ud fra disse internationale guidelines er der derudover søgt ad hoc.

### Tumortype

Tumortypen skal angives i henhold til WHO-klassifikationen 2016 (14).

### Gradering

Ved prostatektomi anvendes GS/ISUP grad til histologisk gradering af prostataadenokarcinom. En stor andel af adenokarcinomer i prostata er multifokale og har ofte forskellige vækstmønstre (33, 34). EAU anbefaler at gradere alle foci som et samlet fokus og tildele en samlet (global) GS/ISUP grad. Og i tilfælde af separat beliggende tumorfoci med højere grad at beskrive denne (4). Ved ISUP-konsensusmødet 2019 (1) er der opnået konsensus om, at man optimalt set bør forholde sig til hver enkelt karcinomnodulus og gradere hhv. det største, det med højest stadium og det med højest GS/ISUP grad, hvis disse ikke er det samme. Angående tertiære high grade vækstmønstre (4 og 5) har flere studier vist, at selv mindre andele af vækstmønster 5 forøger risiko for PSA-recidiv (35, 36). Dette kan ikke i samme grad vises ved vækstmønster 4. Den nyeste anbefaling fra ISUP konsensusmødet 2019 er, at både vækstmønster 4 og 5 angives som et tertiært vækstmønster, hvis <5 %, og som sekundært vækstmønster, hvis  $\geq 5\%$ , dvs. indgår i GS og ISUP

grad. EAU anbefaler at angive GS som hyppigst+ næsthyppigst vækstmønster samt at rapportere et tertiært vækstmønster, hvis dette er high grade, samt andelen heraf (4).

Vi anbefaler i lighed med EAU at rapportere én global GS/ISUP grad som det hyppigste + næsthyppigste vækstmønster og derudover at rapportere et tertiært vækstmønster, hvis dette er high grade. Det er ikke obligatorisk at beskrive evt. separat beliggende foci med højere GS/ISUP grad end den globale.

### **Intraduktalt karcinom**

Intraduktalt karcinom ses ofte i nær forbindelse med et high grade adenokarcinom og kun sjældent alene. Angående histologisk gradering anbefaler vi at følge ISUP's anbefalinger; dvs. hvis intraduktalt karcinom findes i forbindelse med et invasivt adenokarcinom, skal vækstmønstret for den intraduktale komponent inkorporeres i GS og ISUP grad (1).

### **Tumorvolumen**

Tumorvolumen ved prostatakarcinom i prostatektomiopræparater er ikke vist at have en uafhængig prognostisk betydning (37, 38), men ISUP og EAU anbefaler alligevel, at man angiver et volumen eller en tumorandel. Vi anbefaler at kvantificere tumorandelen, og metoden hertil er valgfri.

### **Stadieinddeling**

Stadieinddeling ved hjælp af TNM 8th (39) er obligatorisk. T1-kategorien er begrænset til biopsier og transuretralt receseret materiale. Selvom en underopdeling i pT2a-c af kategorien af organbegrænsede tumorer (pT2) ikke har en uafhængig prognostisk information, anbefales den stadig (40).

Ekstraprostatisk vækst (pT3a) er defineret som spredning af karcinom i fedtvæv udenfor prostata, vækst klart udenfor den normale kontur af prostata og i blærehalsen som vækst af karcinom i muskulaturen. Karcinom, som involverer store nervebundter i regionen af de neurovaskulære bundter, betragtes også som ekstraprostatisk vækst, hvis det ligger uden for den normale kontur af prostata (37, 41).

Af prognostisk betydning skal ekstraprostatisk vækst klassificeres som enten fokal eller udbredt. Et studie definerede en subjektiv vurderingsmetode med "fokal" ekstraprostatisk vækst som tilstedeværelsen af "et par" ekstraprostatisk beliggende kirtler, og "ikke-fokal/udbredt" ekstraprostatisk vækst blev defineret som tilstedeværelsen af mere end et par kirtler (42). Ved anvendelse af disse kriterier blev den 8-års recidivfri overlevelse af fokal og ikke-fokal periprostatisk vækst opgjort til henholdsvis 82% og 65%. Et andet studie anbefalede mere objektive kriterier, hvor "fokal" ekstraprostatisk vækst blev defineret som ekstraprostatisk karcinom i <1 HPF (high power field) i  $\leq 2$  separate snit, og "udbredt" ekstraprostatisk vækst som mere end dette. Her blev den 5-årige recidivfri overlevelse for disse to grupper opgjort til hhv. 73% og 42% (43). Vi anbefaler at rapportere lokaliseringen af enhver ekstraprostatisk spredning, samt om den er fokal (< 1 HPF i  $\leq 2$  separate snit) eller udbredt.

Definitionen på pT3b er vækst i muskelvæggen i den ekstraprostatisk/frie del af vesicula seminalis.

Karcinom invasion i den intraprostatisk vesicula seminalis/ductus ejaculatorius opfattes ikke som pT3b, da dette ikke påvirker prognosen (31, 44). Lymfovaskulær involvering alene i vesicula seminalis eller ekstraprostatisk væv betragtes ikke som pT3 (44-46).

### Resektionsrande

Det har prognostisk betydning for PSA-recidiv, om der er karcinom i resektionsranden (46-48). Karcinom i resektionsranden defineres som karcinom i direkte kontakt med tusch i overfladen. Det anbefales at angive lokaliseringen for den ikke-frie resektionsrand, da eventuelle gentagelser med samme lokalisering er brugbar information for urologen i forhold til evaluering af den anvendte kirurgiske teknik.

Ved udbredt eller multifokalt karcinom i resektionsranden ses en højere risiko for recidiv, end hvis det er fokalt (49, 50). Studier viser, at den 5-årige risiko for PSA-recidiv er signifikant større, når længden af den involverede resektionsrand er  $\geq 3$  mm (51, 52). Vi anbefaler derfor at angive den kumulative lineære udbredning af karcinom i resektionsranden i mm som udbredt ( $\geq 3$  mm) eller fokalt.

Angående GS for karcinom i resektionsranden er der studier, som viser, at den har betydning for risikoen for recidiv (53-55). Disse studier angiver, at et prostatektomiopræparat med karcinom med lav GS i resektionsranden har samme prognose som et prostatektomiopræparat med frie resektionsrande. Da GS for karcinom i resektionsranden ikke leder til ændret behandling eller opfølgning, er det valgfrit, om dette rapporteres.

### Lymfadenektomi

Lymfeknudemetastaser i pelvis ved prostataadenokarcinom er associeret til højere GS/ISUP grad og pT-stadium samt en signifikant negativ effekt på patientens overlevelse (56). En undersøgelse viste, at ved 3 eller flere lymfeknudemetastaser var der signifikant større risiko for PSA-recidiv end ved  $\leq 2$  (57). Tilstedeværelsen af ekstranodal vækst har ingen prognostisk betydning (58). Vi anbefaler at rapportere antallet af lymfeknuder og antallet med metastase.

### Kodning

Prostatektomi- og lymfadenektomiopræparater kodes efter retningslinjer anbefalet af DaProCas patologer. En stringent og ensartet kodning er vigtig aht. dataoverførsel til den tilknyttede database DaProCadata. I kodevejledningen er anført en liste over anbefalede SNOMED-koder.

## 4. Referencer

1. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2020;44(8):e87-e99.
2. Egevad L, Judge M, Delahunt B, Humphrey PA, Kristiansen G, Oxley J, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in core needle biopsy and transurethral resection and enucleation specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Pathology*. 2019;51(1):11-20.
3. The Royal College of P. Standards and datasets for reporting cancers - Dataset for histopathology reports for prostatic carcinoma London; 2016.
4. European Association of Urology. Prostate Cancer 2020 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
5. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*. 2013;463(3):367-77.
6. Fiset PO, Aprikian A, Brimo F. Length of prostate biopsy cores: does it impact cancer detection? *Can J Urol*. 2013;20(4):6848-53.
7. Bostwick DG, Kahane H. Adequate histologic sectioning of prostate needle biopsies. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2013;17(4):357-60.
8. Bertaccini A, Fandella A, Prayer-Galetti T, Scattoni V, Galosi AB, Ficarra V, et al. Systematic development of clinical practice guidelines for prostate biopsies: a 3-year Italian project. *Anticancer Res*. 2007;27(1b):659-66.
9. van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol*. 2003;56(5):336-40.
10. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. 2006.
11. Iczkowski KA. Prostate pointers and pitfalls: the 10 most prevalent problems in prostate biopsy interpretation. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(5):301-11.
12. Lane RB, Jr., Lane CG, Mangold KA, Johnson MH, Allsbrook WC, Jr. Needle biopsies of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(9):833-5.
13. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol*. 1999;23(3):257-62.
14. Moch H HP, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO/ IARC Press; 2016.
15. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-42.
16. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma:



- Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
17. Trpkov K, Sangkhamanon S, Yilmaz A, Medlicott SAC, Donnelly B, Gotto G, et al. Concordance of "Case Level" Global, Highest, and Largest Volume Cancer Grade Group on Needle Biopsy Versus Grade Group on Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(11):1522-9.
  18. Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol*. 2016;196(2):405-11.
  19. Egevad L KJ, Delahunt B, Humphrey PA, Kristiansen G, Oxley JD, Rasiah KK, Takahashi H, Trpkov K, Varma M, Wheeler TM, Zhou M, Srigley JR. Prostate Core Needle Biopsy Histopathology Reporting Guide 1st edition. 1st ed. Sydney: International Collaboration on Cancer Reporting; 2017.
  20. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*. 2008;53(2):177-83.
  21. Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1351-5.
  22. Schultz L, Maluf CE, da Silva RC, Falashi Rde H, da Costa MV, Schultz MI. Discontinuous foci of cancer in a single core of prostatic biopsy: when it occurs and performance of quantification methods in a private-practice setting. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1831-6.
  23. Fontugne J, Davis K, Palanisamy N, Udager A, Mehra R, McDaniel AS, et al. Clonal evaluation of prostate cancer foci in biopsies with discontinuous tumor involvement by dual ERG/SPINK1 immunohistochemistry. *Modern Pathology*. 2016;29(2):157-65.
  24. Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1387-405.
  25. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol*. 2011;24(1):6-15.
  26. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histologic features in radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(1):38-42.
  27. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy?: data from the CaPSURE database. *Urology*. 2000;56(3):430-5.
  28. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2001;32(5):494-9.
  29. Vainer B, Toff BG, Olsen KE, Jacobsen GK, Marcussen N. Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding? *Histopathology*. 2011;58(2):211-6.

30. Samaratunga H, Samaratunga D, Perry-Keene J, Adamson M, Yaxley J, Delahunt B. Distal seminal vesicle invasion by prostate adenocarcinoma does not occur in isolation of proximal seminal vesicle invasion or lymphovascular infiltration. *Pathology*. 2010;42(4):330-3.
31. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol*. 2011;24(1):39-47.
32. Perry-Keene J, Ferguson P, Samaratunga H, Nacey JN, Delahunt B. Total submission of pelvic lymphadenectomy tissues removed during radical prostatectomy for prostate cancer increases lymph node yield and detection of micrometastases. *Histopathology*. 2014;64(3):399-404.
33. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60(2):264-9.
34. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 2004;100(11):2362-6.
35. Jang WS, Yoon CY, Kim MS, Kang DH, Kang YJ, Jeong WS, et al. The prognostic role of tertiary Gleason pattern 5 in a contemporary grading system for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(1):93-8.
36. Sauter G, Clauditz T, Steurer S, Wittmer C, Büscheck F, Krech T, et al. Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *European urology*. 2018;73(5):674-83.
37. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005(216):34-63.
38. van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol*. 2008;26(3):237-41.
39. B. JD, G. MK, W. C. *TNM Classification of Malignant Tumours*: John Wiley; 2017.
40. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011;24(1):16-25.
41. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*. 2011;24(1):26-38.
42. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizovt G, Walsh PC. Influence of Capsular Penetration on Progression Following Radical Prostatectomy: A Study of 196 Cases with Long-Term Followup. *Journal of Urology*. 1993;150(1):135-41.
43. Wheeler TM, Dillioglulil Ö, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer. *Human Pathology*. 1998;29(8):856-62.

44. Kristiansen A, Wiklund F, Wiklund P, Egevad L. Prognostic significance of patterns of seminal vesicle invasion in prostate cancer. *Histopathology*. 2013;62(7):1049-56.
45. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(12):1252-61.
46. Pfizenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU International*. 2008;102(10):1413-8.
47. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):286-92.
48. Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol*. 2010;183(6):2213-8.
49. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993;71(11):3582-93.
50. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 1995;153(5):1565-9.
51. Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1306-10.
52. Dev HS, Wiklund P, Patel V, Parashar D, Palmer K, Nyberg T, et al. Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015;33(3):109.e7-13.
53. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology*. 2010;76(5):1206-9.
54. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int*. 2012;109(12):1794-800.
55. Kates M, Sopko NA, Han M, Partin AW, Epstein JI. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol*. 2016;195(2):337-42.
56. Maccio L, Barresi V, Domati F, Martorana E, Cesinaro AM, Migaldi M, et al. Clinical significance of pelvic lymph node status in prostate cancer: review of 1690 cases. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):399-404.
57. Carlsson SV, Tafe LJ, Chade DC, Sjoberg DD, Passoni N, Shariat SF, et al. Pathological features of lymph node metastasis for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 2013;189(4):1314-8.
58. Cheng L, Pisansky TM, Ramnani DM, Leibovich BC, Cheville JC, Slezak J, et al. Extranodal Extension in Lymph Node–Positive Prostate Cancer. *Modern Pathology*. 2000;13(2):113-8.

## 5. Metode

Anbefalingerne lægger sig op ad de nyeste anbefalinger fra International Society of Urological Pathologists (ISUP) (1)(), International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR) (2), Royal College of Pathologists (RCPA) (3) og European Association of Urology (EAU) (4). Der henvises til disse for en detaljeret litteraturgennemgang og evidensgradering. Ud fra disse internationale guidelines er der derudover søgt ad hoc.

### Litteratursøgning

Den anførte litteratur er ud fra de internationale guidelines fremsøgt af DaProCas patologer.

### Litteraturgennemgang

Den anførte litteratur er gennemgået af DaProCas patologer.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af DaProCas patologer.

### Interessentinvolvering

Der er har ikke været interessenter ud over DaProCas medlemmer involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

### Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og -præferencer er ikke relevante i denne sammenhæng.

### Høring og godkendelse

De øvrige medlemmer af DaProCa har kommenteret/reviewet retningslinjen, og input fra disse er indarbejdet i den endelige udgave.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i denne retningslinje vil medføre en betydelig merudgift.

### Forfattere

- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Astrid Petersen, Patologiafdelingen, 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.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge Marie Thue Pank, Urologisk afdeling, 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.
- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- 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](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger)

## 6. Monitorering

Udvalgte data monitoreres i den tilknyttede database DaProCaData, og indsatsområder i henhold hertil udpeges ved årlig national audit af databasens resultater i databasens styregruppe.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Der er ikke anvendt en specifik søgestrategi ved udarbejdelsen af denne retningslinje.

## 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](http://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](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/da/>

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