

1. INTRODUKTION

Forfatter: HH

Revideret: sept 2016

Næste revision: 2017

DAPROCA har i 2015 valgt at ændre den danske prostatacancerbetækning radikalt.

De senere år er retningslinjen blevet opdateret med udgangspunkt i EAU's guideline for behandling af prostatacancer, med specificering af særlige danske forhold.

I stedet for oversættelse og dansk vurdering af litteratur er der nu valgt en kort sammenfatning, medtagende eventuelle særlige danske forhold, danske rekommandationer samt et direkte link til det relevante kapitel i den europæiske retningslinje.

DAPROCA håber med denne ændring at retningslinjen er fuldt opdateret hele tiden og at den mere kortfattede form vil øge læsbarheden.

De tidligere danske versioner kan i fuld udstrækning læses i et link, der ligger som ”Tidligere udgaver”.

DUCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF PROSTATA-CANCER		
2. Patologi		
Forfatter: SØH/IB	Revideret: September 2016	Næste revision: September 2017
Generelt Ud over karcinominfiltrater rapporteres sekundær patologi som atypiske kirtler suspekter for malignitet (adenokarcinom obs pro), high grade PIN, adenose, inflammation, atrofi mv. Biopsier uden kirtelvæv rapporteres som ikke repræsentative. Nålebiopsier skal ikke TNM stages, men evt. kapselgennemvækst bør angives. Perineural invasion og tumortrombose kan angives. SNOMED kodning er grundlaget for patologistatistik i DAPROCA's årsrapport, og retningslinjerne skal overholdes (www.patobank.dk). Karcinom type De fleste er traditionelt acinære, men der findes også andre varianter. Andre maligne tumorer forekommer sjældent. Immunhistokemi PIN cocktail (Racemase/p504s og p63 eller CK34βE12) kan overvejes. TUR-P Antal chips med karcinom ud af totalt antal i op til seks blokke rapporteres med Gleason score. Resektatet skal ikke TNM klassificeres, men % karcinom skal kodes. Diagnostisk TUR-P bør ikke anvendes. TRUS biopsier Der anbefales 10 til maks. 12 biopsier, færre ved oplagt cancer. Biopsierne bør fremsendes separat. Antal biopsier og længde noteres. Karcinominfiltraternes længde kan opmåles i mikroskopet som mm og % af den samlede biopsilængde for hver biopsi. Gleason score skal angives for hver enkelt biopsi, men SNOMED registreres som et samlet compound score for alle biopsier, evt. kun på en biopsi. Template biopsier Fra prostatas anteriore og inferiore del tages 32-40 nålebiopsier, som behandles og registreres som TRUS biopsier. MRI guidede biopsier Der tages som regel 2-4 biopsier fra den dominerende læsion, typisk med PIRADS score 4-5. Radikal prostatektomi		

Prostata måles og vejes. Venstre og højre side markeres med hver sin farve. Vesiklerne fraskæres og prostata opskæres komplet i skiver. Det anbefales, at prostata totalindstøbes i alt fald hvis den vejer < 60g. Megasnit (whole mount) anbefales. Apex og basis udskæres i radiære snit. Antal separate karcinomfoci beskrives inkl. deres lokalisation og størrelse. To infiltrater er separate, når afstanden overstiger 3 mm. Der angives et overordnet Gleason score for det dominerende karcinominfiltrat. Karcinominfiltraterne kan dokumenteres på skitse eller som indscannede pennemærkede objektglas. Relation til kapsel, resektionsrande og vesikler beskrives. Antal mm positiv resektionsrand og lokalisation angives. SNOMED registreres som: Prostata og vesikula seminalis, adenokarcinom, % karcinom, diameter på det dominerende infiltrat, Gleason score på det dominerende infiltrat, resektionsrande, pT, pN og ektomipræparat. Perineural invasion kan kodes, men det er ikke et krav. Endvidere beskrives og kodes forekomst af karinvasion.

Gleason score

Nålebiopsier: Summen af det hyppigste og næst hyppigste ved to forskellige vækstmønstre. Summen af det hyppigste og værste ved mere end to vækstmønstre.

Prostatektomi: Summen af hyppigste og næst hyppigste vækstmønstre. Evt. forekomst af tredje mønster 4 eller 5 angives og kodes som tertiært mønster. Gleason scoring jf. ISUP 2014 (4).

Graderingsscore: Jf. EAU guidelines 2016 (1) er det obligatorisk at angive graderings score, se kap 4.

High grade PIN

Ses sjældent. Bør ikke i sig selv udløse rebiopsi.

Lymfadenektomi

Det totale antal lymfeknuder angives og kodes. Antal metastaser kodes inkl. udgangspunkt. Største tumordiameter kodes. Kapselgennemvækst angives og kodes. Totalindstøbning anbefales.

TNM klassifikation

Anvendes på prostatektomi- og lymfadenektomipræparater jf. UICC 7. ed. 2009 (3).

Referencer

1. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2016
2. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. American Urological Association. 2007 Update.
3. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC. 7th ed, 2009
4. Epstein JI, Egevad LL, 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 Feb;40(2):244-52.
5. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO, IARC, 2016
6. Biopsy Interpretation of the Prostate. Epstein JI, Netto G, Lippincott Williams and Wilkins, 4th ed, 2008

2. EPIDEMIOLOGI & PRÆVENTION

Forfattere: SF, KB

Revideret: 2 december 2015

Næste revision: 2016

Incidens og mortalitet af prostatacancer

Incidensen af klinisk (~diagnosticeret) prostatacancer (PC) udviser stor geografisk variation med høje incidensrater i Nordamerika, Oceanien og Vesteuropa og markant lavere rater i Asien [1,2]. Incidensen af PC er steget betydeligt gennem de to seneste årtier [2,3]. Stigningen forklares primært med tidligere opsporing via PSA test [3,4]. I Danmark er antallet af registrerede tilfælde af PC mere end fordoblet efter årtusindeskiftet, fra 2067 tilfælde i 2000 til 4279 i 2013 [5]. Mortaliteten har i samme periode stort set været uændret; i 2013 registreredes 1269 dødsfald af PC [6].

Risikofaktorer

Den store internationale variation i incidensen af PC og det forhold, at PC incidensen stiger allerede i første og anden generation ved migration fra lav- til højrisikoområder indikerer, at udviklingen til klinisk manifest sygdom afhænger af eksogene faktorer [7-9]. Alligevel er der kun begrænset viden om ætiologien til PC. Ud over de tre etablerede, men ikke-modificerbare, faktorer alder, familiær disposition, og race, er der en vis evidens for, at antropometriske, infektiøse/inflammatoriske, kost- og livsstilsmæssige, hormonelle, miljømæssige, samt erhvervsmæssige faktorer spiller en rolle for udviklingen af PC [8-10]. Nedenstående tabel skitserer potentielle risikofaktorer og evidensgrad, baseret primært på systematiske litteraturgennemgange i de europæiske retningslinjer for PC [11] og i to nylige rapporter [9,10], og sekundært af udvalgte artikler om enkeltfaktorer.

Omkring genetik skelnes mellem familiær ophobning, der skyldes en kombination af genetik, livsstilsfaktorer og miljøpåvirkninger, og overvejende arvelig PC, der er karakteriseret ved en høj penetrans blandt førsteledsslægtninge [9,12]. Det anslås, at arvelig PC udgør ca. 5-10 % af alle PC tilfælde, men er ansvarlig for mere end 40% af tilfældene hos mænd under 55 år [12]. Der er en stærk korrelation mellem antal familiemedlemmer med PC og risikoen for at udvikle sygdommen [9,13]. I de senere år er der demonstreret en lang række genetiske variationer, der disponerer til udvikling af PC [9,13]. Desværre er det hidtil ikke lykkedes at identificere genetiske markører, der muliggør en bred og sikker differentiering af non-aggressiv og aggressiv PC. Kombination af oplysninger om alder, race og familiær disposition udgør således fortsat de dominerende prædiktorer for udvikling af PC.

Der er udført en lang række undersøgelser af kostfaktorer og risiko for PC. Resultaterne af de mange epidemiologiske undersøgelser er dog generelt inkonsistente, og kun få kostfaktorer er klassificeret som potentielle risikofaktorer i en nylig detaljeret gennemgang af den samlede evidens [10].

Prævention

PC er en ideel kandidat for præventive tiltag som følge af sygdommens høje prævalens, typisk lange udviklingstid fra latent til klinisk betydende sygdom, hormonafhængighed, og muligheder for monitorering i form af biomarkører (herunder PSA) og histologiske forstadier [9,11,17]. Migrantundersøgelser underbygger, at der findes livsstils- og miljøfaktorer, der påvirker udviklingen fra latent til klinisk PC, og den omfattende litteratur af ætiologien til PC indikerer, at en række faktorer besidder et præventivt potentiale [8-11] (Tabel 1). For ingen af faktorerne foreligger der imidlertid et evidensgrundlag, der på nuværende tidspunkt udgør et sikkert fundament for videnskabeligt underbyggede råd om prævention.

Resultaterne af formelle randomiserede interventionsundersøgelser har generelt været skuffende [9,10,18,19]. SELECT studiet af selen og vitamin E kosttilskud blev stoppet før det planlagte tidspunkt, idet interim-analyser ikke viste præventive effekter [20], men derimod pegede på en øget PC risiko blandt deltagerne med højest samlet vitamin E indtagelse [21]. Senest er der i undersøgelser af multifaktoriel eksponering fundet en vis evidens for, at en kost med lavt fedtindtag, høj indtagelse af frugt og grønt og begrænset indtag af kød og mælkeprodukter beskytter imod udvikling af PC [22].

Tabel. Risikofaktorer for udvikling af prostatacancer

Etablerede risikofaktorer	Alder Race Genetik/arv
Faktorer med overbevisende evidens for relation til udvikling af prostatacancer	Overvægt (aggressiv PC) Højde
Faktorer med sandsynlig relation til udvikling af prostatacancer	Høj indtagelse af mælkeprodukter og/eller calcium Metabolisk syndrom (herunder forhøjet ”insulin-like-growth factor” (IGF)-1) Kronisk inflammatoriske tilstande[14] Lav fysisk aktivitet Lav vitamin E status Lav selen status
Faktorer med mulig, men uafklaret, relation til udvikling af prostatacancer	Lav vitamin D status, lav UV eksponering, stegning/grilning af kød, samlet lav indtagelse af frugt og grønt, vasketomi[15], alkohol, tobak, androgener (herunder substitutionsbehandling med testosteron[16]), visse erhverv (landbrug og natarbejde)
Faktorer med begrænset eller ingen relation til udvikling af prostatacancer (som enkeltfaktorer)	Kostfibre, kartofler, ikke-stivelse grøntsager, frugt, bælgrugter, forarbejdet kød, rødt kød, fjerkræ, fisk, æg, totalfedt, mættet fedt, monoumættede fedtsyrer, flerumættede fedtsyrer, polyumættede fedtsyrer, planteolier, sukker, sukkerholdige føde- og drikkevarer, kaffe, te, kulhydrat, protein, vitamin A, retinol, alpha-karoten, beta-karoten, lycopene, folat, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin C, vitamin E tilskud, gamma-tocopherol, multivitaminer, selentilskud, jern, fosfor, calcium tilskud, zinc, energiforbrug, vegetarkost, høj BMI (for ikke-aggressiv PC), fødselsvægt, energiindtagelse
Andre, uafklarede	Alopecia androgenica, ioniserende stråling (herunder CT scanning), cadmiumeksponering

En række hyppigt anvendte lægemidler, herunder aspirin, statiner, og 5-alfa-reduktase hæmmere, synes at beskytte mod udvikling og progression af PC [9]. Der er udført to store randomiserede præventionsstudier af 5-alfa-reduktase hæmmerne finasterid og dutasterid [23,24]. I begge studier fandtes en ca. 25% reduktion af biopsiverificeret PC, men tillige en statistisk signifikant øget risiko for aggressiv PC, defineret som PC med høj Gleason score (8-10). I en nylig opfølgning af finasterid-studiet fandtes identisk mortalitet blandt mændene i de oprindelige finasterid- og placebo-grupper (15-års total overlevelse, hhv. 78,0% and 78,2 %) [25]. På nuværende tidspunkt foreligger der således ikke evidens for nedsat mortalitet af PC ved behandling

med 5-alfa-reduktase hæmmere. Aspirin synes at være mere lovende som prævention mod PC, idet epidemiologiske undersøgelser peger på en mindre (omkring 10%), men konsistent, reduktion i PC risiko ved regelmæssig brug af aspirin over en 5-10 årig periode [26].

RESUME

Incidensen af prostatacancer er steget markant i Danmark i løbet af de sidste 15 år, primært som følge af usystematisk PSA screening, og sygdommen er nu (bortset fra hudcancer) den hyppigste cancer hos danske mænd. Mortaliteten har været uændret i samme periode. Der er kun begrænset viden om ætiologien til prostatacancer, og de få etablerede risikofaktorer – alder, race og genetisk disposition – er ikke modificerbare. Epidemiologiske undersøgelser indikerer dog en vigtig betydning af livsstils- og miljøfaktorer, og særlig er overvægt blevet associeret med en øget risiko for aggressiv prostatacancer. Der er endvidere en vis evidens for, at en samlet kost bestående af en høj indtagelse af frugt og grønt og et begrænset indtag af kød og mælkeprodukter har en beskyttende effekt imod udvikling af prostatacancer. Behandling med 5-alfa-reduktase hæmmere finasterid og dutasterid reducerer incidensen af prostatacancer, men det er uvist, om disse midler besidder et behandlingsmæssigt potentiale i forhold til prostatacancer. Blandt andre lægemidler med et muligt kemopræventivt potentiale synes særlig aspirin at besidde et lovende potentiale.

[Link til EAU-Guideline kan ske her.](#)

Referencer

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108.
- [2] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1079-92.
- [3] Outzen M, Brasso K, Martinussen N, Christensen J, Tjonneland A, Friis S, Olsen A. Prostate cancer in Denmark 1978-2009--trends in incidence and mortality. *Acta Oncol* 2013; 52(4): 831-6.
- [4] Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012; 30(2): 195-200.
- [5] Statens Serum Institut. Cancerregisteret 2013. Statens Serum Institut: København, 2014.
<http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre%20og%20kliniske%20databaser/Registre/Cancerregisteret/Cancerregisteret%202013.ashx>
- [6] Statens Serum Institut. Dødsårsagsregisteret. Statens Serum Institut: København, 2014.
<http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Registre%20og%20kliniske%20databaser/Registre/Dødsårsagsregisteret/D%C3%B8ds%C3%A5rsagsregisteret%202013.ashx>
- [7] Moradi T, Delfino RJ, Bergstrom SR, Yu ES, Adami HO, Yuen J. Cancer risk among Scandinavian immigrants in the US and Scandinavian residents compared with US whites, 1973-89. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7(2): 117-25.
- [8] Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6(2): 87-95.
- [9] Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): e484-e492.
- [10] World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. Continuous Update Program. World Cancer Research Fund International: London, 2015.
- [11] European Association of Urology. Prostate Cancer. EAU Guidelines 2015 edition. European Association of Urology: Bern, Switzerland, 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>
- [12] Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol* 2011; 50(1): 14-

24.

- [13] Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014; 11(1): 18-31.
- [14] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(4): 256-69.
- [15] Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, Rider JR, Martin NE, Stampfer MJ et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3033-8.
- [16] Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015; 193(1): 80-6.
- [17] Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schroder FH. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int* 2009; 103(7): 864-70.
- [18] Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22(3): 187-99.
- [19] Colli JL, Amling CL. Chemoprevention of prostate cancer: what can be recommended to patients? *Curr Urol Rep* 2009; 10(3): 165-71.
- [20] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1): 39-51.
- [21] Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306(14): 1549-56.
- [22] Arab L, Su J, Steck SE, Ang A, Fontham ET, Bensen JT, Mohler JL. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer* 2013; 65(5): 633-43.
- [23] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 215-24.
- [24] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13): 1192-202.
- [25] Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013; 369(7): 603-10.
- [26] Liu Y, Chen JQ, Xie L, Wang J, Li T, He Y et al. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12: 55.

4. KLASSIFIKATION OG STAGING SYSTEMER

Forfatter: HH

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

Prostatacancer stadieinddeles **klinisk** i henhold til den 7. udgave af Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Tumour Node Metastasis (TNM) klassifikation fra 2009.

T Primær tumor

Tx Primærtumor kan ikke vurderes

T0 Primærtumor kan ikke erkendes

T1 Tumor, der ikke palpabel eller visualiserbar ved billeddiagnostik

T1a histologisk påvist cancer i $\leq 5\%$ af transuretralt reseceret prostata vævT1b histologisk påvist cancer i $> 5\%$ af transuretralt reseceret prostata væv

T1c histologisk cancer påvist ved nålebiopsi

T2 Tumor er begrænset til selve prostata

T2a Tumor involverer halvdelen eller mindre af den ene prostatahalvdel

T2b Tumor involverer mere end halvdelen af den ene prostatahalvdel

T2c Tumor involverer begge halvdele af prostata

T3 Tumor vokser uden for prostatas begrænsning

T3a Ekstrakapsulær tumorvækst, uni- eller bilateral, incl. mikroskopisk involvering af blærehals

T3b Tumor indvækst i vesicula(e) seminalis

T4 Tumor er fikseret eller vokser ind i naboorganer (ikke vesiculae seminalis)

ex. externe sphincter, levatorer, rektum, bækkenvæg

N Regionale lymfeknuder

Nx Regionale lymfeknuder er ikke undersøgt

N0 Ingen regionale lymfeknudemetastaser

N1 Regionale lymfeknudemetastaser

M Fjernmetastaser

Mx Fjernmetastaser ikke undersøgt

M0 Ingen fjernmetastaser

M1 Fjernmetastaser påvist

M1a nonregionale lymfeknudemetastaser

M1b knoglemetastaser

M1c metastaser andre lokalisationer

Fra 2014 er der foreslået, at opdele prostatacancer i nedenstående graderings-grupper, bl.a. for at synliggøre, at Gleason score 6 er en lavmalign lidelse og for at tydeliggøre forskellen på Gleason score 3+4 versus 4+3.

Gleason score	Graderings-gruppe
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4) or (3+ 5) or (5 + 3)	4
9-10	5

EAUs risikogruppering mhp. biokemisk recidiv for lokaliseret og lokalavanceret sygdom.

Denne inddeling anvendes fremover også i Danmark.

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko	
PSA <10 Gleason < 7 cT1c – cT2a	PSA 10-20 Gleason 7 cT2b	PSA > 20 Gleason > 7 cT2c	Any PSA Any Gleason cT3-4 eller cN+
LOKALISERET			LOKALAVANCERET

5.1. PSA & SCREENING

Forfatter: MB

Revideret: September 2016

Næste revision: September 2017

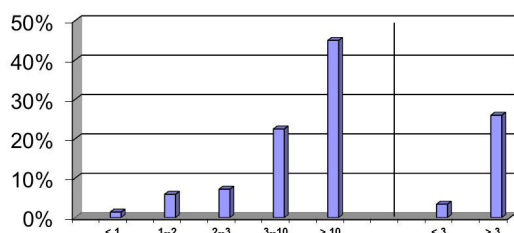
REKOMMANDATIONER, diagnostisk anvendelse af PSA inkl. screening

PSA testning bør udelukkende foretages hos mænd med symptomer og/eller fund, der gør PC til en diagnostisk mulighed. Ved PSA < 10 ng/ml har måling af frit/total PSA supplerende værdi. PSA velocity og PSA doblingstid kan anvendes som supplement ved active surveillance og hos patienter hvor salvage behandling overvejes.

PSA testning bør ikke foretages hos asymptomatiske mænd. En undtagelse er dog mænd med arvelig/familiær disposition. Hverken systematisk eller opportunistisk screening kan anbefales.

1. PSA

Prostata specifikt antigen (PSA), et organspecifikt glycopeptid, er den eneste rutinemæssigt anvendte markør til diagnostik, screening og stadietinddeling af prostatacancer (PC). PSA er i mange sammenhænge den mest betydende faktor for prognose før iværksættelse af behandling og som monitorering af behandlingseffekt for PC [1]. De positive prædiktive værdier af serum PSA niveauer målt hos asymptomatiske mænd i et svensk studie [2] fremgår af Figur 5.1



Figur 5.1

PSA's positive prædiktive værdi relateret til serumniveau ng/ml

Da prostatavolumen tiltager med alderen, stiger PSA værdien tilsvarende livet igennem [1-2]. Begrundelsen for valg af den differentierede PSA grænseværdi (tabel 5.1) har været et ønske om på operationelvis at øge PSA testens sensitivitet og derved opnå tidligere diagnostik af klinisk relevant sygdom hos yngre mænd, samtidig med at øge PSA testens specificitet og derved nedsætte risikoen for overdiagnostik og deraf følgende risiko for overbehandling af klinisk insignifikant sygdom hos ældre mænd.

Tabel 5.1. Aldersrelaterede grænseværdier for PSA

Alder	Henvisning
Under 60 år	> 3,0 ng/ml
60 – 70 år	> 4,0 ng/ml
Over 70 år	> 5,0 ng/ml

Ved *PSA-densitet* relateres PSA til prostatavolumen og ved værdier over 0,15 er risikoen for PC øget, mens *PSA-velocity*, hvor PSA måles som funktion af tiden, udsiger, at PSA stigninger over 0,75 ng/ml/år tyder på PC.

En lav ratio af værdien af *frit/total ratio* hos patienter med PSA under 10 ng/ml bestyrker indikationen for fornyet biopsi /multiparametrisk MRI efter initialt benigne biopsisvar. *PSA fordoblingstid* beregnes ud fra gentagne PSA målinger gennem fx opslag på Memorial Sloan-Kettering (www.mskcc.org). PSA fordoblingstid anvendes fra planlægning af behandling, over vurdering af risiko for progression efter behandling til effektmål hos patienter med behov for fx endokrin- og eller kemoterapi.

2. Screening

PC mortaliteten spænder vidt i den industrialiserede verden og de menneskelige omkostninger for PSA screening anses fortsat alt for høj i forhold til den reducerede mortalitet. Fordele og ulemper ved PSA testning er angivet i tabel 5.2.

I et studie (PLCO) randomiseredes over 75.000 mænd på 10 amerikanske centre til +/- årlig screening med PSA og rektaleksploration (DRE), og her fandtes PC relateret dødelighed meget lav og uden signifikant forskel mellem de to studiegrupper [3].

I det europæiske studie (ERSPC) blev over 160.000 mænd mellem 55 og 69 år fra syv lande randomiseret til +/- PSA-screening gennemsnitligt hvert 4. år [4]. Studiet fandt, at PSA-screening reducerede dødelighed af PC med 20 %, men samtidig var forbundet med en uacceptabel høj risiko for overdiagnose og behandlingsrelateret forringelse af livskvaliteten. Siden er kommet en opdatering af ERSPC [5], hvor screening af en svensk studiepopulation fandt et bedre udkomme ved screening sammenlignet med det øvrige Europa.

Baseret på resultaterne af disse to store randomiserede forsøg, finder DAPROCA fortsat at "number needed to screen, to treat and harm" er for høje til at anbefale screening.

Screening kan dog anbefales individer, som på baggrund af familiær ophobning er i øget risiko for at udvikle PC. Screening bør i disse tilfælde påbegyndes ved en alder 5-10 år yngre end tilfældet for familiemedlemmerne ved diagnosen.

Tabel 5.2. Fordele og ulemper ved testning for PSA

Fordele ved PSA test	Ulemper ved PSA test
- Beroligelse hvis testen er normal - Vil kunne opdage kræften på et tidligt tidspunkt, hvor der er mulig effekt af helbredende behandling - Ved effektiv behandling kan man undgå symptomer samt cancerdød	- Falsk positiv resultat/ falsk negativ resultat - PSA kan ikke skelne mellem fredelig og aggressiv prostatacancer - Transrektal biopsitagning er ubehagelig og kan medføre alvorlig infektion - Risiko for betydelig overbehandling, unødige bivirkninger og sygeliggørelse

Referencer

1. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going J

- Urol 1999;162:293-306.
2. Hugosson J. European randomized study for prostate cancer: results of PSA-related screening in Göteborg. Parthenon Publishing Group, 1997: 179-184.
 3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
 4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360(13):1320-8.
 5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.

5.2. DIAGNOSTICERING

Forfatter: MB

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

REKOMMANDATIONER

Udredningen bør individualiseres, efterleve pakkeforløbsbeskrivelsen og indbefatte:

- To separate PSA tests
- Rektaleksploration (DRE) – med bestemmelse af et tentativt klinisk tumorstadium, cT1-4
- Transrektal ultralydsskanning (TRUS) af prostata med minimum 10 biopsier

Diagnosen bør verificeres histologisk

1. Præhospitalsfasen

På baggrund af usystematisk blodprøvetestning med prostataspecifikt antigen (PSA) diagnosticeres prostatacancer (PC) til stadighed hyppigere i tidlig symptomfri fase. PSA måling i forbindelse med obstruktive vandladningssymptomer (LUTS) leder uden årsagssammenhæng ligeledes hyppigt til diagnosen PC. Begge tilstande er snarere reglen end undtagelsen efter 60 års alderen [1]. Der er begrundet mistanke om PC, hvis prostata ved rektaleksploration (DRE) fremstår hård, uregelmæssig og evt. asymmetrisk, eller hvis to på hinanden følgende PSA værdier ved samtidig udelukkelse af urinvejsinfektion overstiger den aldersspecifikke grænseværdi (tabel 5.1).

2. Kræftpakkeforløb

Vurdering med henblik på initiering af det accelererede pakkeforløb sker efter henvisning og/ eller patient er vurderet af urolog. Formålet med pakkeforløbet er, at sikre patienterne et veltilrettelagt, helhedsorienteret fagligt forløb uden unødigt ventetid i forbindelse med udredning, initial behandling og efterforløbet, rehabilitering og palliation, med det overordnede formål at forbedre prognosen og livskvaliteten hos disse [2].

3. Hospitalsfasen

De vigtigste diagnostiske værktøjer har hidtil omfattet DRE, PSA og transrektal ultralydsskanning (TRUS) med biopsier, men ny billeddiagnostik gør sig stadigt mere gældende. De fleste tumorer er beliggende i periferzonen. Under antibiotisk dække i henhold til lokale mikrobiologiske retningslinjer udføres initialt 10-12 TRUS grovnålsbiopsier. Ved behov for analgesi under biopsiproceduren anbefales en transrektal periprostatisk infiltration med lokalanalgesi. Risikoen for bivirkninger ved TRUS biopsitagning er lille og acceptabel. Transitionszonen medinddrages ikke rutinemæssigt i det primære biopsisæt. Hvis kræftmistanken opretholdes til trods for benigne biopsier, anbefales patienten MR-

skannet og evt. rebiopeteret.

Referencer

1. Collin SM, Metcalfe C, Donovan J et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT study. BJUI 2008.
2. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/Prostatakraeft3udg.pdf>

5.3. STADIE-INDELING

Forfatter: HH

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

Der henvises til kapitel 4 vedrørende klassifikation.

Desuden henvises til kapitel 8 vedrørende grundig gennemgang af valg af billeddiagnostik.

Udbredelse af den nydiagnosticerede PC evalueres med TRUS og DRE og eventuelt også med knoglescintigrafi og CT/MR.

1. T-stadie:

Det kliniske tumorstadium med skellen mellem intraprostatisk (cT1–T2) og ekstraprostatisk (cT3–T4) tumorvækst har afgørende betydning for behandlingsmulighederne. Vurderingen baseres primært på rectaleksploration (DRE), men kan også have 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.

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, idet der ikke er nogen direkte sammenhæng mellem serum PSA og det kliniske og patologiske stadie. Kombinationen af PSA, Gleason score på biopsier og klinisk tumorstadie har dog vist sig mere anvendeligt til skøn over pT-stadie end de enkelte faktorer alene.

Den mest almindelige metode til visualisering af prostata er transrektal ultralyd-undersøgelse (TRUS).

Imidlertid er højst 60 % af eventuelle tumores synlige herved. TRUS kan ikke påvise ekstrakapsulær vækst med tilstrækkelig sikkerhed, og kan derfor ikke rekommanderes til dette brug, men TRUS i kombination med DRE kan dog øge sensitiviteten for påvisning af T3a tumor mere end hver metode alene.

Der er i DK enighed om, at cT-stadie angiver palpationsfund og fund på UL/MR anføres som supplerende oplysninger. Mere ekstensiv undersøgelse med henblik på præcis tumorstadieinddeling er kun indiceret i særlige tilfælde, hvor det har betydning for valg af behandlingsmodalitet.

2. N-stadie

Bestemmelse af N-stadie gøres kun, hvis fundene vil påvirke behandlingsmetoden. 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.

Kirurgisk lymfadenektomi er fortsat den bedste metode til bestemmelse af N-stadie, men **anbefales ikke foretaget som isoleret indgreb længere**.

Udvidet lymfadenektomi foretages samtidig med radikal prostatektomi, såfremt der ud fra nomogrammer vurderes at være en risiko på > 5 % for spredning til lymfeknuderne. Patientgruppe, samt omfang af lymfadenektomi vil blive behandlet i afsnittet om radikal prostatektomi (6.2).

Forud for intenderet kurativ strålebehandling anbefales bestemmelse af N-stadie foretaget med CT scan af abdomen (kapitel 8). Ved fund af *enkelte* lymfeknuder over 15mm anbefales nærmere udredning med ex.

finnåls-biopsi mhp. at verificere spredning, idet risiko for falsk positiv lymfeknudeforstørrelse er stor (kapitel 8).

Bestråling af pelvine lymfeknuder vil i stedet blive foretaget afhængig af risiko iht nomogram.

Ved deltagelse i *SPCG15-studiet* randomiseres patienter med lokalavanceret sygdom til enten strålebehandling eller prostatektomi. Samtlige opererende afdelinger vil komme til at deltage i dette projekt. Patienter med ny-diagnosticeret lokalavanceret sygdom, som vurderes operable og uden tegn på disseminering til hverken knogler eller lymfeknuder, kan drøftes med den opererende afdeling med henblik på mulig inklusion heri.

3. M-stadie

Knoglemetastaser påvistes hos godt 13 % i en population af nydiagnosticerede patienter i Danmark, der alle, uanset stadie, rutinemæssigt fik lavet knoglescintigrafi (1). Ved kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) har 90 % procent knoglemetastaser (mCRPC) og der er knogleinvolvering hos flertallet heraf, der dør af deres sygdom. Derudover kan ses spredning til non-regionale lymfeknuder, lunger, lever, hjerne og hud, og ved symptomer herpå bør man bruge sædvanlige metoder til udredning (kapitel 8).

REKOMMANDATIONER

- T-stadie inddeling sker primært ved DRE, evt. i kombination med suspekter forandringer set ved TRUS eller MR
- N-stadie undersøges udelukkende ved behandling med intenderet kurativt sigte
Ved risiko på >5 % for lymfeknudeinvolvering, vurderet ved Briganti-nomogram, foretages lymfadenektomi samtidig med radikal prostatektomi
Lymfadenektomi er den eneste pålidelige metode til påvisning af lymfeknudemetastaser og foretages som udvidet indgreb, når det findes indiceret
Lymfadenektomi, som solitært indgreb forud for intenderet kurativ strålebehandling anbefales ikke længere. Bør erstattes med CT, evt. suppleret med finnålsbiopsi
- M-stadie vurderes billeddiagnostisk ved PSA > 10 eller Gleason $\geq 4+3$ eller cT3 (se kapitel 8)

1. Zacho H et al. Clin Nucl Med 2014;39 (1):26-31

Link til 2016 EAU-guideline kapitel 5.3:

6.1. ACTIVE SURVEILLANCE OG WATCHFUL WAITING

Forfattere: FBT + KB

Revideret: September 2016

Næste revision: September 2017

1. Active surveillance

Radikal prostatektomi kan reducere såvel risiko for udvikling af metastatisk sygdom som død sammenlignet med observation hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer (PC). Gevinsten opnås på bekostning af en betydelig risiko for overbehandling.

Naturhistoriestudier har ført til udviklingen af en aktiv overvågningsstrategi (*active surveillance*, AS).

AS kan, på afdelinger der udfører radikal prostatektomi, tilbydes patienter med klinisk lokaliseret PC og lav-risiko karakteristika; dvs. typisk patienter med PSA under 10 ng/ml, max. cT2a og Gleason score 6.

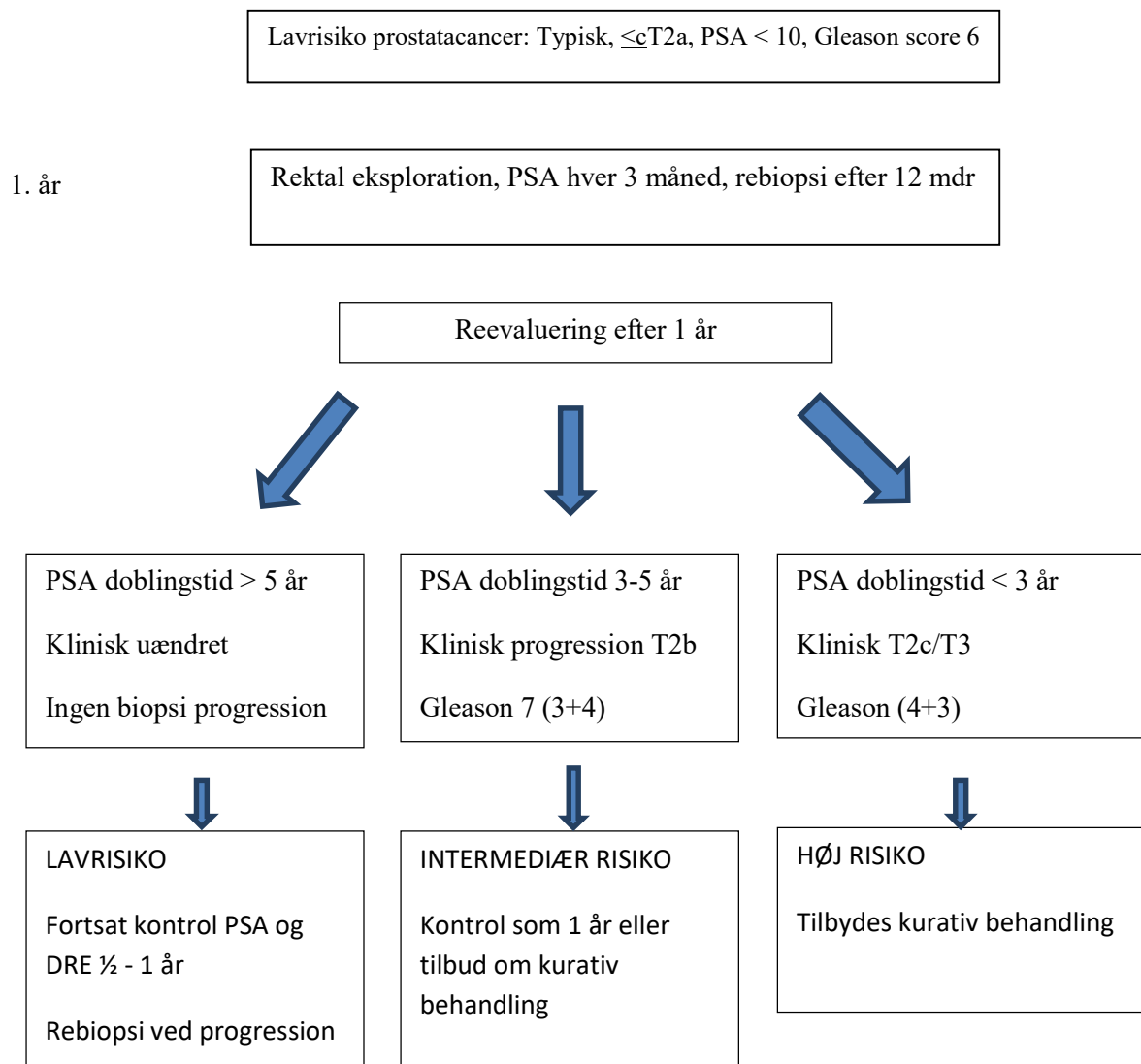
Der er fortsat usikkerhed om, hvilke patienter, der er optimale til AS.

Strategien sigter mod, via løbende overvågning og risikovurdering, at identificere patienter, hvor kurativ behandling er nødvendig og mulig. Samtidig kan patienter, som har reel lav-risiko PC, undgå overbehandling.

Forslag til opfølgningsprogram ses nedenfor. Der henvises til afsnit om opfølgning.

Monitorering og progressionskriterier under AS

Baseret på en modifikation af *Klotz* anbefales et program som anført nedenfor.



Multiparametrisk MR-skanning er under implementering som standardundersøgelse i monitoreringen på flere danske centre. Nye tumormarkører kan ligeledes på sigt forventes at blive indarbejdet i monitoreringen.

RESUME

Active surveillance er et behandlingstilbud til patienter med formodet lavrisiko prostata cancer.

Active surveillance skal reducere omfanget af overbehandling og samtidig skal patienter med sygdomsprogression tilbydes behandling, mens sygdommen fortsat er kurabel. Systematisk overvågning er

2. Watchful waiting

Misforholdet mellem forekomst og død af prostatacancer mere end antyder, at der er et betydeligt antal mænd, der er diagnosticeret med sygdommen uden på noget tidspunkt at være i risiko for at dø eller udvikle symptomer, der skyldes prostatacanceren. Dette betyder, at der for mange patienter vil være behov for en afventende strategi, enten med henblik på senere endokrin behandling ved udvikling af symptomgivende sygdom.

Tabel 2: Definitioner og forskelle på active surveillance og watchful waiting

	Active surveillance	Watchful waiting
Formål med programmet	Senere kurativ behandling	Senere endokrin behandling
Follow-up	Skematiseret	Afhængigt af klinik
Forventet restlevetid	10 år eller mere	Ikke defineret

Patienterne følges i henhold til opfølgningsprogram (kapitel 7).

RESUME

Watchful waiting er et behandlingstilbud til patienter, hvor umiddelbar kurativ behandling ikke er indiceret eller ønsket, og hvor umiddelbar endokrin behandling ikke er nødvendig.

Patienter, der følges i watchful waiting, skal monitoreres med henblik på senere start af endokrin behandling baseret på symptomer og sygdomsprogression.

6.2. RADIKAL PROSTATEKTOMI

Forfatter: HJ + HH

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

I Danmark udføres ca. 1.200 radikale prostatektomier (RP) årligt. Langt de fleste udføres på patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer (PC), men operativ behandling af klinisk lokalavanceret tumor vil formentligt få stigende udbredelse.

1. Indikation

Radikal prostatektomi tilbydes i Danmark mænd med lokaliseret prostatacancer og en forventet restlevetid på mindst 10 år. Biologisk alder bør vægtes frem for kronologisk alder. Endvidere bør patientens morbiditets- og mortalitetsrisiko ubehandlet indgå i behandlingsindikationen (1;2). I særlige tilfælde opereres patienter med lokalavanceret prostatacancer.

Operationsmetoden er primært robotassisteret transperitoneal prostatektomi, alternativt åben retropubisk operation med præperitoneal adgang. Der findes ikke data, som kan påvise sikker forskel på de onkologiske resultater, når åben og robotassisteret teknik sammenlignes. Der er data, som tyder på hurtigere restitution af erektionsevne ved robotassisteret operation, ligesom tilstrækkeligt valide data viser kortere indlæggelsestid, mindre peroperativ blødning, lavere transfusionsrate og færre komplikationer ved anvendelse af denne teknik.

Afhængigt af risiko for ekstraprostatisk vækst, kan operationen udføres ikke-nervebevarende, uni- eller bilateralt nervebevarende. Brug af multiparametrisk MRI præ-operativt er vist at øge muligheden for korrekt beslutning om nervebevarelse vs. ikke nervebevarelse (3). Intervallet mellem biopsi og operation synes at være relateret til mulighederne for at udføre nervebevarelse med succes (4), hvorfor minimum 6 ugers interval anbefales. Efter TURP anbefales 12 ugers ventetid.

2. Risikovurdering

I Danmark anbefales nu EAU's definition (1), som er en let modifikation af d'Amico's inddeling af PC i tre grupper (6;7) (se tabel).

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko	
PSA <10 Gleason < 7 cT1c – cT2a	PSA 10-20 Gleason 7 cT2b	PSA > 20 Gleason > 7 cT2c	Any PSA Any Gleason cT3-4 eller cN+
LOKALISERET			LOKALAVANCERET

3. Lymfeknudestaging

Hos patienter med højrisiko sygdom bør der altid udføres peroperativ lymfeknudeexairese. Hos patienter med intermediær risiko sygdom udføres lymfeknudestaging afhængigt af præ-operativ estimering af risiko for lymfeknudemetastaser ved brug af nomogram. Det validerede Briganti nomogram (8) anbefales; grænse for valg af staging: > 5 % risiko for metastaser. Lymfeknudeexairese bør udføres som udvidet procedure, hvor lymfeknuder fjernes efter en skabelon. Udbredelse: Lymfeknuderne over a. og v. iliaca eksterna, og i

fossa obtoratorius samt lymfeknuderne over samt medalt og lateralt for iliaca interna karrene. Det anbefales også at medtage lymfeknuder over iliaca communis op til ureters krydsningssted (9).

4. Rådgivning

Individuel præoperativ rådgivning af patienten på baggrund af den opererende afdelings egne resultater hvad angår komplikationer, kontinensrate og erektil funktion er essentiel. Patientens alder, ko-morbiditet og præoperative erektile funktion vurderet ved f.x. IIEF5 (2) score eller EHS (3) bør indgå i vurderingen af patientens risiko for postoperativ erektil dysfunktion og inkontinens. Patienterne bør tilbydes sexuel rehabilitering postoperativt. Man bør overveje superviseret bækkenbundstræning til prostatektomerede fremfor blot at udlevere instruktionsmateriale eller ingen bækkenbundstræning.

REKOMMENDATIONER

- Radikal prostatektomi kan tilbydes mænd med lokaliseret prostatacancer, som har en ikke ubetydelig prostatacancerspecifik mortalitetsrisiko og en forventet restlevetid på mindst 10 år
- Ved vurderingen af den cancerspecifikke mortalitetsrisiko bør indgå viden om tumors kliniske stadium, Gleason score, PSA-værdi, og tumorbyrde (% positive biopsier, og % tumorinvolvering i enkeltbiopsier), og dermed formodning om risiko for fremtidig tumorudvikling
- Ved vurdering af patientens forventede restlevetid (uden cancer) bør indgå viden fra lokale levetidstabeller, patientens biologiske alder samt en vurdering af komorbiditet, gerne beregnet ved Charlson score (http://touchcalc.com/calculators/cci_js)
- Ved planlagt nervebevarende indgreb anbefales en ventetid på minimum 6 uger efter biopsi
- Efter TURP anbefales en ventetid på 12 uger
- Udvalgte mænd med teknisk operabel klinisk T3a tumor kan tilbydes radikal prostatektomi. I praksis yngre mænd uden involvering af sphincter urethrae. Bør udføres i forbindelse med protokolleret opfølgning. Bør aktuelt (2016) udføres i regi af SPCG15
- Udvalgte patienter med PSA > 20 ng/ml kan tilbydes radikal prostatektomi
- Ved risiko for lymfeknudemetastaser på > 5 % anbefales peroperativ udvidet lymfeknudeexairese
- Nervebevarende operation kan udføres hos patienter med ringe risiko for ekstraprostatisk vækst, enten uni- eller bilateralt. Præoperativ MR scanning kan evt. indgå i vurderingen. Som udgangspunkt tilstræbes nervebevarelse i så vidt omfang som muligt. Bør dog kun udføres under flg. omstændigheder, idet hver side af prostata vurderes for sig:
 - Ikke palpabel tumor
 - ≤ 3 positive biopsier på aktuelle side
 - < 50 % tumorvæv i hver enkelt biopsi
 - Ikke dominerende Gleason grad 4
- Præoperativt bør alle patienter være udredt med et valideret scoringssystem, fx IIEF5 og/eller EHS, så realistisk forventning til postoperativ erektil funktion kan diskuteres inden operationen
- Tidlig brug af PDE-5 hæmmere eller injektionsbehandling kan anbefales patienter, som har fået foretaget nervebevarende operation, og som har et ønske om sexuel rehabilitering
- Patienter, som har fået foretaget nerveresektion, og som har et ønske om at kunne opnå erektion, kan oplæres i brug af injektionsbehandling

Reference List

- (1) Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2015.
- (2) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999 Dec;11(6):319-26.
- (3) Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1626-34.

6.3. KURATIV STRÅLEBEHANDLING

Forfattere: PM, HL og LB

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

1. Primær ekstern strålebehandling**1.1. Udførelse af strålebehandling**

I Danmark anvendes, som anbefalet af EAU, moderne strålebehandlingsteknikker, inklusiv MR baseret indtegnning, intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), og billedstyret behandling.

1.2. Target

Ved ekstern strålebehandling udgør hele prostata og evt. hele eller dele af vesiculae seminales det kliniske target volumen (CTV) med tillæg af en lille margin (1;2).

Patienter skal være stadiet inddelt. Der er level 1 evidens for effekt af strålebehandling på overlevelse og død af prostatakræft ved lokal avanceret sygdom. I det ene kliniske forsøg fik kun en lille del af patienterne foretaget kirurgisk lymfeknude staging, i det andet kun meget begrænset (3;4). På baggrund af disse studier er det i Danmark besluttet ikke længere at foretage lymfeknude staging hos patienter, som planlægges primært strålebehandlet, men at medbestråle de pelvine lymfeknuder, som beskrevet af en konsensus rapport fra RTOG (5), hvis lymfeknude involvering ved nomogram udregnes til $> 5\%$.

1.3. Fraktionering

Indtil der foreligger resultater med sikre, klinisk relevante endepunkter fra kliniske forsøg anbefales i Danmark fortsat 78 Gy på 39 fraktioner for ekstern strålebehandling. Dosis til pelvine lymfeknuder skal svare til en dosis på knapt 50 Gy givet med 2 Gy per fraktion. Ved integreret strålebehandling kan dosis til lymfeknuder f.eks. være 56 Gy/39 fraktioner.

2. Radioterapi for lokaliseret prostata cancer (cT1 og cT2)**2.1. Lav-risiko prostatacancer**

Intensitets-moduleret radioterapi med 78 Gy/39 fraktioner uden endokrin terapi (ADT) er et alternativ til operation og seeds-implantation hos patienter, som er kandidater til intenderet kurativ behandling.

2.2. Intermediær-risiko prostatacancer

Intensitets-moduleret radioterapi med 78 Gy/39 fraktioner med kort LHRH agonist behandling (6 måneder, med start 3 måneder før start på radioterapi) eller ingen ADT er et alternativ til operation hos patienter som er kandidater til intenderet kurativ behandling.

2.3. Høj-risiko prostatacancer

Intensitets-moduleret radioterapi til 78 Gy/39 fraktioner med lang LHRH agonist behandling (36 måneder, med start 3 måneder før start på radioterapi) anses for at være ligeværdig behandling med operation hos patienter, som er kandidater til intenderet kurativ behandling.

3. Radioterapi ved lokal avanceret prostatacancer: T3-(4) N0, M0

Strålebehandling til 78 Gy på 39 fraktioner kombineret med lang LHRH agonist behandling (36 måneder, med start 3 måneder før start på radioterapi) anses i Danmark for at være standard behandling (6).

4. Radioterapi ved lokal avanceret prostatacancer: Tx, N1, M0

Der er ikke konsensus internationalt (2;7) idet der ikke er evidens for gavn af strålebehandling ved lymfeknudepositiv sygdom, mens der er evidens for risiko for toksicitet (8). Strålebehandling sammen med mindst 3 års LHRH-agonist behandling kan dog gives til udvalgte patienter med få involverede lymfeknuder (9) og i Danmark er det valgt at patienter, som er lymfeknude staget og har involvering af maksimalt to, op til 2 cm store lymfeknuder, kan tilbydes strålebehandling i registreringsstudie. Eftersom der anbefales CT som udredning af N-status (kap.4), er denne gruppe forventeligt ikke særlig stor.

5. Strålebehandling med protoner og carbon-ioner

Hverken protonbestråling eller behandling med carbon-ion er endnu ikke tilgængeligt i Danmark. Der planlægges et partikelbehandlingsanlæg i DK med behandlingsstart 2018.

6. Transperineal brachyterapi

Transperineal UL-vejledt brachyterapi (BT) anvendes internationalt i stigende omfang. I DK er der siden 2006 > 500 patienter behandlet med permanent implanterede ¹²⁵I-seeds på Urologisk afdeling i Herlev. Højdosis-hastighedsbehandling (HDR) med Iridium kilde fremført i implanterede nålekatetre udføres på Onkologisk Afdeling i Aarhus som boost, kombineret med ekstern strålebehandling.

6.1. Lavdosishastighed brachyterapi (LDR)

Ved maksimalt cT2b, N0, M0, Gleason score 7 (3+4), PSA ≤20 ng/ml, prostata volumen <60 ml og god vandladningsfunktion (max flowrate ≥13, DANPSS <13).

6.2. Højdosis-hastighed brachyterapi (HDR)

Ved ≥cT2c eller Gleason score 8-10 eller PSA>20 ng/ml og N0, M0 og ved intermediær risiko sygdom kan HDR overvejes, hvis prostatavolumen < 60 ccm og ingen svære vandladningssymptomer.

HDR gives i kombination med ekstern RT med dosis til prostata og elektive lymfeknuder 46 GY/23 fraktioner og boost 8,5 Gy x 2. Der er ingen særlige strålehygiejniske forhold efter HDR behandling, da den radioaktive kilde fjernes efter behandlingen.

Ved både LDR og HDR skal patienterne vurderes på den institution, hvor implantationen skal foregå, da prostata skal udmåles og de anatomiske forhold vurderes.

7. Adjuverende strålebehandling

Anbefales ikke som standard.

8. Ekstern strålebehandling ved formodet lokalrecidiv efter prostatektomi

Se kapitel 6.10.

REKOMMANDATIONER

- Ved lavrisiko sygdom kan ekstern strålebehandling overvejes som alternativ til radikal prostatektomi.
- Ved intermediær risiko sygdom kan ekstern strålebehandling ligeledes være et alternativ til operation, med eller uden tillæg af 6 måneders LHRH behandling, startende 3 måneder før start på strålebehandling.
- Ved højrisko lokaliseret sygdom kan ekstern strålebehandling i kombination med LHRH behandling fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling være et alternativ til operation
- Ved lokalavanceret prostatacancer (T3-(4) N0 M0) med PSA < 70 ng/ml, anbefales ekstern strålebehandling hos patienter som er i god almentilstand og forventes at have en restlevetid på mere end 10 år, sammen LHRH behandling fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling.
- Brachyterapi med lav dosishastighed (LDR) er et behandlingsalternativ til lavrisiko og udvalgte intermediærrisiko syge patienter (T<T2c, Gleason≤7(3+4), PSA<20), hvis prostata er <60 ml og der ikke er LUTS (gerne Qmax ≥13, DanPSS<13).
- Brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi kan overvejes som et alternativ til strålebehandling alene hos patienter med intermediær- og højrisko sygdom prostatacancer. Højrisko sygdom bør kombineres med LHRH behandling i samlet 3 år.
- Ved cTxN1M0 prostatacancer med maksimalt 2 lymfeknuder mindre end 2 cm kan ekstern strålebehandling til prostata og pelvine lymfeknudeområder tilbydes hvis patienten i øvrigt opfylder samme krav som ved N0 sygdom.
- Der anbefales intensitets moduleret strålebehandling med daglig billedvejledt positionering til en total dosis på 78 Gy med 1,8 – 2 Gy per fraktion med 5 fraktioner per uge.
- Til pelvine lymfeknuderegioner anbefales dosis ækvivalent til 50 Gy givet med 2 Gy per fraktion.
- Adjuverende strålebehandling anses ikke for standard behandling efter radikal prostatektomi.
- Salvage strålebehandling (se kapitel 6.10) .

Reference List

- (1) Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov 1;54(3):686-97.
- (2) Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006 Jun;79(3):259-69.
- (3) Warde P, Tsuji D, Bristow R. A randomized phase III study of neoadjuvant hormonal therapy in patients with localized prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006 Dec;5(3):235-7.
- (4) Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
- (5) Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Oct 21.
- (6) Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 Nov;11(11):1066-73.
- (7) Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):68-80.
- (8) Roach M, III, Desilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov 1;66(3):647-53.
- (9) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014 Jan;65(1):124-37.
- (10) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- (11) Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999 Jan 23;353(9149):267-72.
- (12) Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):475-87.
- (13) Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar 15;70(4):1124-9.
- (14) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun 1;71(2):330-7.
- (15) Speight JL, Elkin EP, Pasta DJ, Silva S, Lubeck DP, Carroll PR, et al. Longitudinal assessment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or

brachytherapy, with and without neoadjuvant androgen ablation: data from CaPSURE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Nov 15;60(4):1066-75.

- (16) Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):289-95.
- (17) Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20;24(33):5298-304.

6.4. EKSPERIMENTAL BEHANDLING

Forfatter: MP & KB

Revideret: September 2016

Næste revision: September 2017

Som alternativ til radikal prostatektomi eller strålebehandling er en række behandlinger under udvikling og afprøvning. Behandlingerne med enten kurativt sigte eller som salvage sigter mod at behandle enten hele eller dele af prostata. Aktuelt er der primært focus på perkutan kryoablation (CAP) og high-intensity focus ultrasound (HIFU), mens fotodynamisk terapi, elektroporation og CyberKnife kun udgør en beskeden del. Der foreligger tilstrækkelige data til at foretage en basal vurdering af CAP og HIFU. Dette ikke er tilfældet for de 3 sidstnævnte, derfor omtales disse 3 behandlingsmodaliteter ikke yderligere.

Perkutan kryoablation - CAP

Ved CAP nedkøles prostata til under -40°C . Behandlingen medfører isdannelse intra- og extracellulært, intracellulær dehydrering og obliteration af kar. CAP kan udføres ambulant og varer ca. 90 minutter. De foreliggende resultater har medført, at CAP i EAU guidelines nu anbefales som et alternativ til behandling af klinisk lokaliseret prostatacancer, som ikke måtte egne sig til radikal prostatektomi. Kryoablation afprøves i Danmark som fokal terapi og som salvage behandling efter strålebehandling. Se under forskningsprojekter for nærmere.

High-intensity focused ultrasound – HIFU

HIFU behandling af prostata benytter det forhold, at fokuserede ultralydsbølger er i stand til at opvarme vævet til temperaturer på 65°C eller mere og dermed fremkalde celledød. Behandlingen er tidskrævende, da kun mindre mængder prostatavæv kan behandles pr. tidsenhed. Vurderingen af resultaterne vanskelige, da der ikke er konsensus om kriterier for biokemisk recidiv. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser af effekten af HIFU behandling, og hovedparten af de publicerede resultater er baseret på serier fra institutioner med stor erfaring og interesse for behandlingen.

RESUME

Flere eksperimentelle behandlinger af prostatacancer er under udvikling til både primær og salvage behandling.

REKOMMANDATIONER

Eksperimentel behandling af patienter med prostatacancer bør kun foregå som led i kliniske afprøvninger og/eller randomiserede undersøgelser.

6.5 ENDOKRIN TERAPI

Forfatter: AR + KB

Revideret: sept. 2016

Næste revision: sept. 2017

Androgenstimulation er nødvendig for normal udvikling og funktion af prostata og en forudsætning for at prostatacancer (PC) kan opstå. Det vigtigste androgen er testosteron fra testes. Binyrerne producerer androgener, og PC kan i et vist omfang syntetisere androgener. Testosteronproduktionen reguleres via hypothalamus-hypofyse-testes aksens. Hypofysens frigørelse af LH og FSH styres af GnRH fra hypothalamus. LH stimulerer Leydig-cellerne produktion af testosteron. Cirkulerende testosteron omdannes til østradiol, som sammen med cirkulerende androgener (primært testosteron) udøver et "negativ feedback" på hypothalamus-hypofyse aksens regulering af LHRH og dermed hypofysens sekretion af LH. Testosteron konverteres via 5-alfa-reduktase til dihydrotestosteron (DHT). DHT er det aktive androgen, som via det aktiverede receptorkompleks interagerer med DNA sekvenser og muliggør transskription af androgen-afhængige gener og produktion af mRNA, som dernæst koder for specifikke biologiske processer (ekspression af PSA, PAP, vækstfaktorer) og for hæmning af apoptose. Adrenale androgener metaboliseres til testosteron i prostata og andet væv.

Androgen deprivation

Ved androgen deprivation forstås elimination og/eller blokade af androgener. Androgen deprivation kan opnås på følgende vis:

1. Fjernelse af androgenproducerende kirtler: Bilateral orkiektomi
2. Hæmning af gonadotropinsekretion: LHRH agonist
LHRH antagonist
Østrogener
3. Androgenreceptor-antagonister: Steroide antiandrogener
Non-steroide antiandrogener
4. Hæmning af 5- α -reduktase
5. Hæmning af androgensyntese: CYP17 inhibitorer

Kirurgisk kastration

Ved kastration er målet opnået, såfremt testosteronniveauet sænkes til < 50 ng/dl (1.7mmol/l).

Total eller subkapsulær orkiektomi sænker testosteronniveauet effektivt til kastratniveau indenfor 12-15 timer. Subkapsulær orkiektomi og total orkiektomi er fundet ligeværdigt, hvad angår evnen til at opnå effektiv kastration.

Medicinsk kastration - LHRH agonister

Ved kontinuerlig indgift af en LHRH agonist opnås ophør af LH sekretionen, og testosteron-koncentrationen falder til kastratniveau i løbet af 2-4 uger. LHRH agonister er polypeptider og administreres parenteralt im/sc som depotpræparat med 1 til 12 måneders intervaller.

Medicinsk kastration - LHRH antagonist

LHRH antagonist anvendes klinisk til behandling af PC. Degarelix er fundet at være ligeså effektiv som leuprolid, hvad angår testosteron suppression, men uden initial flare. Efter 24 timer er hovedparten af antagonist-behandlede patienter i kastrationsniveau, 96 % efter 3 dage. Antagonisten er således det tætteste, man farmakologisk er kommet en kirurgisk kastration.

Østrogener

Østrogener har flere virkningsmekanismer; LH og FSH nedreguleres via et negativt feed-back på hypofyse-hypothalamus akse, kastrationsniveau opnås afhængigt af dosis, samtidig inaktiveres androgener, der har en direkte suppresserende effekt på Leydig cellerne og en cytotoxisk effekt på prostataepitel.

Østrogenbehandling i tabletform (diethylstilbestrol (DES)) har tidligere været anvendt, men behandling med østrogener er nu stort set forladt.

Antiandrogener

Antiandrogener er betegnelsen for en gruppe præparater, der kompetitivt blokerer androgenerne på receptorniveau. Steroide antiandrogener (Cyproteronacetat) har molekylestruktur som steroidhormoner. Præparaterne har en dobbelt virkning, hvor en perifer blokering af androgenreceptorerne suppleres med en central anti-gonadotrop effekt. Herved sænkes serumniveau af LH og testosteron og behandling medfører vanligvis tab af seksualfunktion.

Non-steroide antiandrogener er rene androgen-receptor-antagonister. Primært anvendes bicalutamid og flutamid. Testosteron-niveauet sænkes ikke, og seksualfunktionen kan i de fleste tilfælde bevares. Bivirkningerne er primært gynækomasti og brystømhed. Profylaktisk strålebehandling bør gives før behandlingsstart. Osteoporose er ikke et problem ved behandling med non-steroide antiandrogener modsat kastrationsbaseret behandling. Diarre og reversibel lever-toksicitet er observeret. Enzalutamid er et nyt andengenerations antiandrogen med større affinitet for androgen receptoren end f.eks. bicalutamid. Udover den receptorblokerende effekt har enzalutamid en hæmmende effekt på translokationen af receptor-ligand komplekset intranukleært, bindingen til DNA, ligesom forskellige co-aktivatorer hæmmes.

Hæmning af 5- α -reduktase

5- α -reduktase hæmmere (finasterid og dutasterid) i monoterapi har ingen plads i behandlingen af PC, men fundet af en 5- α -reduktase type 3, der synes opreguleret i kastration resistent cancer (CRPC) har skabt fornyet interesse for enzymet som muligt mål i behandling af CRPC.

Hæmning af androgen syntese

PC's evne til at danne androgener kan hæmmes af præparater, der hæmmer cytokrom P450. Ketoconazol er et svampemiddel der hæmmer flere cytokrom P450 afhængige trin i steroidhormonsyntesen. Testosteron bringes i kastrationsniveau i løbet af få timer. Præparatet anvendes ikke rutinemæssigt. Abiraterone er en selektiv inhibitor af CYP 17 (17 α -hydroxylase/17,20 lyase/17,20 desmolase), et cytokrom P450 enzym, der spiller en afgørende rolle i den enzymatiske omdannelse af kolesterol til kønshormoner. Abiraterone blokerer for dannelsen af androgener i testes, binyrer, prostata og i tumorvæv. På grund af samtidig suppression af andre binyrebarkhormoner er substitutionsbehandling med glukokortikoid nødvendig. Bivirkninger er leverpåvirkning, træthed og kvalme.

Endokrin behandling – bivirkninger

Bivirkningerne af bilateral orkiektomi og den farmakologiske kastration med LHRH agonist / antagonist behandling er næsten identiske. Lokale gener efter subkutan administration forekommer ved LHRH behandling. Libido og potens ophører hos næsten alle. På grund af manglende "negativ feedback" af testosteron, øges sekretionen af endogent LHRH, og ca. 50-60 % af patienterne generes af hedeture. Hedeture kan forsøges behandlet med enten cyproteronacetat i dosering fra 50-150 mg daglig eller østrogener (f.eks. østradiol 1 mg daglig). Behandling med antiadrenerge stoffer som catapressan (50-150 μ g

fordelt på to daglige doser) kan forsøges. Vægtøgning med mindsket muskelmasse, øget fedtprocent og udvikling af osteoporose er kendte bivirkninger af kastration. Anæmi med op til 10 % fald i hæmoglobin forekommer hyppigt.

Ændringer i lipidstofskiftet ses efter kastration. Insulinresistens og egentligt metabolisk syndrom med forhøjet blodsukker og serum triglycerid, hypercholesterolæmi og forhøjet BT ses hos kastrerede patienter. Studier har vist øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved kastrationsbehandling. Vægttab, fedtfattig diæt, rygestop og fysisk træning anbefales for at reducere ovenstående bivirkninger. Patienter med prostatacancer har en øget risiko for osteoporose og kastrationsbehandling øger dette yderligere. Osteoporose medfører øget risiko for fraktur med heraf følgende øget morbiditet og mortalitet. Ved hjælp af DXAscanning patienterne undersøges for osteoporose og ved T-score < -2,5 har patienterne osteoporose og behandling med denosumab 60 mg/6mdr bør iværksættes.

Primær Endokrin Behandling						
Sygdoms-stadie			Endokrin terapi alene	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot / kastration
T	N	M				
T1-2	0	0	Ikke indiceret	Ingen dokumenteret effekt på tid til progression eller på overlevelse. Derimod øget toksicitet.		
T3-4	X/0	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt anti-androgen	Forlænger overlevelse	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	1	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller antiandrogen. Ved påvisning af mikrometastaser i få regionale lymfe-knuder ved med radikal prostatektomi, bør det overvejes at observere med henblik på PSA-recidiv, før endokrin behandling.	Forlænger progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	Any	1	Kastration. Den velinformerede asymptomatiske patient med minimal metastatisk sygdom kan behandles med anti-androgen	Med sigte på at udsætte tiden til progression og dermed hindre/ udsætte tidspunktet for alvorlige metastase-relaterede manifestationer.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Hos symptomatiske patienter: Umiddelbar kastration.	Pallierende, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer i form af spinal kompression, knoglesammenfald, ureter obstruktion og ekstraskelatale metastaser. Cave flare ved GnRH-agonist beh.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix (Firmagon)	
			Ved truende/ manifest tværslits-læsion: Umiddelbar kastration	Reducerer morbiditeten ved spinalkompression.		GnRH antagonist

REKOMMANDATIONER:

- **Kompression af medulla spinalis og andre symptomgivende metastatiske manifestationer (knoglesmerter, patologisk fraktur, lymfødem, venøs stase) afgiver absolut indikation for at påbegynde endokrin behandling. Det er kontraindiceret at anvende LHRH-agonister ved tværsnit**
- **Alle patienter med påviste fjernmetastaser (M1) bør sættes i endokrin behandling**
- **Patienter med lymfeknudemetastaser (N+) synes at have en overlevelsesegevinst ved tidlig start af hormonbehandling. Hos patienter med få positive lymfeknuder og umåleligt PSA, kan PSA stigning formentlig afventes inden endokrin behandling iværksættes – evidensgrundlaget herfor er dog sparsomt.**
- **Hos patienter med lokalavanceret (T3-4), ikke metastaserende (M0) bør strålebehandling i kombination med endokrin neo-og adjuverende behandling betragtes som optimal og forbundet med overlevelsesegevinst. Hvis strålebehandling fravælges, bør tidlig endokrin behandling overvejes**
- **Endokrin behandling er ikke indiceret hos patienter med lokaliseret PCa (T1-2). Undtagelse er neo-og adjuverende endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling af intermediær / høj risiko lokaliserede tumorer. (se afsnit om endokrin behandling og strålebehandling)**

KAP. 6.6.5 TIDLIG KEMOTERAPI TIL PATIENTER MED HORMON-NAIV METASTATISK PROSTATACANCER

Forfatter MM og KB

Revideret September 2016

Næste revision: 2017

Kirurgisk eller medicinsk kastration er primær behandling af patienter med metastatisk prostatacancer (mPC). Kemoterapi med docetaxel har indtil for nyligt først været anvendt hos patienter, der udviklede symptomatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC).

Nye studier viser imidlertid, at der kan være en betydelig overlevelsesgevinst ved anvendelse af docetaxel hos patienter med hormon-naiv mPC, når behandlingen påbegyndes kort tid efter kastrationsbehandling.

En aktuel metaanalyse (1) viser en markant længere overlevelse hos patienter, der modtager kombinationsbehandling sammenlignet med kastrationsbehandling alene. Metaanalysen er baseret på resultater fra 3 randomiserede studier, der har undersøgt effekten af tidlig kemoterapi iværksat inden for maksimalt 4 måneder efter påvisning af metastatisk sygdom og kastration af patienter med hormon-naiv mPC.

Resultaterne i de 3 studier er ikke ens. Til trods for en forskel i tid til progression, fandt det franske studie (GETUG-15) ingen overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandlingen (2). I modsætning hertil fandt først CHARTEED (3) og siden STAMPEDE (4) overlevelsesgevinster ved kombinationsbehandling. I CHARTEED studiet fandt man en overlevelsesgevinst hos patienter med *high volume disease* (se definitioner nedenfor), men ingen statistisk signifikant overlevelsesgevinst hos patienter med *low volume disease*. STAMPEDE studiet demonstrerede hos mPC patienter en klar overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandling. Der er i dette studie dog ikke stratificeret for antal metastaser og dermed er betydningen af den samlede metastasebyrde ikke afklaret.

På baggrund af disse resultater anbefales fremover i DK kombinationsbehandling med 6 serier docetaxel uden lavdosis prednisolon til patienter med ”*high volume disease*” – defineret ved mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf en skal ligge udenfor bækken/columna eller visceral metastasering.

De publicerede studier har anvendt forskellige indgangskriterier for varighed af endokrin behandling før opstart af docetaxel fra 8 til 16 uger, og betydningen af varighed af endokrin behandling før opstart af kemoterapi er uklar. De 2 største studier tillod endokrin behandling i hhv. 12 og 16 uger før start af kemoterapi (3,4).

Alle patienter med *high volume disease* mPC – uanset om der er tale om primær metastatisk sygdom eller progression til metastatisk sygdom efter kurativ intenderet behandling bør diskuteres på MDT konference. Patienter med *low volume disease* mPC kan i særlige tilfælde overvejes til tidlig docetaxel.

REKOMMENDATIONER.

Der er påvist overlevelsesegevinst ved tidlig kombination af endokrin og kemoterapeutisk behandling af patienter med hormon-naiv metastatisk prostatacancer.

Nydiagnosticerede patienter, der opfylder nedenstående krav, bør tilbydes kombinationsbehandling som standard

- Metastatisk *high volume* prostatacancer
- Performance status 0-1
- Acceptable organfunktioner:

eGFR > 30 ml/min

uden levermetastaser:

ALAT < 2,5 x øvre normalværdi

ved påviste levermetastaser:

bilirubin < 1,5 x øvre normalværdi

ALAT < 5 x øvre normalværdi

Patienter med *low volume disease* bør vurderes på MDT, hvis eventuel kombinationsbehandling skal tilbydes.

Reference list:

1: Vale CL, Sweeney CJ et al.

Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):243-56.

2: Gravis G¹ et al (GETUG-AFU 15). A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):149-58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. Epub 2013 Jan 8.

3: Christopher J. Sweeney et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373:737-746

4: Nicholas D James et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1163–77

6.7. PROSTATACANCER HOS ÆLDRE MÆND**6.8. LIVSKVALITET MED/EFTER LOKALISERET PROSTATACANCER**

Forfatter: NH + HH

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

Prostata cancer hos ældre mænd

Generelt kræves ved intenderet kurativ behandling en forventet restlevetid på >10 år.

Dette gælder i særlig høj grad hos den ældre mand.

Selvom forventet restlevetid er af stor betydning for den mulige fordel ved behandlingen, så varierer restlevetiden betragteligt indenfor den samme aldersgruppe, primært på grund af comorbiditet.

Tilstedeværelsen af comorbiditet hos den ældre mand er vigtigere end biologisk alder ved vurdering af restlevetid, hvorfor den generelle helbredstilstand i disse tilfælde i særlig grad bør vurderes. Dette også m.h.p. om helbredstilstand kan optimeres før eventuel behandling.

Der findes forskellige metoder til evaluering af comorbiditet, f.eks. Charlson index eller Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G), men der er ikke i Danmark nogen konsensus om specifikke in - eller eksklusionskriterier. Det kan dog nævnes, at af mænd diagnosticeret med lokaliseret sygdom, vil de fleste med Charlson Comorbidity Index ≥ 2 , uanset tumor aggressivitet og alder (≥ 65 år), efter 10 år være døde p.g.a konkurrerende sygdom og ikke på grund af prostata cancer.

Ældre mænd uden større comorbiditet med intermediær, og især højrisiko cancer, profiterer på lige fod med yngre af intenderet kurativ behandling.

Alder er ikke i sig selv kontraindikation mod at give kemoterapi og/eller nyere former for endokrin behandling ved avanceret sygdom

Livskvalitet med/efter lokaliseret prostata cancer

Såvel overvågen i et active surveillance/watchfull waiting program, som intenderet kurativ behandling kan påvirke livskvaliteten.

HRQoL (health related quality of life) er et begreb, der typisk anvendes ved beskrivelse af den betydning, som sygdom og dennes behandling har på en persons velbefindende, samt fysiske, følelsesmæssige og sociale funktioner. HRQoL er baseret på patientens udsagn og opdeles hos mænd med prostatacancer ofte i en PC-specifik del og en generel del.

Den prostatacancer-specifikke del omhandler funktion vedrørende urinveje, tarm og seksualliv, mens den generelle del omhandler almenbefindende, incl. fysisk, social, følelsesmæssig og kognitiv funktion, vitalitet/trætbarhed, smerte, generel helbredstilstand, global QoL og tilfredshed med livet.

De forskellige former for behandling af lokaliseret prostatacancer har forskellig bivirkningsprofil og dermed indflydelse på HRQoL. En del mænd vil efter intenderet kurativ behandling for lokaliseret sygdom opleve

permanente gener. Ved valg af behandling må den enkelte patients præferencer derfor grundigt afdækkes efter information om behandlingsmuligheder og bivirkningsprofiler.

Patienten skal orienteres om forebyggende indsats mod eventuelle bivirkninger.

6.10. BEHANDLING AF BIOKEMISK RECIDIV EFTER PRIMÆR KURATIV BEHANDLING

Forfattere: HL + LB

Revideret: Sept 2016

Næste revision: 2017

I Danmark udføres årligt radikal prostatektomi (RP) på ca 1000 patienter, ekstern radioterapi (RT) gives til ca 500 patienter og brachyterapi til ca 50 patienter (DaProCa 2014).

1. Målelig PSA efter radikal prostatektomi

Efter RP bør Prostata Specifikt Antigen (PSA) blive umålelig, da enzymet alene produceres i prostata- og prostatakæftceller. I nogle tilfælde er PSA vedvarende målelig efter RP, som udtryk for restsygdom eller PSA bliver målelig efter en periode med umålelig PSA, som udtryk for et biokemisk recidiv.

Dette afsnit omhandler alene RT ved biokemisk recidiv.

1.1. Salvage RT ved biokemisk recidiv efter primært umålelig PSA

For patienter med umålelig PSA efter RP defineres biokemisk recidiv som $PSA \geq 0,2 \mu\text{g/L}$ ved to på hinanden følgende målinger. Hvis det PSA producerende tumorstof skyldes et lokalrecidiv, kan RT mod prostatalejet være en mulighed for at opnå fornyet lokal kontrol for patienter med pN0 sygdom. Der gives mindst 66 Gy mod prostatalejet. For targetdefinition henvises til (1-4). På danske centre anvendes doser mellem 66 Gy og 70 Gy. Inden for dette dosisområde har hovedparten af patienter ingen eller beskedne, sene bivirkninger, mens op til 20 % har akutte grad 2 bivirkninger, primært pollakisuri, nykturi (5) samt urininkontinens (1). RT anbefales påbegyndt så tidligt som muligt efter lokalrecidiv er mistænkt og ved $PSA < 0,5 \mu\text{g/L}$. For patienter med pNx eller pN1, hvor salvage RT overvejes, må det bero på en individuel vurdering, om target udover prostatalejet skal omfatte bækkenlymfeknuder. Forudgående billeddiagnostisk evaluering mhp at bekræfte lokalrecidivet eller afkræfte metastatisk sygdom anbefales ikke ved så lave PSA værdier. Der henvises til kapitel 8. Indikation for strålebehandling afhænger af patientens forventede restlevetid samt komorbiditet og beslutningen om salvage RT bør tages på multidisciplinær conference. I Danmark blev 200 patienter behandlet med salvage RT i 2014.

Det er uafklaret, om behandlingseffekten bedres af samtidig hormonbehandling og det anbefales ikke som standard i Danmark, men fire danske centre (Rigshospitalet, Herlev, Aarhus, Aalborg) deltager i et stort, internationalt forsøg (Radicals) med lodtrækning mellem strålebehandling mod prostatalejet givet uden hormonbehandling overfor samme givet med hormonbehandling.

1.2. Adjuverende strålebehandling mod prostatalejet ved umålelig PSA postoperativt

Anbefales ikke som standard.

1.3. Salvage strålebehandling mod prostatalejet ved vedvarende målelig PSA postoperativt

Anbefales ikke som standard.

1.4. Hormonbehandling

Patienter, som ikke vurderes egnede til salvage strålebehandling, eller som ikke ønsker dette, kan tilbydes hormonbehandling. For patienter med Gleason-score > 7 i prostatektomipræparatet og PSA doblingstid ≤ 12 måneder er der dokumentation for signifikant længere metastasefri overlevelse, hvis hormonbehandling initieres ved PSA værdier mellem 0,2 -10 $\mu\text{g/L}$ i forhold til initiering på tidspunktet for påviste metastaser (7).

2. Biokemisk recidiv efter primær brachybehandling med iodseeds eller ekstern radioterapi

Biokemisk recidiv efter RT defineres iht RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference (Radiation Therapy Oncology Group - American Society for Radiation Oncology) som nadir + 2 $\mu\text{g/L}$, uafhængigt af samtidig hormonbehandling. Salvage behandling i denne situation er ikke standardbehandling i Danmark.

REKOMMANDATIONER

- Biokemisk recidiv efter RP defineres som PSA $\geq 0,2 \mu\text{g/L}$ ved to konsekutive målinger efter tidligere umålelig PSA
- Ved biokemisk recidiv efter RP bør salvage strålebehandling påbegyndes ved PSA $< 0,5 \mu\text{g/L}$
- Der gives ≥ 66 Gy mod prostatalejet
- Der er ingen rekommandation for medbestråling af bækkenlymfeknuder
- Forudgående billeddiagnostik anbefales ikke ved PSA $< 1 \mu\text{g/L}$
- Biokemisk recidiv efter primær RT defineres som PSA nadir + 2 $\mu\text{g/L}$
- Salvagebehandling ved biokemisk recidiv efter primær RT er ikke standardbehandling i Danmark

Reference List

- (1) Sowerby RJ, Gani J, Yim H, Radomski SB, Catton C. Long-term complications in men who have early or late radiotherapy after radical prostatectomy. Can Urol Assoc J 2014 Jul;8(7-8):253-8.

REFERENCES

1. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al.: Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol 84:121-127, 2007
2. Park JS, Park W, Pyo HR, et al.: Suggestion for the prostatic fossa clinical target volume in adjuvant or salvage radiotherapy after a radical prostatectomy. Radiother Oncol 110:240-244, 2014
3. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al.: Anatomic boundaries of the clinical target volume

(prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1090-1099, 2007

4. Michalski JM, Lawton C, El N, I, et al.: Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:361-368, 2010
5. Shelan M, Abo-Madyan Y, Welzel G, et al.: Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and late toxicity. *Radiat Oncol* 8:276, 2013
6. Sowerby RJ, Gani J, Yim H, et al.: Long-term complications in men who have early or late radiotherapy after radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 8:253-258, 2014
7. Moul JW, Wu H, Sun L, et al.: Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 171:1141-47, 2004

6.11. CRPC – KASTRATIONSRESISTENT PROSTATACANCER

Forfatter: SH + MM

Revideret: september 2016

Næste revision: 2017

CRPC defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau (< 50 ng/dL eller 1.7 nmol/L) og progression enten biokemisk (tre konsekutive PSA værdier, med mindst 1 uge imellem, der viser 50% stigning verificeret i to målinger i forhold til udgangsværdien ved PSA værdi >2 ng/mL) eller radiologisk (≥ 2 nye læsioner på knogleskintigrafi eller bløddelsmetastase iht. RECIST) - Kodes DC619Z

Konventionelle antiandrogener (fx bicalutamid) har ikke vist effekt på overlevelse og anbefales derfor ikke ved metastatisk CRPC sygdom (mCRPC). Derimod anbefales at fortsætte kastrationsbehandling samtidig med anden CRPC behandling.

Både immunterapi (sipuleucel-T), radioisotopbehandling (radium-223), hormonbehandling (enzalutamid, abirateron), og kemoterapi (docetaxel, cabazitaxel) har vist effekt på overlevelse ved mCRPC. Alle behandlinger undtagen sipuleucel-T tilbydes aktuelt i Danmark. De nævnte behandlinger er, undtagen cabazitaxel, undersøgt i 1.linje i randomiserede studier med samlet overlevelse som endepunkt, men på patienter med forskellige sygdomskaraktistika. I 2.linje har man i tilsvarende studier påvist yderligere overlevelse med cabazitaxel, abirateron, enzalutamid og radium-223, efter at man har givet docetaxel i 1.linje. Ingen af behandlingerne er tilsvarende undersøgt i 3.linje.

Præparaterne har forskellige biologiske angrebepunkter, hvorfor de supplerer hinanden, men når sygdommen skrider fremad, vil der være færre patienter til behandling, da patienterne bliver mere afkræftede og der udvikles tiltagende behandlingsresistens. Omvendt er der ikke en generel krydsresistens imellem præparaterne, således at behandling med et medikament gør, at der ingen effekt er af et andet stof.

Der findes ikke god evidens for i hvilken sekvens de forskellige præparater bør anvendes. Patient og læge har interesse i et forløb, hvor muligheden for levetidsforlængelse og symptomlindring forbedres. Afhængig af den enkelte patients sygdomssituation og ønsker, medfører dette behandling med flere af de nævnte præparater. Patienten bør følges tæt med systematisk løbende vurdering af radiologisk, biokemisk og klinisk respons, med samtidig mulighed for håndtering af ko-morbiditet og øvrig understøttende behandling.

Skeletrelaterede hændelser som knoglesmerte, vertebral kompression, patologisk fraktur og medullært tværsnitssyndrom kan, supplerende til ovenstående, pallieres med kirurgi og strålebehandling, samt zoledronsyre (bisphosfonat) eller denosumab (RANK ligand hæmmer). Denosumab giver en bedre forbyggelse af skeletrelaterede hændelser end zoledronsyre.

REKOMMANDATIONER

- CRPC forudsætter serum testosteron i kastrationsniveau (< 50 ng/dL eller 1.7 nmol/L) og
 - Enten PSA progression (tre konsekutive PSA værdier med mindst 1 uge imellem der viser 50 % stigning verificeret i to målinger i forhold til udgangsværdien; PSA værdien bør være >2 ng/mL for at behandlingseffekten kan vurderes korrekt.)
 - Eller radiologisk progression (≥ 2 nye læsioner på knogleskintigrafi eller bløddelsmetastase iht. RECIST)
- CRPC status bør være afklaret
 - Progression på konventionel antiandrogen monoterapi opfylder ikke krav om CRPC.
 - Hvis ikke kastrationsniveau på LHRH agonist, bør der tilbydes kirurgisk kastration, evt. forsøgsvis LHRH antagonist.
- M-stadiet skal være afklaret. M0-CRPC bør kun tilbydes behandling (andet end understøttende) i forsøgsregi.
- Kastrationsbehandling (LHRH agonist / LHRH antagonist / kirurgisk kastration) fortsættes ved CRPC. Antiandrogen behandling anbefales ikke ved CRPC mhp. levetidsforlængelse.
- Patienter med billeddiagnostisk påvist metastatisk CRPC (mCRPC) kan opnå levetidsforlængelse ved behandling med radium-223, docetaxel, abirateron og enzalutamid, samt cabazitaxel fra 2.linje.
- Entydige rekommandationer kan ikke gives for første linje valg, da der ikke er god evidens for prædiktive faktorer.
- Patienter i god performance status 0-1 med få eller ingen symptomer bør behandles med enzalutamid. Såfremt patienten ikke har viscerale metastaser kan alternativt vælges abiraterone.
- Patienter, der er kandidater til kemoterapi, bør behandles med docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge. Oftest symptomatiske patienter i performance status 0-2 eller aggressivt forløb på kastrationsbehandling med progression < 12 mdr og/eller viscerale metastaser.
- Patienter med symptomatiske knoglemetastaser, som ikke er egnede til docetaxel (eller progredieret efter docetaxel) bør tilbydes behandling med radium-223 såfremt de ikke har viscerale eller lymfeknude (>3 cm) metastaser.
- Patienter som progredierer efter 1. linje docetaxel anbefales behandlet med cabazitaxel, abirateron, og enzalutamid, som alle har vist yderligere levetidsforlængelse post-docetaxel.
- DAPROCA anbefaler at mCRPC patienter får tilbudt nogle af følgende behandlinger: enzalutamide, docetaxel, abirateron, cabazitaxel, radium-223; men ikke nødvendigvis i nævnte rækkefølge.
- Småcellet karcinom i prostata bør behandles med cisplatin/carboplatin og etoposid.
- Denosumab kan overvejes til patienter med CRPC med knoglemetastaser.

7. OPFØLGNING

Forfattere: MB & MM

Revideret: oktober 2015

Næste revision: oktober 2016

REKOMMANDATIONER, Opfølgning – individuel og behovsorienteret

Det er afgørende, at patienternes individuelle behov søges imødekommet efter faglig vurdering og beslutning

På baggrund af en behovsvurdering og forventningsafstemning skal der for hver enkelt patient lægges et individuelt program for opfølgning efter afslutning af den initiale behandling

Herefter træffes beslutning om den individuelle opfølgning i fællesskab mellem patient og den ansvarlige instans

Det besluttet, hvilke indsatser der skal ydes, hvorefter der udarbejdes en tværfaglig plan for opfølgningen, hvor alle relevante faggrupper og almen praksis inddrages.

Nye opfølgningsprogrammer for kræft anno 2015

I opfølgningsprogrammerne for kræft er de tidligere kontrolforløb efter endt kræftbehandling nytænkt. Begrebet opfølgning dækker over en bred vifte af mulige indsatser, herunder opsporing af recidiv og resttumor, behovsvurdering, rehabilitering og palliation, håndtering af senfølger, støtte til egenomsorg m.v. Der henvises til programmet for prostatacancer (PC) på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [1].

Målgrupper for opfølgningen

Alle patienter diagnosticeret med PC, som overvåges mht. iværksættelse af behandling, patienter som har gennemført en kurativt intenderet behandling eller som på diagnosetidspunktet har metastatisk sygdom eller som udvikler metastatisk sygdom i forløbet. Det anslås, at der årligt er ca. 4.500 nydiagnosticerede patienter, samt at prævalensen er ca. 30.000 patienter i alt. Beskrivelse af målgrupper for opfølgning i denne sammenhæng gælder alene standard urologisk/onkologiske behandlinger. En typisk udbygget og hyppig opfølgning af patienter, der deltager i kliniske forsøg, er defineret i de respektive forsøgsprotokoller.

Fem formål med opfølgning efter initial behandling af PC:

- Forbedring af overlevelse
- Rehabilitering/palliation, herunder forebyggelse af komplikationer
- Opretholdelse af livskvalitet
- Evaluerende af behandling
- Forskning i behandlingseffekt, senfølger og andet

Indsatser - baggrund

Der findes ikke evidens for, hvad der er det mest effektive efterbehandlings- og opfølgningsregime, og de få undersøgelser der er foretaget af forskellige måder at organisere opfølgningen på (urolog vs. sygeplejerske vs. egen læge) har vist, at der ikke er nogen systematisk forskel i resultater [2-5].

I et netop afsluttet dansk *shared care* projekt af patienter med PC i Region Midt, gen fandt man en udtalt patienttilfredshed ved udslusning af opfølgning af egnede patienter til primærsektoren [6]. Forudsætningen herfor var en individuelbaseret klar skriftlig overførselsaftale med plan for opfølgningsintervaller og detaljeret beskrivelse af årsager til umiddelbar genhenvisning til specialafdeling. De praktiserende læger blev gennem specialepikriser orienteret om den

indgåede aftale og vilkår herfor [6].

Overordnet skematisk oversigt over indsatser og tidsforløb ved prostatacancer [1]

	Klinisk fokus	Blodprøver	Opfølgningsinterval	Strategi
Observation				
Active Surveillance: Aktiv overvågning med henblik på evt. kurativ beh.	Tidlige stadier giver ingen kliniske symptomer	PSA	0-2 år: 3 mdr.	Individuel PSA/DRE/TRUS/MRI biopsi planlagt af urolog
Watchful Waiting: Observation med henblik på timing af endokrinterapi	LUTS Metastasesymptomer - smerter - pareser - anæmi - uræmi	PSA Kreatinin Hgb	Individuelt / årligt	Individuel PSA planlagt af urolog. - Stigende kreatinin - Faldende Hgb - Metastasesymptomer - LUTS forværring
Lokal sygdom				
Radikal Prostatektomi	- Urininkontinens - ED	PSA	År 1: 3, 6 og 12 mdr.	- Efter nadir er opnået. PSA stigning $\geq 0,2$ ng/ml - LUTS - Utilfredsstillende kontrol af bivirkninger
Strålebehandling (uden adjuverende medicinsk kastration)	- Rektalgener - Urininkontinens - LUTS - ED	PSA	År 1: hver 6 mdr. Herefter ½ årligt	- PSA stigning $\geq 2,0$ ng/ml - LUTS forværring - Utilfredsstillende kontrol af bivirkninger
Strålebehandling (med adjuverende medicinsk kastration)	Som ovenfor samt - Hedeture - Osteoporose - Metabolisk syndrom - ED	PSA Kreatinin Hgb Testosteron Blodtryk Kolesteroltal Blodsukker	Som ovenfor	Som ovenfor
Dissemineret Sygdom				
Stabil fase	LUTS Metastasesymptomer - smerter - pareser - anæmi - uræmi Medicinske gener - ED - hedeture - gynækomasti - osteoporose - Metabolisk syndrom	PSA Kreatinin Hgb Testosteron Blodtryk Kolesteroltal Blodsukker	6-12 mdr. /individuelt	- PSA stigning over 20% - Stigende kreatinin - Faldende hæmoglobin - Metastasesymptomer - LUTS forværring - Utilfredsstillende kontrol af bivirkninger
Terminal fase.	Individuel	PSA Kreatinin Hgb	Individuelt	- Individuel plan lagt af urologer/onkologer/ Palliativt team

DRE: digital rektaleksploration; ED: Erektile dysfunktion; Hgb: Hæmoglobin; LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms; PSA: Prostataspecifikt Antigen.

Detaljerede skematiske oversigter over indsatser og tidsforløb

Yderligere detaljer i programmet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [1]

Aktiv overvågning (active surveillance)

Tabel 1. Aktiv overvågning. Urologisk afdeling

	År 1				År 2				År 3**	
	3	6	9	12	15*	18	21*	24	30	36
Behovsvurdering	x									
Patientuddannelse	x									
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PSADT (PSAfordoblingstid)								+	+	+
DRE (rektal eksploration)	+			+		+		+	+	+
TRUS (transrektal ultralydsundersøgelse) biopsi				+				Evt.		Evt.

* Kan undlades hos pt. der efter 12 mdr. kategoriseres som lav risiko.

** Pt. i lav risiko kan overgå til opfølgning som nævnt i tabel 2 allerede efter År 2.

Tabel 2. Aktivovervågning. Specialsygeplejerske/praktiserende læge/sundhedscenter

	År 4		År 5		År 6	År 7	År 8	År 9	År 10	År 10+
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Opfølgning efter radikal prostatektomi

Tabel 3. Urologisk afdeling (opererende)

	År 1			
Cirka tider	8 dage	3 mdr.	6 mdr.	12 mdr.
Behovsvurdering	+			+
Patientuddannelse	+			
PSA		+	+	+
Senfølger	+	+	+	+
Bækkenbundstræning	+			

Opfølgningen ved 8 dage, 3 måneder og 12 måneder varetages af læge. Opfølgningen ved 6 måneder varetages af specialsygeplejerske.

Tabel 4. Praktiserende læge/sundhedscenter

	År 2		År 3		År 4	År 5	År 6	År 7	År 8	År 9	År 10
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Senfølger	+	+	+	+							

Opfølgning efter salvage strålebehandling mod prostatalejet

Tabel 5. Onkologisk afdeling, på hovedfunktions- og specialiseret niveau.

	År 1			
	3 mdr.	6. mdr.	9 mdr.	#12 mdr.
Behovsvurdering	X			
Patientuddannelse	X			
PSA	+	+	+	+
Senfølger				+

Tabel 6. Praktiserende læge/sundhedscenter/onkologisk afdeling

	#År 2	År 3	År 4	#År 5	År 6	År 7	År 8	År 9	År 10	ETC
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Senfølger	+			+						

#Opfølgning af senfølger foregår altid i onkologisk regi

Tabel 7. Praktiserende læge/sundhedscenter

	År 2		År 3		År 4	År 5	År 6	År 7	År 8	År 9	År 10
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Senfølger	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
s-testosteron		(+)		(+)	(+)	(+)					
Hjerte/knogle*	+	+	+	+	+						

*Blodtryk, s-lipider, Hb1AC, ioniseret s-calcium og D-vitamin, hvis endnu ikke normalt niveau

Opfølgning efter primær, kurativ brachybehandling med 125I-seeds

Består af en selekteret patientgruppe, der er stratificeret mht. outcome. Opfølgningen foregår i en registreringsprotokol hver 3. måned det første år, derefter årligt i 4 år.

Opfølgning efter primær kurativ strålebehandling

Tabel 8. Onkologisk afdeling på hovedfunktions- specialniveau.

	3 mdr.	9 mdr.	15 mdr.	21 mdr.	27 mdr.	33 mdr.	39 mdr.	4 år	5 år
PSA	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Senfølger			+		+		+	+	+

Opfølgning i form af Watchful waiting (WW)

Indtil stabil sygdomsfase er dokumenteret foregår opfølgning i urologisk sygehusregi, evt. som lægestøttet specialsygeplejekontakt. Instruks ved læge/sygeplejerske/"patientskole" med henblik på supported self management. I stabil fase fortsættes opfølgning iht. individuel skriftlig aftale/instruks ved egen læge hver 6. eller 12. måned med relevante blodprøver og symptomregistrering, indtil ændret behandlingsbehov. Egen læge varetager kontakt til relevante enheder og koordinerer indsatsen vedr. psykosociale problemstillinger. Patienten forbliver i WW programmet, fra beslutningen om WW strategi er truffet, og indtil PC relateret behandling initieres.

Opfølgning under hormonbehandling

Tabel 9. Urologisk afdeling

	År 1			
	3 mdr.	6. mdr.	9 mdr.	12 mdr.
Behovsvurdering	+			
Patientuddannelse	+			
PSA, Hb, Crea, basiske fosfater		+	+	+
Senfølger		+	+	+
S-testosteron			+	
Hjerte/knogle*	+	+	+	+

*Blodtryk, s-lipider, Hb1AC, ioniseret s-calcium og D-vitamin

Opfølgningen ved 3 måneder, 6 måneder og 12 måneder varetages af læge. Opfølgningen ved 9 måneder er en rehabiliteringssamtale ved specialsygeplejerske inden ambulant afslutning.

Tabel 10. Praktiserende læge/sundhedscenter/urologisk afdeling

	År 2		År 3		År 4	År 5	År 6	År 7	År 8	År 9	År 10	År 10+
PSA Hb, Crea Bas. Phos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Senfølger	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
s-testosteron		+		+		+						
Hjerte/knogle*	+		+		+	+		+		+		+

*Blodtryk, s-lipider, Hb1AC, ioniseret s-calcium og D-vitamin

Opfølgning efter systemisk behandling for metastatisk kastrationsresistent sygdom (CRPC)

Tabel 11. Urologisk/ Onkologisk afdeling

	År 1				År 2			
Måned	3.	6.	9.	12.	15.	18.	21.	24.
Biokemi inkl. PSA, Bas Phos		+	+	+	+	+	+	+
Senfølger	+	+	+	+	+	+	+	+
Hjerte/knogle*	+	+	+	+	+	+	+	+
Billeddiagnostik**	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

	År 3				ETC
Måned	27	30	33	36	
Biokemi inkl. PSA, Bas Phos	+	+	+	+	+
Senfølger	+	+	+	+	+
Hjerte/knogle*	+	+	+	+	+
Billeddiagnostik**	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

* Blodtryk, s-lipider, Hb1AC, ioniseret s-calcium og D-vitamin

** Knoglescintigrafi/ CT af abdomen/ thorax. Frekvens: 3.-4. måned eller ved behov (RADS anbefalinger)

Rehabilitering og palliation

Rehabilitering og palliation planlægges på basis af en individuel behovsvurdering samt løbende opfølgning af de beskrevne senfølger. Hertil kan komme ikkесpecifikke behov, der ligeledes skal vurderes med henblik på en evt. indsats. Indsatserne målrettes efter den faglige vurdering på baggrund af den individuelle behovsvurdering.

Plan for det individuelle forløb

På baggrund af det beskrevne standardopfølgningsprogram skal der for hver enkelt patient lægges et individuelt program for opfølgning efter afslutning af den initiale behandling.

☐ Alle patienter skal have udført en behovsvurdering i forbindelse med behandlingsforløbet, og status evt. med en fornyet vurdering ved afslutning af behandlingsforløb, i efterforløbet ved ændringer i tilstanden.

☐ Behovsvurderingen kan efterfølges af en uddybende udredning, når det vurderes relevant. Herefter skal det besluttes, om der skal ydes en relevant indsats, som afstemmes med patientens og pårørendes forventninger. Vurderingen bør omfatte alle aspekter såvel fysiske, psykiske, sociale og eksistentielle behov. På baggrund heraf besluttes det, hvilke indsatser der skal tilbydes patienten enten af den aktuelle instans eller af andre samarbejdspartnere. Der gennemføres derefter en *forventningsafstemning*, hvorunder patienten og eventuelle pårørende informeres om formål, muligheder og forventet udbytte af programmet.

Monitorering, forskning og udvikling

De sygdomsspecifikke opfølgningsprogrammer supplerer de relevante pakkeforløb for kræft og erstatter kapitlerne i pakkeforløbene om efterbehandling. Retningslinjerne for opfølgning bør så vidt muligt være evidensbaserede. Der er derfor på mange områder behov for mere forskning og systematisk erfaringsopsamling inden for opfølgning. Kun derved kan kvaliteten i indsatserne fastholdes og forøges fremover.

[Link til EAU-Guidelines kan ske her.](#)

Referencer

1. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~media/A31EE8CF1A4D4FB4B5868302E27273F7.ashx>
2. Nielsen J, Palshof, T, Mainz, J, Jensen, AB, Olesen, F. Randomised controlled trial of a shared care programme for newly referred cancer patients: bridging the gap between general practice and hospital. Qual Saf Health Care 2003;12:263-272.
3. Johansson B, Holmberg L, Berglund G, Brandberg Y, Hellbom M, Persson C, et al. Reduced utilisation of specialist care among elderly cancer patients: A randomised study of a primary healthcare intervention. Eur. J. Cancer 2001;37(17):2161-2168.
4. Johansson B, Berglund G, Hoffman K, Glimelius B, Sjoden PO. The role of the general practitioner in cancer care and the effect of an extended information routine. Scan J Prim Health Care 2000;18:143-148.
5. Weller D, McGorm K. Sacred cows. GP versus hospital follow up for cancer patients: is the choice based on evidence? Australian Family Physician 1999;28:356-9.
6. Lund L, Jønler M, Graversen PH, Borre M, Bro F. Shared care is a model for patients with stable prostate cancer. Dan Med J. 2013 Aug; 60(8):A4691.

8. BILLEDDIAGNOSTIK

Forfattere: LJP og BGP

Revideret: September 2016

Næste revision: September 2017

Dette kapitel omhandler alene billeddiagnostik udført på specialafdeling (radiologi og/eller nuklearmedicin) og omfatter således ikke undersøgelser som ultralyd udført på urologisk afdeling.

1. Påvisning af cancer

Multiparametrisk magnetisk resonans imaging (mpMRI) af prostata udføres på enkelte centre i Danmark og kræver nogen erfaring for at opnå tilstrækkelig billedkvalitet, korrekt evaluering og struktureret rapportering. Som minimum bør udføres højopløselige T2-vægtede sekvenser i det axiale og coronale plan kombineret med mindst to af tre funktionelle sekvenser (diffusionsvægtet MRI, dynamisk kontrastforstærket og H1-spektroskopi). Der er udarbejdet et scoringssystem (PIRADS-gradering (Prostate Imaging Reporting and Data System)) til brug for kortfattet, præcis og struktureret rapportering af fund. Systemet er dog ikke fuldt udviklet og valideret [1, 2].

Hovedparten af studierne vedr. den diagnostiske præcision af mpMRI er udført i populationer med vedvarende forhøjet PSA og negative TRUS-biopsier og på centre med forskningsaktivitet på området. Her har mpMRI særligt vist sig velegnet til påvisning af anteriore tumorer, der sædvanligvis ikke nås ved rutinemæssig TRUS-biopsi. Ved sammenligning med prostatektomi-præparater er det påvist, at sensitiviteten for mpMRI afhænger af tumorvolumen og aggressivitet målt ved Gleason score. Således er der rapporteret sensitiviteter på op til 29%, 54% og 75% for volumina på hhv. <0,5 ml, 0.5- 2 ml, > 2ml og Gleason score ≤6. Ved Gleason score 7 øges disse værdier til hhv. 63%, 88% og 97% og ved Gleason 8 eller mere op til hhv. 80%, 93% og 100%. Et studie er foretaget i en biopsi-naiv population på 223 mænd med gennemsnitsalder 63 år og median PSA på 5,3 ng/ml. Disse mænd fik foretaget mpMRI og ved påvist læsion, MR-vejledt biopsi *før* TRUS-biopsi. Man fandt, at MR-strategien reducerede behovet for biopsi med 51% og samtidig reduceredes påvisningen af lav-risikocancer (i det pågældende arbejde defineret som volumen <0,7 ml and Gleason ≤ 3 + 4) med 89% og påvisningen af intermediær/højrisiko steg med 18% i sammenligning med TRUS-biopsi. I en metaanalyse omfattende 50, metodologisk ret forskellige arbejder, der sammenlignede mpMRI og MR-vejledt biopsi med standard TRUS-biopsi, fandt man, at man med de to metoder påviste lige mange 'klinisk signifikante cancer', men at MR-vejledt biopsi var mere effektiv, idet 1/3 færre mænd behøvede biopsi med i gennemsnit 3,8 indstik imod 12 ved standard TRUS-biopsi [3, 4]. Manglen på en klar definition af 'klinisk signifikant cancer' er en betydelig svaghed i denne analyse. Der foreligger ikke studier vedr. indflydelse af mpMRI på allokering til behandling, langtidsopfølgning og eller

kost-effektivitet.

En række mindre studier har undersøgt den diagnostiske værdi af gallium-68 mærket prostata-membran-specifik antigen (Ga-68 PSMA) PET/CT. I mindre serier har Ga-68 PSMA PET vist diagnostiske karakteristika på niveau med mpMRI og god overensstemmelse med postoperativ patologi. [5-8]. I et prospektivt forsøg har Ga-68 PSMA PET/CT og mpMRI samme diagnostiske karakteristika med prostatektomi-præparat som guld standard [5, 9]. Baseret på læsionsanalyse fandtes sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negative prædiktiv værdi (NPV) på 44%, 94%, 81% og 76% med mpMRI versus 49%, 95%, 85% og 88% med Ga-68 PSMA PET/CT [9]. Kombineret Ga-68 PSMA PET/MR er PET og mpMRI overlegen i en serie med 66 patienter [10] og er nu rutine på store afdelinger i Tyskland (Matthias Eiber, personlig meddelelse).

2. Lokal stadieinddeling (T-stadie)

Hverken ultralyd eller CT skanning er velegnede til lokal stadieinddeling af prostatacancer (PC).

Multiparametrisk MRI kan være nyttig ved intermediær/høj-risiko PC til vurdering af ekstraprostatisk vækst og invasion i vesiklerne. Den anatomiske, T2-vægtede sekvens er den mest anvendelige til formålet, mens kombination med dynamisk kontrastsekvens er vist at kunne øge sensitiviteten. Begrænsningen består i påvisning af fokal, mikroskopisk invasion, idet nøjagtigheden (accuracy) af mpMRI stiger med invasionsdybden og ligger i omegnen af 60-98%, afhængig af erfaring hos radiologen, den anvendte feltstyrke og anvendelsen af endorektal spole. Endorektal spole anbefales ved anvendelse af 1.5 T skanner, mens det endnu ikke er vist at øge nøjagtigheden ved 3 T. Lokal stadieinddeling ved lav-risiko PC anbefales ikke eftersom sensitiviteten for mpMRI ved mikro-invasion er ringe. Ga-68 PSMA PET/CT har i mindre studier vist sig velegnet til at T-stadieinddele PC [5, 6].

3. Spredning til lymfeknuder (N-stadie)

Hverken MR skanning eller CT skanning er særligt velegnede til påvisning eller afvisning af lymfeknudemetastaser. Målet, der anvendes, er typisk lymfeknudens korteste diameter, der således ikke tager højde for mikroskopisk lymfeknudeinvasion og heller ikke det forhold, at en lymfeknudeforstørrelse kan være reaktivt betinget. Et systematisk review og metaanalyse, hvor 15 mm var median størrelsen for at erklære en lymfeknude for patologisk ved billeddiagnostik viste sensitivitet for både MR og CT < 40% med patologi som facitliste og en positiv prædiktiv værdi for CT på 0.32 [11]. Anvendes f.eks. CT til at udelukke patienter med lymfeknuder >15 mm fra kurativ behandling, vil 2 af 3 sådanne patienter være raske. For patienter, hvor kurativt intenderet strålebehandling for avanceret PC påtænkes, anbefales derfor yderligere diagnostik ved påvisning af lymfeknuder med korteste diameter over 15 mm – eksempelvis ved finnålsaspiration – inden stillingtagen til endeligt behandlingstilbud til patienten. Der henvises i øvrigt til

kapitlet vedr. staging.

På sigt kan mere funktionelt baserede billeddannende metoder måske blive bragt i anvendelse til påvisning af involverede lymfeknuder. I et arbejde, hvor man undersøgte den diagnostiske værdi af MR med anvendelse ultra-små jernpartikler (USPIO, Ferumoxan-10) fandt man, at hovedparten af de metastatiske lymfeknuder var små (83% havde en længste akse <8 mm, 50 % en mindste akse <3 mm) [12, 13]. USPIO-kontraststoffer har endnu ikke opnået godkendelse hos hverken FDA eller EMA og anvendes derfor kun i forskningssammenhæng på enkelte centre, der har opnået særlig tilladelse til anvendelse af stofferne.

Data fra metaanalyser har vist at PET/CT-scanning med ^{11}C - eller ^{18}F -cholin har marginalt højere sensitivitet end CT og MRI til at påvise nodal spredning ved staging. Et systematisk review fra 2013 viste sensitivitet på 49% og specificitet på 95% [14]. Et stort dansk studie med 210 patienter viste sensitivitet på 73% og specificitet på 88% [15]. I direkte sammenlignende, små studier har cholin-PET dog sammenlignelige diagnostiske egenskaber som både CT og diffusions-vægtet MRI [16, 17]., hvilket ikke umiddelbart fordrer anbefaling af cholin PET/CT til N-staging i klinisk praksis. Den høje sensitivitet for knoglemetastaser gør, at en kombineret cholin PET/CT kan udgøre en samlet undersøgelse til både N- og M-staging, specielt i højrisikopatienter [18].

Nye PET tracere er i hastig udvikling, fx Ga-68 PSMA PET/CT, en videreudvikling af det FDA godkendte In-111 mærkede ProstaScint. Der forligger nu en række studier med Ga-68 PSMA PET/CT til staging med patologisk undersøgelse som reference. I et stort studie fra München med 130 patienter viste Maurer et al. en sensitivitet på 64% og specificitet på 99% [19]. Ved at selekttere patienter, hvor primær tumor udtrykte PSMA steg sensitivitet til 75% (CT/MR 42%) med uændret specificitet på 99% (CT/MR 86%). Mindre studier med 30 patienter har vist sensitivitet på 64% og specificitet på 94% i population uden forudgående verifikation af PSMA ekspression af primær tumor [20], mens Herlemann et al. fandt tydelig bedre diagnostiske karakteristika på læsionsniveau med Ga-68 PSMA PET/CT versus CT alene [21].

EAU ikke anbefaler PET/CT som standardmetode til N-staging. Ga-68 PSMA og cholin PT/CT er dog en mulighed ved staging (med lavere anbefaling end CT/BS grundet få studier og begrænset udbredelse i 2016), også fordi knoglemetastaser påvises med langt højere sensitivitet end på knogleskintigrafi [22].

Det er ikke praksis ved PC at identificere sentinel node (SN); den lymfeknude, som først drænerer tumor. Denne type undersøgelse er rutine ved en række andre tumorer, fx penis-, vulva- og brystkræft og malign melanom. En række undersøgelser har dog vist, at dette er teknisk muligt at udføre SN undersøgelse ved PC; det diagnostiske udbytte for påvisning af nodal spredning er høj ved PC [23]. Påvisning af SN udenfor

området for planlagt udvidet lymfeknuderesektion har været beskrevet hos mere end 40 % af patienterne [24]. SN undersøgelse opfattes af EAU som eksperimentel.

4. Fjernmetastaser (M-stadie)

Guidelines fra EAU såvel som fra AUA og NCCN, anbefaler forsat knogleskintigrafi (BS) til påvisning af knoglemetastaser. Patienter med lav risiko for knoglemetastaser kan udelade M-staging. Kriterierne for at udelade M-staging varierer fra guideline til guideline. EAU anbefaler M-staging med BS hos alle patienter med 1) symptomer, 2) patienter med intermediær risiko hvis Gleason 4+3, 3) høj risiko for lokaliseret sygdom samt 4) lokalavanceret sygdom. Guidelines er i nogen grad uenige om kravene til udredning uden, at det synes at have betydning forløbet efter radikal prostatektomi [25].

Knogleskintigrafi er fortsat den anbefalede metode hos EAU. Der er udtalt variation i de rapporterede resultater for sensitivitet for BS, i større studier dog omkring 95% [26]. Specielt specificiteten er ikke optimal. Inkonklusive fund på knogleskintigrafi bør udredes med supplerende billeddiagnostik. BS kan tillige udføres med roterende gammakamera (SPECT) kombineret med lav-dosis CT (SPECT/CT). SPECT/CT er alene en anden måde at optage en knogleskintigrafi på end planar (forfra-bagfra) optagelse. Det laves oftest som tillæg til en allerede udført BS, hvor der er tvivl om naturen af påviste læsioner. Brug af SPECT/CT øger specielt specificiteten ud fra optimeret anatomisk lokalisation af læsionerne fra ca. 75% til over 90% [26]. SPECT/CT tilbydes på langt de fleste nuklearmedicinske afdelinger i Danmark. I få sammenlignende studier er diffusionsvægtet MRI fundet mere sensitivt og specifikt end BS [27, 28]. 18F-fluorid (NaF) PET/CT og cholin (18F eller 11C mærket) PET/CT er generelt mere sensitive og specifikke end BS og ændrer patientbehandlingen i stort omfang [29, 30]. Mange studier er lavet på patienter med PSA progression eller biokemisk recidiv. Hos patienter med nyopdaget prostatakræft med verificerede knoglemetastase på BS (median PSA på >80 ng/ml) viste både cholin PET/CT og NaF PET/CT flere metastaser end vist på BS [31]. Der forligger snart data fra et dansk head-to-head studie med PET/CT versus BS [32]. Nyere metoder har endnu ikke den dokumenterede klinisk prognostiske værdi, som er vist med BS. Den store udbredelse af BS, gode sensitivitet, gode patient-komplians samt lave omkostninger gør formentlig, at BS fortsat er den anbefalede metode til screening for knoglemetastaser i alle internationale guidelines. I Danmark anbefales således fortsat BS, evt. suppleret med SPECT/CT, til M-staging. DAPROCA adskiller sig fra EAU ved tillige at anerkende brugen af PET/CT til M-staging ud fra et ønske om kapacitet eller patient compliance. Er Ga-68 PSMA eller cholin PET/CT anvendt til N-staging, så kan en separat M-staging udelades (se N-staging ovenfor).

5. Opfølgning efter kurativ intenderet behandling

Rutinemæssig billeddannelse ved stabile, asymptomatiske patienter anbefales ikke.

6. Billeddiagnostik ved PSA recidiv

Flere forhold skal tages i betragtning ved valg af billeddannende teknik, når en patient diagnosticeres med biokemisk recidiv. Mediantiden for udvikling fra biokemisk til klinisk recidiv er ca. 7-8 år. Kun 1 af 3 patienter med biokemisk recidiv vil udvikle klinisk recidiv. Dette indikerer, at tumorbyrden på tidspunktet for biokemisk recidiv er meget lille og under detektionsgrænsen for de fleste billeddannende teknikker. Tiden siden kurativ behandling, PSA fordoblingstid, samt oprindelig T-stadie og Gleason har betydning for hyppigheden af recidiv samt for lokaliseringen af dette. For valg af evt. terapi er det vigtigt at differentiere mellem lokalt recidiv eller fjerne metastaser.

6.1 Lokalt recidiv

Transrektal UL, selv med TRUS vejledning er uegnet til at vurdere recidiv. Kun 11-14% af patienter med biokemisk recidiv vil have en positiv CT. På det tidspunkt, hvor CT er positiv, er PSA omkring 27 ng/ml [33]. Multiparametrisk MRI, Ga-68 PSMA PET/CT og cholin PET/CT kan anvendes til påvisning af lokalt recidiv, men mpMRI har højest evidens i form af histologisk verifikation [34].

6.2 Nodalt recidiv

Cholin PET/CT har vist lovende resultater, men evidensen i form af korrekt reference er en udfordring. Der påvises suspekterte læsioner hos mange patienter [35]. Der er få prospektive, metodologiske korrekte forsøg med lymfeknuderresektion som facitliste. Her har en metaanalyse vist en sensitivitet på 59% og specificitet på 92% [36]. Ga-68 68Ga-PSMA PET/CT har i store retrospektive serier [37] [38] såvel som i prospektive studier [20, 39] vist sig at være cholin PET/CT overlegent, inkl. i direkte sammenligning [39]; specielt er de gode diagnostiske egenskaber ved selv meget lave PSA værdier (0,05 – 0,2 ng/ml) interessante. Der forligger flere systematiske reviews [40, 41].

6.2 Fjerne metastaser

En række studier har vist, at BS synes uden værdi hos asymptomatiske patienter med biokemisk recidiv med PSA <10 ng/ml, PSADT >6 måneder og PSA hastighed <0,5 ng/ml/måned. Cholin PET er formentlig mere sensitivt end BS ved recidiv [36]. En række studier har vist multiple knoglemetastaser hos patienter med en enkelt læsion på BS [42], samt metastaser hos 15% blandt patienter med negativ BS [43]. 18F-NaF PET, der ligesom BS afbilder osteoblastaktivitet, har generelt sammenlignelig diagnostisk performance som cholin PET, men metoden er mindre specifik og erfaringerne i prostatakraft er begrænsede [29]. NaF PET reflekterer ikke tumor, men er et surrogatmål for knogledestruktion, nøjagtigt som BS. Ga-68 PSMA PET/CT synes tillige mere sensitivt til knoglemetastaser, men der er kun sammenlignende studier ved staging [22], ikke ved recidiv.

6.3 Betydning af PSA-værdier

Cholin PET er generelt ikke følsom nok til at detektere recidiv på et tidspunkt, hvor det har behandlingsmæssig konsekvens (PSA under 0,5 – 1 ng/ml). Ved PSA <0,5 ng/ml er detektion rate kun ca. 20% [40]. En række studier har vist, at Ga-68 PSMA har langt højere detektion rate end cholin PET/CT ved lave PSA værdier [41, 44]. I direkte sammenlignende, prospektivt forsøg påvistes suspekterte læsioner hos 50% med Ga-68 PSMA PET/CT versus 13% med cholin PET/CT ved PSA <0,5 ng/ml [39].

7. Kontrol af sygdomsaktivitet under livsforlængende terapi

Måling af sygdom ved prostatalejet, lymfeknuder og viscerale metastaser sker med anatomisk billeddannende teknikker (primært CT og MRI) i henhold til RECIST kriterier. Kriterier for vurdering af PET-skanning under terapi er publicerede (PERCIST) og kan anvendes på solide tumorer. Anvendelse på knoglemetastaser er vanskelig grundet læsionernes størrelse. Knoglemetastaser er generelt ikke målbare med anatomisk billeddannende metoder. Ofte vil man kun kunne måle progression ud fra nytilkomne læsioner på BS (Prostata Cancer Working Group kriterier) [45]. Udvikling af PET sporstoffer og mpMRI til vurdering af knoglemetastaser sker med hastige skridt [46, 47], men der forligger ingen validering af disse nye teknologier mod kliniske relevante fund (fx tid til progression eller overlevelse).

REKOMMANDATIONER

Generelt

- Anvendelse af billeddiagnostik er kun indiceret, hvis resultatet af undersøgelsen påvirker behandling af patienten.

Diagnose

- Hos patienter med vedvarende forhøjet PSA, og hvor tidligere TRUS-biopsi ikke umiddelbart forklarer PSA-niveauet, anbefales mpMRI af prostata til evt. at udløse en målrettet prostatabiopsi.
- mpMRI anbefales udført som anatomiske T2-vægtede sekvenser med høj opløsning kombineret med mindst to af tre funktionelle sekvenser (diffusions-vægtning, kontrastforstærkning eller spektroskopi).
- mpMRI af prostata anbefales udført på en MR-skanner med feltstyrke på 3 Tesla fremfor 1.5 Tesla.
- Ga-68 PSMA/PET kan overvejes, hvor der er kontraindikationer for mpMRI.

T-staging

- CT bør ikke anvendes til lokal stadieinddeling.
- Lokal stadieinddeling med mpMRI kan overvejes forud for radikal prostatektomi til evaluering af

evt. ekstraprostatisk vækst.

- Lokal stadieinddeling med mpMRI anbefales ikke til patienter med lavrisiko PC

N-staging

- Imaging med CT eller MR anbefales til patienter, hvor kurativt intenderet strålebehandling påtænkes, og risiko for nodal spredning er >5% (se kapitlet om stadieinddeling).
- Ved lymfeknuder med korteste diameter <15 mm påvist med CT/MR er risiko for nodal spredning minimal. Ved lymfeknuder med korteste diameter >15 mm anbefales yderligere udredning for malignitet – eksempelvis med finnålsaspiration.
- Ga-68 PSMA PET/CT og evt. cholin PET/CT kan overvejes, specielt ved højrisko patienter.

M-staging

- Udredning af knoglemetastaser anbefales ikke hos patienter med lav-risiko sygdom.
- Udredning anbefales ved overvægt af Gleason grad 4+3 mønster hos patienter med intermediær risiko
- Udredning bør udføres ved højrisko lokaliseret sygdom eller lokalavanceret sygdom.
- Udredning anbefales tillige hos patienter med knoglesmerter (uanset øvrige risikofaktorer), hvor anden ætiologi ikke er oplagt.
- Knogleskintigrafi anbefales udført som knogleskintigrafi med supplerende SPECT/lav-dosis CT ved inkonklusive fund.
- Ved tvivl om malignitet af fokal læsion på knogleskintigrafi og SPECT/lav-dosis CT anbefales supplerende MR eller CT.
- M-staging med 18F-NaF PET/CT eller axial MRI kan overvejes
- Selvstændig M-staging med Ga-68 PSMA eller cholin PET/CT anbefales ikke.
- Hvis Ga-68 PSMA PET/CT eller cholin PET/CT er udført som N-staging, så kan denne skanning tillige anvendes til M-staging (således at selvstændig M-staging kan udelades).

Kontrol af den asymptomatiske patient

- Imaging anbefales ikke i kontrollen af den asymptomatiske patient med stabile PSA-værdier.

Recidiv

- Billeddannende metoder anbefales ikke i udredning af asymptomatiske patienter med biokemisk recidiv efter kurativt intenderet terapi.
- Ved mistanke om lokalrecidiv kan mpMRI, Ga-68 PSMA PET/CT eller cholin PET/CT kan overvejes.
- Ved mistanke om recidiv i lymfeknuder og/eller fjerne metastaser kan Ga-68 PSMA PET/CT, cholin

PET/CT, MRI eller en kombination af CT og knogleskintigrafi overvejes.

- Ga-68 PSMA PET/CT anbefales ved behov for billeddiagnostik ved recidiv ved PSA er <1 ng/ml.

Kontrol under livsforlængende terapi

- Kontrol af tumor, lymfeknuder og bløddelsmetastaser anbefales udført med anatomisk billeddannende metoder (CT/MR).
- Kontrol af knoglemetastaser anbefales udført med knogleskintigrafi.
- Andre metoder, herunder PET/CT, anbefales ikke som kontrol af sygdomsaktivitet.
- Responsmonitorering af målbare læsioner kan overvejes med RECIST (CT/MR) og PCWG-kriterier (knoglemetastaser).

9. PALLIATION VED AVANCERET PROSTATACANCER

Forfattere: HH+LB

Revideret: September 2016

Næste revision: September 2017

Som sygdommen skrider frem tilstøder eller recidiverer komplicerende manifestationer ofte, trods relevant og intensiveret såvel endokrin som anden behandling.

Nedennævnte fysiske symptomer er hyppige og generende. En holistisk og støttende tilgang til patienten er vital for optimal behandling og en koordineret, multidisciplinær indsats omfattende urolog, onkolog, sygeplejerske, fysioterapeut og evt. andre faggrupper anbefales (1;2).

1. Smertegivende knoglemetastaser

Knoglemetastaser forekommer ved avanceret PC hos ca. 80%. Smertebehandling er essentiel for opnåelse af en normal dagligdag og så god almen tilstand som muligt (3).

1.1. Ekstern strålebehandling

Strålebehandling af smertegivende knoglemetastaser kan tilbydes ved insuffICIENT effekt af eller uacceptable bivirkninger til analgetika. Kan også anvendes som primær behandling ved enkelt focus. Der er oftest tale om ambulant behandling med enkelt dosis 8 Gy, idet der ikke med sikkerhed er påvist bedre effekt ved et fraktioneret regime (4-7). Smertereduktion og/eller nedsat analgetikabehov ses hos ca. 70-80 %. Ved manglende effekt kan behandlingen forsøges gentaget. Genbehandling afhænger dog af lokalisering og dermed risiko for normalvævsskade. I sjældne tilfælde ved multiple metastaser kan forsøges halvkropsbestråling.

1.2. Radionuklider

Knoglesøgende isotoper i form af strontium-89 og samarium-153c kan anvendes med effekt hos op til 70% ved diffuse smertegivende knoglemetastaser (8-10). Behandlingen gives som enkelt- injektion med effekt i 1-6 måneder og kan eventuelt gentages. Strontium-89 som adjuverende behandling til ekstern stråleterapi har vist signifikant positiv effekt på tid til progression, forlænget biokemisk respons og bedring af livskvalitet (11), men modstridende resultater på overlevelse. Der er ingen problemer ved samtidig anvendelse af radionuklider og zoledronsyre (12).

Det eneste knogle-specifikke præparat med demonstreret overlevelsesegevinst er alfaradin, en ny radium-223 α -emitter (13). Overfor placebo er påvist såvel 3,6 måneders øgning i OS, som udskudt tid til første SRE og smertereduktion. Præparatet er godkendt til anvendelse i Danmark, aktuelt udelukkende på Rigshospitalet. I henhold til produktresumé anbefales pause med calcium-tilskud og dermed også bisphosphonater/denosumab under behandlingen, der gives som 6 injektioner med 4 ugers interval.

1.3. Analgetika

Smertende enkeltfoci kan behandles effektivt med strålebehandling som førstevalg for at undgå medicininducerede bivirkninger (14;15). Ved mere udbredt sygdom er der ofte behov for analgetika. Principperne er i henhold til WHO's smertetrappe (16) med peroral medicinering på faste tider og anvendelse af non-opioider (paracetamol, NSAID) til mild smerte, svage opioider (ex. tramadol) som supplement ved mere moderat smerte og ved stærke smerter umiddelbart opstart af opioider (ex morfin, oxycodon). Man bør ikke forsøge skift mellem flere NSAID eller svage opioider ved mangelfuld virkning af disse, men i stedet overgå til stærke opioider (16). Opioidbehandling bør sædvanligvis gives peroralt hos denne patientkategori med normal tarmfunktion, idet hedeure og svedudbrud kan reducere effekten af smertepaster. Subcutan administration via butterfly kan med fordel anvendes kortvarigt under indlæggelse ved titrering eller ved p.n. medicin.

Morfin er førstevalgspræparat (17;18), alternativt oxycodon, især ved afficeret nyrefunktion. Kvalme i opstartsfase ses hos ca. 30%. Den aftager indenfor den første uge og må ikke forveksles med intolerance. Kan forsøges kuperet med haloperidol 0,5 mg sc/po x 2-3 daglig. Opioidet ordineres både som depotpræparat og hurtigtvirkende p.n. medicin. P.n. dosis skal korrigeres ved dosisøgning af depotpræparatet og er som hovedregel ca. 1/6 af den totale døgndosis af depotpræparatet. Obstipation er nærmest obligat og laxantia skal ordineres, såvel af bulk som peristaltikfremmende type.

Metastaser i columna kan føre til nerverodspåvirkning og neuropatisk smerte. Behandling heraf nødvendiggør ofte medicinering med antiepileptika eller antidepressiva (19). Steroider i form af prednisolon kan virke smertestillende, også ved knoglemetastaser og nerverodspåvirkning (20;21). Behandling af neuropatisk smerte kan være kompliceret og er ofte en specialistopgave. Multidisciplinær indsats med deltagelse af smerteklinik og palliative teams bør prioriteres.

1.4. Kemoterapi

Kemoterapi kan have smertelindrende effekt ved knoglemetastaser, se kapitel 6.11.

1.5. Stabiliserende ortopædkirurgi

Såvel osteoporotiske som metastasebetingede frakturer kan ses. Profylaktisk osteosyntese kan overvejes under hensyntagen til prognose ved fund af 50% reduktion af corticalis (3;19), idet der, udover bedret livskvalitet og mobilitet, i visse undersøgelser også er påvist forlænget overlevelse (22;23).

Fraktur mistænkes ved pludselig forværring af smerter i metastaseramte regioner eller ved kendt osteoporose, og behandlingen bør følge vanlige principper for frakturbehandling, inklusiv osteosyntese (22), idet stabilisering kan være med til at gøre simple forflytninger smertefri og muliggøre terminalpleje i hjemmet. Vertebroplastik og kyphoplastik er to minimalt invasive teknikker, som bør erindres ved smertefulde kompressionsfrakturer i columna (24).

2. Kompression af medulla spinalis og cauda equina

Medullær kompression, hyppigst i columna thoracalis, forekommer hos 5-10 % af patienter med metastaserende PC (25;26). Symptomerne er tiltagende rygsmerter, radikulære smerter, motoriske og sensoriske udfald samt sphincterforstyrrelser (25;27;28). Symptomerne kan være ukarakteristiske og diskrete og ved mindste mistanke må diagnosen af- eller bekræftes akut med MR af columna totalis. Der gives højdosis steroidbehandling med prednisolon (29). Hurtig behandling er vigtig, og efter MR skal patienten konfereres mellem urolog, onkolog og rygkirurg.

Ved debutsymptom på PC skal androgen deprivation igangsættes akut. Kirurgisk kastration er at foretrække. Hvis definitiv diagnose ønskes afklaret forinden, anbefales LHRH-**antagonist** (degarelix). Påbegyndelse af LHRH agonister i denne situation er kontraindiceret.

Hvis patienten allerede er i kastrationsbehandling bør se-testosteron kontrolleres. Ved værdi $>1,7\text{nmol/l}$ bør der foretages akut orkiektomi, alternativt gives degarelix. Ved testosteron i kastratniveau, må supplerende hormonmanipulation afhænge af hidtidige behandling. Ved monoterapi med bicalutamid skal der ske skift til kastration, enten kirurgisk eller med degarelix.

Behandlingen af den medullære kompression vil afhænge af symptomvarighed, prognose og almentilstand samt kompressionens udbredelse. Hvis der ikke kan tilbydes akut kirurgi med dekompression (27;30) bør der gives akut strålebehandling (31;32). Strålebehandlingen vil bestå af 1-10 behandlinger. Både kirurgi og strålebehandling er effektive. Muligvis er operativ medullær dekompression efterfulgt af strålebehandling mere effektiv end strålebehandling alene (30). Ifølge et Cochrane review er kirurgi dog primært anvendeligt ved kortvarige pareser (<48 timer), lokaliseret kompression og forventet restlevetid >3 måneder (33).

Resultaterne er dårlige, hvis pareserne når at blive manifesterede, men fuld restitution (normal motorik og fravær af sphincterforstyrrelser) kan opnås (32;34-36). Fornytt medullær kompression optræder hos op mod 15 % af patienterne (25;32) og genhenvisning til kirurgi eller strålebehandling skal overvejes.

3. Lokale komplikationer

3.1. Ureterobstruktion

Skyldes oftest indvækst af tumor i trigonum, men lymfeknudemetastaser, tumorinfiltration i retroperitoneum eller sequelae til strålebehandling kan også være årsag (37). Ved mCRPC er obstruktionen tegn på progression. Beslutning om aflastning af øvre urinveje vil afhænge af patientens almene tilstand og må altid individualiseres (38-40). Ofte aflastes kun bedst fungerende nyre, såfremt der herved kan opretholdes tilfredsstillende nyrefunktion.

Er patienten ikke allerede i endokrin behandling, er prognosen betydeligt gunstigere. Aflastning bør være bilateral såfremt begge nyrer fungerer, bedømt ved renografi og UL. Den enkleste metode til aflastning er ultralydvejledt anlæggelse af perkutan nefrostomi. Alternativt, eller på et senere tidspunkt, når

nyrefunktionen er normaliseret efter nefrostomier, bør JJ-katetre overvejes. Ved enhver anlæggelse af disse sikres, at forholdene i blære/urethra er acceptable, så fordelene opvejer de mulige gener i form af hæmaturi, flankesmerter og behov for kateterskift i anæstesi (41). Som alternativ til JJ-katetre findes metalstents. Disse har endnu ikke vundet større indpas i DK, trods resultater med åbentstående stents hos 40 -76% efter mere end 12 måneder. Strålebehandling mod retroperitoneale metastaser kan have effekt ved ureterobstruktion. Hos enkelte i meget god almentilstand kan åben operation med neoimplantation af ureteres og anlæggelse af Bricker-konduite komme på tale.

3.2.Symptomer fra nedre urinveje (LUTS) og hæmaturi

Indvækst i blærehals, urethra, sphincter og bækkenbund kan give udtalt påvirkning af såvel kontinens som flow, og LUTS ses hos 27% i sidste leveår (42;43).

Retention afhjælpes med KAD og eventuelt TUR-P. Hos disse patienter er der en risiko på 10% for inkontinens og resektionen bør begrænses til en ”kanal”.

Hæmaturi kan udover infektion skyldes lokal tumorvækst. Konservativ behandling med KAD samt blæreskylning vil ofte afhjælpe blødningen, men endoskopisk resektion/koagulation kan blive nødvendig. Ved recidiverende episoder kan hæmostaserende strålebehandling forsøges.

Inkontinens er belastende og kan ses uden forudgående resektion. Afhjælpes bedst ved urethralt KAD eller uridom, idet suprapubisk drænage ikke forhindrer udløb ved sphincterskade.

Tenesmer lindres med tabl. MAP eller causal behandling.

3.3.Involvering af rektum og plexus sacralis

Direkte invasion i rektum og plexus sacralis ved CRPC kan give obstipation på grund af stenose, men også tenesmi, blødning og perineale smerter ses. Palliativ strålebehandling kan overvejes og er ofte effektiv, men aflastning med kolostomi kan blive aktuel (44).

Tenesmi og smerter kan være intraktable trods ovennævnte interventioner i kombination med analgetika. Henvisning til smerteklinik er rationel og neurolyse af sacrale nerver kan forsøges (41). Dette er en effektiv måde at eliminere bækkensmerter på, men vil også svække såvel vandladning som defækation og nødvendiggøre aflastning. Signifikant smertelindring er også beskrevet efter cystoprostatektomi (45) og total bækkenexairese (46), men disse indgreb kræver excellent almentilstand.

4. Lymfødem

Ødem ved avanceret PC skyldes oftest lymfatisk obstruktion. Penilt og scrotalt lymfødem kan medføre betydeligt besvær med hygiejne og vandladning, og ødem af underekstremiteterne kan give smerter, uro samt tyngdefornemmelse. Sårddannelser og recidiverende infektioner kan ses.

Den primære symptomlindrende behandling rettes mod lokal tumorvækst i form af hormonmanipulation

eller kemoterapi. Strålebehandling mod forstørrede iliacale lymfeknuder kan forsøges. Yderligere lindrende behandling er baseret på hudpleje, manuel lymfedrænage og bandagering (47), gerne ved specialuddannet fysioterapeut. Diuretika er oftest virkningsløst ved lymfødem og bør kun forsøges kortvarigt.

5. Anæmi

Anæmi ses hos 10% i det sidste leveår ved CRPC og skyldes ofte en kombination af flere faktorer. Jerndepoterne kan være normale eller lave, og peroral jernbehandling kan forsøges, men optages sædvanligvis dårligt og forårsager obstipation (19;48). I stedet anvendes intravenøs indgift. Ved sikre anæmisymptomer bør behandling iværksættes, da anæmi har stor betydning på såvel fysisk som psykisk velbefindende og dermed livskvalitet (49). Blodtransfusion er effektivt, men kræver tilstedeværelse på hospital. Erythropoietin kan reducere behov for transfusion, men nyere studier har påvist såvel øget morbiditet (bl.a. dyb venetrombose) som øget mortalitet. Anvendelse ved CRPC og anæmi må derfor nøje individualiseres, og en FDA meddelelse, opdateret i 2007 (50), finder ikke indikation for anvendelse af erythropoietin for ikke kemoterapi-induceret anæmi hos cancer patienter.

6. Palliation den sidste tid

På et tidspunkt ophører behandlingseffekt eller –muligheder, og smerter, anæmi, LUTS og generel svækkelse kan medføre behov for gentagne indlæggelser. Fokus bør da skifte fra PSA-kontrol til optimering af livskvalitet og symptomkontrol.

Der bør senest på dette tidspunkt søges terminaltilskud. Åben indlæggelse på stamafdeling med uhindret adgang til kontaktlæge på hospitalet sikres, ligesom god kontakt mellem stamafdeling, egen læge og hjemmepleje. Ved kompliceret symptomatologi kan henvises til smerteklinik eller palliativ afdeling/team. Symptomkontrol er helt essentiel, såvel fysisk og psykisk, men også socialt og åndeligt. Enhver behandling skal afvejes, og unødigt medicin bør seponeres. Behandling af smerter optimeres maksimalt, ligesom behandlingen af bivirkningerne til medicinen (obstipation, kognitiv dysfunktion mm). Prednisolon 25-50 mg dagligt (morgen) eller dexametason 0,5 mg kan anvendes i sygdommens sidste måneder med effekt på såvel kvalme, appetit, smerter, ødemer, almentilstand og humør (3;51;52).

Ved behov for lymfødem-behandling eller anden fysioterapi, eventuelt i hjemmet, kan dette søges via §122 i Lov om social service.

REKOMMANDATIONER

- Knoglemetastaser bør behandles med strålebehandling ved svigt/bivirkning af analgetika
- Smertegivende enkeltfoci kan behandles med strålebehandling før anvendelse af opioider
- Behandling af patologisk fraktur bør følge vanlige principper for frakturbehandling
- Ved manifest fraktur bør prognostiske overvejelser inddrages
- Tværsnit af- eller bekræftes akut med MR af columna totalis, og der gives højdosis steroid

- Operativ medullær dekompression efterfulgt af strålebehandling er mere effektiv end strålebehandling alene og bør foretrækkes
- Kastration (kirurgisk eller medicinsk) skal foretages akut ved dokumenteret tværsnit. Allerede iværksat kastration skal kontrolleres
- Ved omlægning af nefrostomi til JJ-katetre bør forhold i blære og urethra nøje overvejes forinden
- TUR-P ved PC og infravesical obstruktion bør begrænses til "kanal", og er behæftet med større risiko end normalt
- Palliativ strålebehandling kan anvendes ved såvel hæmaturi, ureterobstruktion og smerter udløst fra prostata/plexus sacralis
- Behandling med diuretika ved lymfødem oftest virkningsløs
- Pallierende strålebehandling mod iliacale lymfeknuder kan forsøges ved lymfødem
- Lindrende behandling med lymfødembehandling a.m. Føldi via specialuddannet fysioterapeut
- Symptomgivende anæmi bør behandles
- Ved anæmi bør jerndepoter kontrolleres og intravenøs jern forsøges
- Erythropoietin bør ikke anvendes rutinemæssigt

Reference List

- (1) Clarke NW. Management of the spectrum of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):428-38.
- (2) Kaya E, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(4):311-5.
- (3) Smith JA, Jr., Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999 Dec;54(6A Suppl):8-14.
- (4) Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004721.
- (5) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001793.
- (6) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
- (7) Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013 Feb 15;119(4):888-96.
- (8) Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug;28(8):623-30.
- (9) D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Dec;56(6):538-43.
- (10) Roque IF, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M,onso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD003347.
- (11) Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr 2;25(5):805-13.
- (12) Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, van Rijk PP, de Klerk JM, Zonnenberg BA. Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Apr;35(4):756-65.

- (13) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- (14) Pelger RC, Soerdjbalie-Maikoe V, Hamdy NA. Strategies for management of prostate cancer-related bone pain. *Drugs Aging* 2001;18(12):899-911.
- (15) Agarawal JP, Swangsilpa T, van der LY, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Dec;18(10):747-60.
- (16) Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De CF. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7(1):93-6.
- (17) Hanks G, Cherny N, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Fourth ed. Oxford University Press; 2010.
- (18) pro.medicin.dk. Dansk Lægemiddel Information A/S 2013
- (19) Thompson JC, Wood J, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Br Med Bull* 2007;83:341-54.
- (20) Twycross R, Wilcock A. *Symptom management in advanced cancer*. third ed. Radcliffe Medical Press; 2001.
- (21) Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.
- (22) Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1614-27.
- (23) Ristevski B, Jenkinson RJ, Stephen DJ, Finkelstein J, Schemitsch EH, McKee MD, et al. Mortality and complications following stabilization of femoral metastatic lesions: a population-based study of regional variation and outcome. *Can J Surg* 2009 Aug;52(4):302-8.
- (24) Masala S, Fiori R, Massari F, Simonetti G. Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2003 Dec;22(4 Suppl):75-9.
- (25) Kuban DA, el-Mahdi AM, Sigfred SV, Schellhammer PF, Babb TJ. Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1986 Nov;28(5):364-9.
- (26) Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Nov;44(5):527-32.
- (27) Honnens de LM, Kvist E, Hjortberg P, Karle A. Adenocarcinoma of the prostate and metastatic medullary compression. A retrospective study of 22 patients. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(1):25-8.
- (28) Yalamanchili M, Lesser GJ. Malignant spinal cord compression. *Curr Treat Options Oncol* 2003 Dec;4(6):509-16.
- (29) Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-7.
- (30) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005 Aug 20;366(9486):643-8.
- (31) Rades D, Fehlaue F, Stalpers LJ, Wildfang I, Zschenker O, Schild SE, et al. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study. *Cancer* 2004 Dec 1;101(11):2687-92.
- (32) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Rudat V, Schulte R, Hoskin PJ. Evaluation of functional outcome and local control after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006 Feb;175(2):552-6.
- (33) George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006716.
- (34) Iacovou JW, Marks JC, Abrams PH, Gingell JC, Ball AJ. Cord compression and carcinoma of the prostate: is laminectomy justified? *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):733-6.
- (35) Aass N, Fossa SD. Pre- and post-treatment daily life function in patients with hormone resistant prostate carcinoma treated with radiotherapy for spinal cord compression. *Radiother Oncol* 2005 Mar;74(3):259-65.
- (36) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3366-75.

- (37) Liberman D, McCormack M. Renal and urologic problems: management of ureteric obstruction. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012 Sep;6(3):316-21.
- (38) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):42-4.
- (39) Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol* 2008 Aug;180(2):444-50.
- (40) Kraemer PC, Borre M. [Relief of upper urinary tract obstruction in patients with cancer of the prostate]. *Ugeskr Laeger* 2009 Mar 9;171(11):873-6.
- (41) Clarke NW. The management of hormone-relapsed prostate cancer. *BJU Int* 2003 Nov;92(8):860-8.
- (42) Anast JW, Andriole GL, Grubb RL. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2007 May;8(3):211-6.
- (43) Khafagy R, Shackley D, Samuel J, O'Flynn K, Betts C, Clarke N. Complications arising in the final year of life in men dying from advanced prostate cancer. *J Palliat Med* 2007 Jun;10(3):705-11.
- (44) Esper P, Redman BG. Supportive care, pain management, and quality of life in advanced prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999 May;26(2):375-89.
- (45) Leibovici D, Kamat AM, Pettaway CA, Pagliaro L, Rosser CJ, Logothetis C, et al. Cystoprostatectomy for effective palliation of symptomatic bladder invasion by prostate cancer. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2186-90.
- (46) Kamat AM, Huang SF, Bermejo CE, Rosser CJ, Pettaway CA, Pisters PW, et al. Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1868-71.
- (47) Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985 Mar;36(3):171-80.
- (48) Hedenus M, Birgegård G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol* 2009;26(1):105-15.
- (49) Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Feb 1;64(3 Suppl 2):S5-13.
- (50) FDA. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). FDA 2013
- (51) Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989 May;7(5):590-7.
- (52) Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9(5):571-91.

10. REGISTRERING

Forfatter: SF + KB

Revideret: September 2016

Næste revision: 2017

Danmark og de øvrige skandinaviske land indtager en unik position inden for registerforskning som følge af en langvarige tradition med etablering af befolkningsbaserede registre og skandinavernes personlige identifikationsnummer [1]. I Danmark varetages personnummeret af Det Centrale Personregister (CPR), som løbende registrerer ændringer i demografiske forhold, herunder adresse, migration, og vitalstatus, for alle borgere i Danmark [2]. CPR nummeret og den kontinuerlige demografiske registrering muliggør en entydig sammenkobling af individdata fra en lang række nationale registre med oplysninger om eksempelvis sygdoms- og socioøkonomiske forhold og brug af sundhedsydelser, og giver således unikke betingelser for monitorering og forskning [3,4].

Inden for kræftområdet er der tillige etableret en række kliniske databaser, baseret på eksisterende registeroplysninger, kliniske data og patientrapporterede oplysninger. Den kliniske database for prostatacancer, ”*The Danish Prostate Cancer Database*” (DAPROCAdata) (se nedenfor) indsamler data for patienter med prostatacancer omkring diagnostik, behandling og kontrolforløb og sikrer en løbende registrering af sygdomsforløbet hos danske prostatacancerpatienter [5]. DAPROCAdata danner grundlaget for årsrapporter med nationale data for diagnosticering og behandling af prostatacancer, herunder *performance* i forhold til en række kvalitetsindikatorer.

Cancerregisteret

Cancerregisteret har siden 1942 registreret incidente (ny) tilfælde af kræft i Danmark [6,7]. Registeret var landsdækkende fra starten og anses for at være næsten komplet i hele registreringsperioden på trods af, at registreringen formelt først blev obligatorisk i 1987 [6]. Registeret er løbende blevet moderniseret, og den seneste større ændring blev gennemført i 2004, hvor registreringen overgik fra blanketrapportering til en automatiseret proces baseret på oplysninger om kræftdiagnoser fra Landspatientregisteret (LPR), som suppleres med histologiske data fra det nationale Patologiregister [6-8]. Ud over at bidrage med histologiske detaljer om kræftsygdomme fungerer Patologiregisteret som en essentiel kilde til validering af LPR oplysningerne. Yderligere information om ny kræfttilfælde indhentes ved årlige samkøringer med Dødsårsagsregistret, men dette bidrag har været beskedent (1-2%) siden overgangen til den automatiserede registrering. En mindre del (aktuelt ca. 10%) af indkommende oplysninger om ny cancertilfælde fra LPR og Patologiregisteret kræver manual vurdering af særligt uddannet personale, når oplysningerne afvises af algoritmerne i den automatiserede cancerkodning. Nøglevariable i Cancerregisteret er 1) kræftdiagnose ifølge *International Classification of Diseases* (ICD), 2) tumorlokalisation og -histologi (topografi og morfologi [SNOMED]) ifølge ICD-O (*ICD for Oncology*), 3) udbredelse (”lokaliseret/regional/fjern-metastatisk” indtil 2003; TNM fra 2004), samt 4) diagnosegrundlag. Fra 1978 indtil 2003 anvendtes ICD-O-1 med konvertering til en modificeret ICD-7 kode, men i det automatiserede register er alle registrerede tilfælde i perioden 1978-2003 blevet konverteret til ICD-10 og ICD-O-3, hvilket sikrer ensartede koder over aktuelt en 35-årig periode. Alle oplysningerne i Cancerregisteret vedrører perioden fra diagnosetidspunktet og 4 måneder frem, inden for hvilken registreringen færdiggøres i forbindelse med udredning og behandling af patienterne.

Primærkilden LPR åbner principielt op for registrering af sygdomsforløbet i Cancerregisteret, herunder evt. udvikling fra lokaliseret til metastatisk sygdom, men disse forløbsdata i LPR er på nuværende tidspunkt ikke af tilstrækkelig kvalitet og anvendes aktuelt ikke i dannelsen af Cancerregisteret. Modsat DAPROCAdata (se nedenfor) kan Cancerregisteret følgelig ikke anvendes til at monitorere behandlingsforløb og prognose. Tillige er kvaliteten af TNM registreringen i Cancerregisteret ujævn og for prostatacancer reelt ikke tilfredsstillende [9]. Dette har medvirket til nylig etablering af en komité i regi af *Danish Multidisciplinary Cancer Groups* (DMCG) (se nedenfor) med kommissorium til at ensrette og forbedre registreringen af TNM.

Dødsårsagsregisteret

Registrering af dødsårsager har historisk været forbeholdt læger, men registreringen har gennem tiden været baseret på en række forskellige klassifikationer og registreringsprincipper [10]. Siden januar 2007 har Dødsårsagsregisteret været baseret på elektroniske indberetninger. Den tidligere blanketanmeldelse er nu erstattet af en elektronisk anmeldelse af dødstidspunkt og dødsårsager. Kodningen i Dødsårsagsregisteret har siden 1951 været baseret på ICD sygdomsklassifikationen og blev indtil 2001 kodet manuelt af særligt uddannet personale i Sundhedsstyrelsen. I 2002 introduceredes automatisk kodning af dødsårsager efter ACME (*Automated Coding of Medical Entities*) systemet [10]. ACME systemet følger *World Health Organisation's* regler for klassifikation af dødsårsager og er internationalt anerkendt. Overgangen til ACME introducerede nogle ændringer i registreringen af dødsårsager, særlig for kræft- og infektionssygdomme, og også overgangen fra manuel til elektronisk indberetning har afstedkommet en række mindre ændringer. Dette har sammen med den generelle usikkerhed i registrering af årsagsspecifik død besværliggjort vurderinger af kræftspecifik mortalitet i perioden efter årtusindeskiftet.

Landspatientregisteret

LPR indeholder detaljerede data om alle indlæggelser på somatiske hospitalsafdelinger siden 1977 [11]. I 1995 tilkom registrering af ambulante kontakter og behandlinger. Data inkluderer oplysninger om indlæggelsesvarighed, undersøgelser, behandlinger og udskrivningsdiagnoser. For kræftsygdomme er det endvidere obligatorisk at indberette visse undersøgelses- og behandlingsprocedurer, herunder kemo- og stråleterapi. Principper for kodningen kan findes i "Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter 2015" [12]. De generelle oplysninger om indlæggelser/ambulante forløb (antal, behandlingstidspunkt og -varighed, afdeling/hospital) anses for at være valide, mens der er større usikkerhed omkring validiteten af behandlingsoplysninger og diagnoseregistrering. Registreringen af kræftsygdomme har dog i valideringsstudier vist sig at være tilstrækkelig præcis til at retfærdiggøre anvendelse af LPR som primærkilde til Cancerregisteret [13]. Med introduktionen af LPR som primær fødekilde til Cancerregisteret anvendes nu samme sygdomsklassifikation (ICD) i de to registre. Behandlings- og undersøgelseskoderne følger den fællesnordiske NOMESKO klassifikation [14].

Klinisk database for prostatacancer (DAPROCAdata)

Danske Regioner har medvirket til etablering og finansiering af en række landsdækkende kliniske databaser i regi af DMCG, en paraplyorganisation bestående af 24 kliniske databaser med tilhørende ekspertgrupper. Den multidisciplinære gruppe for prostatacancer (DAPROCA) er forankret i videnskabelige selskaber

relevante for diagnostik og behandling af prostatacancer (urologi, onkologi, og radiologi). DAPROCA varetager udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer samt drift og videreudvikling af den kliniske database, DAPROCAdata, i samarbejde med Kompetencecenter Nord på Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). DAPROCAdata indhenter en lang række data fra eksisterende datakilder, herunder LPR og Patologiregisteret, som løbende suppleres med udvalgte kliniske nøgledata og patientkarakteristika indberettet elektronisk af klinikerne. Nøglevariable inkluderer *Gleason scores*, TNM stadie, PSA værdier, og behandling, herunder *active surveillance*, kirurgi, strålebehandling, endokrin behandling, og kemoterapi. Det primære formål med kvalitets- og forskningsdatabasen DAPROCAdata er at sikre en løbende og tidstro registrering, der kan afspejle og beskrive behandlingsforløb mere detaljeret end de centrale registre, og dermed bidrage til at sikre høj og ensartet behandling af prostatacancer i Danmark. Ud over registrering af behandlingsforløb udføres en systematisk indsamling af data for *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) via spørgeskemaer udleveret på diagnosetidspunktet og sendt henholdsvis 1 og 3 år efter diagnosen. Dette initiativ til monitorering af bl.a. komplikationer og livskvalitet efter behandling for prostatacancer anses som en vigtig del af det landsdækkende kvalitetsdatabasearbejde. Kompletthed og validitet er essentielle parametre for en klinisk database, og der arbejdes kontinuerligt på at øge dækningsgraden og registreringskvaliteten i DAPROCAdata.

RESUME

Patienter med prostatacancer registreres i Cancerregisteret, Dødsårsagsregisteret, Landspatientregisteret og Patologiregisteret. Eksisterende registerdata høstes automatisk til den kliniske database for prostatacancer, DAPROCAdata, som suppleres med elektronisk indberettede kliniske data og patientkarakteristika. I takt med stigende kompletthedsgrad og løbende revision af relevante kvalitetsindikatorer vil de nationale data i DAPROCAdata forventes den kliniske database at blive garant for en høj og ensartet patientbehandling i Danmark baseret på nationale kliniske retningslinjer. Herudover forventes databasen at blive en vigtig kilde til fremtidig forskning og udvikling.

Referencer

- [1] Rosendaal FR. National registers and their use for medical research. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8): 539-40.
- [2] Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 22-5.
- [3] Schmidt M, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish Civil Registration System as a tool in epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(8): 541-9.
- [4] Thygesen LC, Daasnes C, Thaulow I, Brønnum-Hansen H. Introduction to Danish (nationwide) registers on health and social issues: structure, access, legislation, and archiving. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 12-6.
- [5] Borre M, Høyer M, Friis S, Hansen S, Brasso K, Petersen A et al. DaProCadata - Danish Prostate Cancer Database. *Ugeskr Læger* 2012; 174(42): 2556.
- [6] Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. The Danish Cancer Registry - history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997; 44: 535-9.
- [7] Gjerstorff ML. The Danish Cancer Registry. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 42-5.
- [8] Bjerregaard B, Larsen OB. The Danish Pathology Register. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 72-4.
- [9] Nguyen-Nielsen M, Froslev T, Friis S, Borre M, Harving N, Sogaard M. Completeness of prostate cancer staging in the Danish Cancer Registry, 2004-2009. *Clin Epidemiol* 2012; 4 Suppl 2: 17-23.
- [10] Helweg-Larsen K. The Danish Register of Causes of Death. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 26-9.
- [11] Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 Suppl): 30-3.
- [12] Sektor for National Sundhedsdokumentation. Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter. Vejledningsdel. København: Statens Serum, 2015.
- [13] Helqvist L, Erichsen R, Gammelager H, Johansen MB, Sørensen HT. Quality of ICD-10 colorectal cancer diagnosis codes in the Danish National Registry of Patients. *Eur J Cancer Care* 2012; 21(6): 722-7.
- [14] The Nordic Medico-Statistical Committee (NOMESCO) Classification of Surgical Procedures. København: The Nordic Council of Ministers, 2015.

