



Stadieinddeling af prostatacancer

Version 1.5

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. november 2023 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

12. februar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. september 2024

INDEKSERING

DaProCa, TNM, stadie prostatacancer, prostatakraft

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.4

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling 2 er ændret, CT er erstattet med billeddiagnostik.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitorering	11
7. Bilag	12
8. Om denne kliniske retningslinje.....	13

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 højrisiko patienter samt intermediær-risiko 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 billeddiagnostik af bækken og abdomen.
3. M-stadie bør undersøges ved PSA > 20 eller Gleason score $\geq 4+3$ (ISUP grad ≥ 3) eller $\geq cT2c$ (B)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter der er diagnosticeret med prostatacancer. Baggrunden er at stadietinddelingen er en hjørnesten 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, anbefaling har 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 rektaleksploration (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). 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).

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 af 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-stadiumet.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

2. N-stadie bør undersøges ved højrisiko patienter samt intermediær-risiko 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 billeddiagnostik af bækken og abdomen.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på 6 studier, anbefalingen har 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 (7-9), det kan tilgås på <https://evidencio.com/models>. 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 brug af billeddiagnostik (kapitel 8), såfremt det findes indiceret.

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 (10, 11) og er den mest præcise billeddiagnostiske modalitet til at vurdere N- og M-stadie (12). Men studier har samtidig vist, at PSMA PET kan overse læsioner < 5 mm (13).

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 den er let tilgængelig alternativ til en operation. PSMA PET/CT er for nuværende den mest præcise billedmodalitet til vurdering af N- og M-stadie (12), der foreligger ikkeevidens for bedre patient-outcome ved brug af PSMA-PET/CT.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

3. M-stadie bør undersøges ved PSA > 20 eller Gleason score \geq 4+3 (ISUP grad \geq 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, 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 (14). Derfor anbefaler EAU, at M-stadiet vurderes med knogleskintigrafi (12), i DAPROCA anses PSMA-PET/CT og Fluorid PET/CT som ligeværdige metoder til vurdering af M-stadie. EAU anbefaler, at M-stadiet vurderes ved PSA > 20 eller Gleason score \geq 4+3 (ISUP grad \geq 3) eller \geq cT2c.

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

Patientværdier og –præferencer

Ingen bemærkninger, da stadietinddeling 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. *Eur Urol*. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 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. *Urol Int*. 2014;92(3):300-5.
10. 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. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-37.
11. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1806-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til [EAU Prostate Cancer Guideline version 2023, afsnit 2: Methods og 5: Diagnostic Evaluation](#).

Litteraturgennemgang

Anbefalingerne er graderet på baggrund af "The Oxford 2009 Levels of Evidens" som anført i http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf.

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 2023, 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

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

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Ej anført.

Administrativ godkendelse:

12. februar 2024.

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 og habilitet

På vegne af DaProCa 2023

- Urolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital og Urologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev og Gentofte Universitetshospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., dr.med., professor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Sygehus Lillebælt, Vejle.
- Urolog. Professor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Simon Buus, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Patolog. Overlæge Johanna Elversang. Afdeling for Patologi, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Klinisk lektor, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Universitetshospital.
- Urolog. Afdelingslæge Lisa Lindeborg, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Klinisk genetiker. Konstitueret uddannelsesansvarlig overlæge, Ph.d. Christina Daugaard Lyngholm, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge, Klinisk lektor, Ph.d. Torben Kjær Nielsen, Afdeling for Urinvejskirurgi, Rigshospitalet
- Urolog. Afdelingslæge Anne Buchhave Olsen, Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Afdelingslæge, klinisk lektor, Ph.d. Peter Busch Østergren, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev og Gentofte Universitetshospital.

Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022. 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

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Retningslinjen bliver opdateret årligt i DaProCa.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaProCa i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for dette kapitel.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2023, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)).

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundsiggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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.