



Stadieinddeling af prostatacancer

Version 1.4

GODKENDT

Faglig godkendelse

2. november 2022 af DaProCa

Administrativ godkendelse

28. februar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. september 2023

INDEKSERING

DaProCa, TNM, stadie
prostatacancer, prostatakræft

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| Nyt siden sidst (ændringslog)..... | 2 |
| 1. Anbefalinger (Quick guide)..... | 2 |
| 2. Introduktion | 3 |
| 3. Grundlag | 4 |
| 4. Referencer | 7 |
| 5. Metode | 9 |
| 6. Monitoreringsplan..... | 11 |
| 7. Bilag | 11 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 12 |

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.3 (2022)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versions nr. og opdateringsdato samt tilføjet referencer.

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i> |
|---------------------|---|
| Referencer | Yderligere evidens er blevet tilføjet for anbefaling 2. Se reference 10 og 11. |

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 > 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, anbefaling har styrken B ud fra Oxford. Herunder er studierne fund beskrevet.

Det kliniske tumorstadium, med skelnen mellem intraprostatiske (cT1–T2) og ekstraprostatiske (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). TRUS kan ikke påvise ekstraprostatiske 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 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-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 CT af bækken og abdomen.

PSMA PET/CT er en mere præcis undersøgelse til at vurdere N-stadie og kan anvendes

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 (10-11), 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 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. grov nålsbiopsi.

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 \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 (15). Derfor anbefales, at M-stadiet vurderes med knoglescintigrafi (16). 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. *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 2022, 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 2022, 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

Ej anført.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjerne er blevet gennemgået, diskuteret og godkendt i DaProCa inden offentliggørelse. Fagligt godkendt den 2. november 2022.

Administrativ godkendelse:

28. februar 2023

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 2022

- 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 Hospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., dr.med., professor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Cheflæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Patolog. Overlæge Johanna Elversang. Afdeling for Patologi, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Ledende overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Klinisk onkolog. Ledende 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. 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.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Afdelingslæge Anne Buchhave Olsen, Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk genetiker. Afdelingslæge Christina Daugaard Lyngholm, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Simon Buus, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk genetiker. H-læge, Ph.d. Anna Byrjalsen, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. 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

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

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 2022, 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 tilgrundliggende 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 sidehenvielse 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