



Tidlig medicinsk behandling til patienter med hormon-naiv metastatisk prostatacancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

3. december 2018 (DAPROCA)

Administrativ godkendelse

11. december 2018 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: Sept 2019

INDEKSERING

Metastatisk hormon-naiv prostatacancer, kombinationsbehandling

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	4
4. Referencer	6
5. Metode	7
6. Monitoreringsplan.....	8
7. Bilag	9

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Tidlig kombinations behandling med enten kemoterapi – docetaxel eller abiraterone anbefales til patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormonaiv prostatacancer (A)**

2. Introduktion

Tidlig kombinationsbehandling hos patienter med hormon-naiv metastatisk prostatacancer (HNPC) er relevant for den gruppe patienter, der ved diagnose har metastatisk sygdom med enten 4 eller flere knoglemetastaser eller visceral metastasering og som er uden tidligere hormonbehandling. Det endelige antal potentielle kandidater til kombinationsbehandling kendes ikke, men mellem 10-15% af alle patienter med nydiagnosticeret prostatacancer har metastaser, det vil sige 4-500 om året i Danmark (DaProCa 2018), en del af disse vil have stor tumorbyrde og samtidig være i en stand, hvad angår alder og komorbiditet, hvor supplerende behandling er relevant.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Udviklingen af nye endokrine behandlinger og ændringer i indikationerne for endokrin behandling forudsætter en løbende opdatering af kliniske retningslinjer. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines, afsnit 6.1 (1).

Patientgruppe

Patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormon-naiv prostatacancer. High volume defineret som tilstedeværelse af mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf mindst en er uden for det aksielle skelet, eller tilstedeværelse af viscerale metastaser (2). Kombinationsbehandling vil normalt kræve ingen eller kun ringe komorbiditet, herunder normal funktion af nyre og knoglemarv, samt kun begrænset cardio-vaskulær sygdom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

- 1. Tidlig kombinations behandling med enten kemoterapi – docetaxel eller abiraterone anbefales til patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormon-naiv prostatacancer (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlaget for ovenstående anbefalinger er gennemgået nedenfor. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6 (1).

Nye studier viser imidlertid, at der er en betydelig overlevelsesgevinst ved anvendelse af kombinationsbehandling med enten docetaxel eller abirateron hos patienter med hormon-naiv metastatisk PC (mHSPC), når kombinationsbehandlingen påbegyndes samtidig med eller kort tid efter kastrationsbehandling.

Kombinationsbehandling med kemoterapi hos patienter med hormonnaiv metastatisk prostatacancer. En metaanalyse af studier med tillæg af tidlig kemoterapi – docetaxel - (3), viste en længere overlevelse hos patienter, der modtog kombinationsbehandling sammenlignet med kastrationsbehandling alene. Metaanalysen er baseret på resultater fra 3 randomiserede studier, der har undersøgt effekten af tidlig kemoterapi hos patienter med HNPC iværksat inden for maksimalt 4 måneder efter påvisning af metastatisk sygdom og påbegyndt kastrationsbehandling.

Resultaterne i de 3 studier er ikke ens. GETUG-15 (4) fandt ingen overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandlingen. I modsætning hertil fandt CHARTEED (2) og STAMPEDE (5) 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 en klar overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandling, der er i dette studie ikke stratificeret for antal metastaser og dermed er betydningen af den samlede metastasebyrde ikke afklaret. Betydningen af tumorbyrde er revurderet (6), og på denne baggrund anbefales 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 på henholdsvis knogleskintigrafi og CT. 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 (2,5).

Kombinationsbehandling med LHRH og abirateron hos patienter med hormonnaiv metastatisk prostatacancer. To randomiserede studier (7,8) viser samstemmende, at abirateron forbedrer overlevelsen, HR henholdsvis 0,61 og 0,62. På linje med studierne med tidlig kemoterapi viser disse undersøgelser samstemmende, at der for patienter med nydiagnosticeret HNPC, at kombination med standard LHRH og abirateron forlænger tid til progression både biokemisk og radiologisk, samt at kombinationsbehandling medfører signifikant forbedring i QOL.

Patientværdier og – præferencer

På individuelt niveau skal iværksættelse af kombinationsbehandling til patienter med nydiagnosticeret metastatisk HNPC omfatte en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger til den givne behandling og tidligere behandlinger. Specielt skal der tages hensyn til behandlingens effekt på livskvalitet.

Rationale

Prostatacancerens vækst er afhængig af stimulation med androgener, og den primære behandling af prostatacancer er derfor hormonal manipulation. Nye studier har vist, at der kan opnås betydelig effekt i form af længere overlevelse og udsættelse af tid til progression ved at kombinere standard endokrin behandling med enten tidlig kemoterapi eller ved at supplere standard endokrin behandling med abiraterone.

Bemærkninger og overvejelser

Kombinationsbehandling bør foregå på centre med speciel interesse for denne behandling. Alle patienter med high volume HNPC – uanset om der er tale om primær metastatisk sygdom eller progression til metastatisk sygdom efter kurativt intenderet behandling, bør diskuteres på MDT konference. Der er ikke nogen undersøgelser, der direkte sammenligner effekten af de 2 regimer LHRH + docetaxel eller LHRH + abirateron. to metaanalyser af de hidtil publicerede randomiserede studier antyder, at yngre patienter (< 70 år), patienter med Gleason score > 7 og patienter med ECOG 0 kan have en fordel ved abiraterone fremfor docetaxel (9,10). Patienter med low volume disease mPC kan i særlige tilfælde overvejes til tidlig docetaxel, mens der ikke foreligger data for patienter med low volume PC og kombination med abirateron. Aktuelt anbefales primært af økonomiske grunde tidlig docetaxel, mens tidlig abirateron kan anvendes til patienter, der ikke forventes at tåle docetaxel.

4. Referencer

- (1) EAU Prostate Cancer Guideline. 2018; Available at: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3.
- (2) Sweeney CJ, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015 08/20;373(8):737-746.
- (3) Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, 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):243-256.
- (4) Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):149-158.
- (5) James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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 Mar 19;387(10024):1163-1177.
- (6) Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018 Jun;73(6):847-855.
- (7) Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):352-360.
- (8) James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017 07/27; 2018/12;377(4):338-351.

(9) Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al. What kind of patients with castration-naive prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. Urol Oncol 2018 Oct 10.

(10) Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol 2018 May 1;29(5):1249-1257.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 2: Methods og 6: Treatment.

Litteraturgennemgang

Nærværende guidelines er baseret på EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_1). EAU anvender en modificeret udgave af Oxford 2009 og har for nuværende ikke præsenteret Levels of Evidence for kapitel 6 som vi har adapteret til denne retningslinje (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2>). EAU er kontaktet mhp. deling af deres litteraturgennemgang og vi forventer at kunne præsentere Level of Evidens for de inkluderede studier ved næste opdatering.

Formulering af anbefalinger

DaProCa lægger sine retningslinier op på EAUs guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinjerne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anvendelsen af abirateron vil i sammenligning med anvendelse af docetaxel betyde en større udgift til behandling af patienter med high volume HNPC. Hvor stor denne udgift vil blive er vanskeligt at vurdere, det vil afhænge af fordelingen mellem de forskellige behandlinger og prisen på medicinen, som må forventes løbende at ændres i takt med at konkurrerende præparater markedsføres. Forskellen i prisen på behandlingerne har dannet grundlaget for anbefalinger af docetaxel fremfor tidlig abirateron.

Behov for yderligere forskning

De aktuelle studier tillader ingen direkte sammenligninger og det er ikke fastlagt, om der kan identificeres subgrupper af patienter, der vil have mere gavn af den ene eller anden behandling. Hvorfor behandlingsvalg må træffes ud fra konkrete vurderinger og patientpræferencer.

Forfattere

På vegne af DAPROCA

- Overlæge, Mette Moe Kempel, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital.
- Urolog. Overlæge, ph d, professor Klaus Brasso, Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, Niels Harving, Urologisk afdeling, Aalborg Universitets Sygehus.
- Urolog. Overlæge, ph d, Mads Hvid Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitets Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Henriette Lindberg, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Kommunehospital/Skejby Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitets Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet. Klinisk onkolog.
- Overlæge, Mette Moe Kempel, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Næstved Sygehus.
- Urolog. Overlæge, dr.med. ph.d., lærestolsprofessor Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge, Henrik Jakobsen, Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Urolog. Overlæge, Helle Hvarness, Palliationsenheden, Herlev og Gentofte Hospital.
- Nuclear mediciner og klinisk fysiolog. Overlæge, ph d, professor Lars Jelstrup Petersen, Klinisk fysiologisk og nuclear medicinsk afdeling, Aalborg Universitets Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Radiolog. Overlæge, ph d, klinisk lektor Ole Graumann, Radiologisk afdeling, Odense Universitets Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Epidemiolog. Ph d Søren Friis, Kræftens Bekæmpelse. Ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Der er i DAPROCA databasen indført indikatorer med henblik på monitorering af forbrug og behandlingssekvenser

Plan for audit og feedback

Retningslinien revideres årligt i DAPROCA regi.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)) og 6.3 ([EAU guidelines Behandling](#))