



Stadieinddeling af prostatacancer

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

13. november 2019 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

27. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. september 2020

INDEKSERING

DaProCa, TNM, stadie
prostatacancer, prostatakraft

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
4. Referencer	7
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	10
7. Bilag	11

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **T- stadieinddeling bør primært undersøges ved DRE, evt. i kombination med TRUS eller MR (B)**
2. **N-stadie bør undersøges ved højrisiko patienter samt mellem-risiko patienter, der har risiko på > 5 % for lymfeknudeinvolvering (Svarende til > 90 point vurderet ud fra Briganti-nomogram) (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- stadieinddeling 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 tumorstadie, 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-stadie i mindre end 50 % af tilfældene (1). PSA niveau stiger ofte med stigende sygdomsstadie. 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 tumorstadie er mere anvendeligt til skøn over pT-stadie 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 T3a tumor mere end hver metode alene (3).

Prostata mpMR er ikke perfekt til lokal stadieinddeling, men kan i kombination med kliniske data med acceptabel succes forudsige T3 stadie (sensitivitet 61 % og specificitet på 88 %). EAU anbefaler brug af MR til T-stadie ved intermedier og højrisko 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 stadieinddeling 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 højrisko patienter samt mellem-risiko patienter, der har risiko på > 5 % for lymfeknudeinvolvering (Svarende til > 90 point vurderet ud fra Briganti-nomogram) (B)

Skabelon v. 8.2

- **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 mellemrisiko patienter, hvor der er en risiko på > 5 % for spredning. Risikovurderingen foretages ved brug af Briganti nomogram, grænseværdien er 90 point (7-9). 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. Prostate-specific membrane antigen-based (PSMA) PET har vist potentiale til både N og M stadiet (10, 11). Men studier har samtidig vist, at PSMA PET kan overse læsioner < 5 mm (12).

Patientværdier og –præferencer

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

Rationale

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 \geq 4+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 (13). Derfor anbefales det fortsat, at M-stadiet vurderes med knoglescintigrafi (14). EAU anbefaler, at M-stadiet vurderes ved PSA > 20 eller Gleason \geq 4+3 eller \geq cT2c.

Der henvises samtidig til kapitel 4.1 "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. 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.
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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(11):1806-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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 2019, 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 2019, 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

- Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urolog. Afdelingslæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Ole Graumann, Radiolog. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klaus Brasso, Urolog. Professor, overlæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Michael Borre, Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.

- Hans-Erik Wittendorff, Urolog. Overlæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Lise Bentzen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Anne Juel Christensen, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Johanna Elversang. Patolog. Afdelingslæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Steinbjørn Hansen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Helle Hvarness, Urolog. Overlæge, Lindrende behandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Henrik Jakobsen, Urolog. Overlæge, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Henriette Lindberg, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette Moe, Klinisk onkolog. Overlæge, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Henrik Møller, Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med., Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Marie Thue Pank, Urolog. Afdelingslæge, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Astrid Petersen. Patolog. Overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Peter Meidahl Petersen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Helle D Zacho, Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2019. 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 2019, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)).