



Behandling af hormonsensitiv prostatacancer

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

16. december 2021 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

3. januar 2022 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2022

INDEKSERING

Prostata cancer, endokrin behandling,
intervention

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
4. Referencer	10
5. Metode	13
6. Monitorering	15
7. Bilag	15
8. Om denne kliniske retningslinje.....	16

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Denne retningslinje har undergået en større formæssig revision, idet der er foretaget en sammenskrivning af 2 tidligere retningslinjer, hhv. 6.1.4 Endokrin behandling og 6.4 Behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormon sensitiv prostatacancer. Disse to retningslinjer udgår derfor som individuelle retningslinjer og erstattes af denne.

1. anbefalinger (Quick guide)

1. Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)
2. Endokrin behandling anbefales til patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)
3. Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)
4. Endokrin behandling anbefales til patienter med metastatisk prostatacancer (A)
5. Tidlig kombinationsbehandling med docetaxel, abirateron, apalutamid eller enzalutamid anbefales til patienter med nydiagnosticeret "*high volume*" hormonsensitiv prostatacancer (A).
6. Kombineret endokrin behandling og lokal strålebehandling af prostata anbefales til patienter med nydiagnosticeret "*low volume*" hormon sensitiv prostatacancer (A).
7. Undlad kombineret endokrin- og lokal behandling, kirurgi eller radioterapi, til prostata ved nydiagnosticeret "*high volume*" hormon sensitiv prostatacancer. Undtagelser kan være deltagelse i forsøg og behov for palliation (A).
8. Behandling rettet lokalt mod fjernmetastaser anbefales kun med palliativt sigte og lokal behandling af oligo-metastatisk sygdom bør kun gives indenfor rammerne af et klinisk forsøg (A).

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af mænd med hormonsensitiv prostatacancer. Retningslinjen er underinddelt afhængigt af tumorbyrde, idet forskellige behandlingsprincipper kan eller skal anvendes afhængigt af en konkret vurdering af patienten, dennes komorbiditet og tumorbyrden.

Primær behandling af lokal fremskreden sygdom uden fjernmetastaser vil være enten et antiandrogen, typisk bicalutamid, eller kastrationsbaseret behandling.

10-15% af alle patienter med nydiagnosticeret prostatacancer har metastaser, det vil sige 4-500 om året i Danmark (DaProCa 2020), en del af disse vil have stor tumorbyrde og samtidig være i en stand, hvad angår alder og komorbiditet, hvor supplerende behandling er relevant.

Patienter med metastatisk sygdom med mindst 4 knoglemetastaser, hvor mindst en er udenfor det centrale skelet eller visceral metastasering ("*high volume*"), bør tilbydes kombinationsbehandling i form af endokrin behandling i kombination med kemoterapi eller endokrin behandling kombineret med 2. generations antiandrogener (=ARAT's: Androgen Receptor Targeting Agents).

Patienter med nydiagnosticeret oligometastatisk ikke tidligere medicinsk behandlet prostatacancer kan have gavn af en kombination af livslang endokrin behandling og lokal strålebehandling af prostata. Der er aktuelt ingen specifik registrering af antal patienter indenfor denne kategori; men antageligt drejer det sig om ret få patienter, der opfylder kravet til kombineret stråle- og endokrin behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Udviklingen af nye behandlinger til patienter med hormon sensitiv prostatacancer forudsætter en løbende opdatering af klinisk retningslinjer. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines 2021, afsnit 6.1.4. og afsnit 6.4 (1).

Patientgruppe

Mænd med hormon sensitiv prostatacancer, hvor endokrin/kombinations behandling påtænkes iværksat.

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. **Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)**
2. **Endokrin behandling anbefales til patienter med lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)**
3. **Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)**
4. **Endokrin behandling anbefales til patienter med metastatisk prostatacancer (A)**
5. **Tidlig kombinationsbehandling med docetaxel, abirateron, apalutamid eller enzalutamid anbefales til patienter med nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer (A).**
6. **Kombineret endokrin behandling og lokal strålebehandling af prostata, fx 3gy x 20, anbefales til patienter med nydiagnosticeret "low volume" hormon sensitiv prostatacancer (A).**
7. **Undlad kombineret endokrin- og lokal behandling, kirurgi eller radioterapi, til prostata ved nydiagnosticeret "high volume" hormon sensitiv prostatacancer. Undtagelser kan være deltagelse i forsøg og behov for palliation (A).**
8. **Behandling rettet lokalt mod fjernmetastaser anbefales kun med palliativt sigte og lokal behandling af oligo-metastatisk sygdom bør kun gives indenfor rammerne af et klinisk forsøg (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlaget for ovenstående anbefalinger er gennemgået under de enkelte punkter. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guideline 2021, afsnit 6 (1).

Lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede undersøgelser har ikke kunnet vise overlevelsesegevinst eller forlænget progressionsfri overlevelse ved tidlig endokrin behandling (antiandrogen) hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer (2) [1b]. Langtidsopfølgning fra det skandinaviske SPCG-6 studie påviste dog en gevinst i *overall survival* hos patienter med lokaliseret prostatacancer og PSA > 28 ng/ml, hvilket svarede til 25% percentilen i det pågældende studie (3) [1b]. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af umiddelbar kastrationsbaseret behandling sammenlignet med observation og sen behandling af patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer. To store ikke-randomiserede observationsstudier (4, 5) [2b] viste dog, at der er ingen eller

meget lille gevinst hos patienter med høj-risiko lokaliseret sygdom ved tidlig kastrations-baseret behandling. Med forbehold for de svagheder, der er forbundet med register-baserede undersøgelser, kan tidlig kastrations-baseret behandling hos patienter med lokaliseret ikke metastatisk sygdom ikke anbefales som standard.

Lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede studier har testet tidlig versus sen behandling med henholdsvis antiandrogener eller kastrationsbaseret behandling (2, 3, 6, 7) [1b]. Ved tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer fandt man, sammenlignet med behandling ved symptomatisk progression, en signifikant længere metastasefri overlevelse og en reduktion i risiko for død af prostatacancer i ét studie (6) [1b]. Studiet kan kritiseres på grund af ufuldstændig opfølgning og ved at en del patienter, der siden døde af prostatacancer, ikke blev endokrint behandlet. Et randomiseret studie (7) [1b] fandt, at knap halvdelen af patienter randomiseret til sen behandling undgik endokrin manipulation uden forskel på den samlede overlevelse, men med en tendens til ringere cancerspecifik overlevelse. EORTC30891 studiet (8) [1b] randomiserede alle kliniske stadier (T_0 - T_4) M0, overvejende N0, til enten umiddelbar eller sen kastrationsbaseret behandling. De fandt en overlevelses gevinst ved umiddelbar behandling på bekostning af en større risiko for kardio-vasculær morbiditet og mortalitet. Randomiserede undersøgelser af tidlig versus sen behandling med antiandrogener har hos patienter med klinisk lokalavanceret sygdom påvist længere cancerspecifik overlevelse, samt forlænget tid til progression ved tidlig behandling med antiandrogener uden behandlingen havde effekt på overall overlevelse (2, 3) [1b]. Der kunne ikke påvises forskelle i overlevelse mellem kastration eller behandling med antiandrogener hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk sygdom, men færre bivirkninger og bedre livskvalitet ved behandling med antiandrogener taler til fordel for denne behandling (9).

Lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer

Tidlig endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression er vist at udsætte tid til progression og forlænge såvel overall som cancerspecifik overlevelse. Antiandrogener giver, sammenlignet med kastrations-baseret behandling, kortere overlevelse samt kortere tid til progression, men kan anvendes som et alternativ hos velinformede patienter. Positive lymfeknuder, enten påvist ved billeddiagnostik eller i forbindelse med kirurgi, forekommer specielt hos patienter med høj-risiko karakteristika (10). Messing fandt at endokrin behandling (orkiectomi eller medicinsk kastration) opstartet umiddelbart efter diagnosen, sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression, udsætter tid til progression samt forlænger såvel *overall* som cancerspecifik overlevelse (11). EORTC30846 studiet (12) [1b] fandt derimod ingen forskel i hverken *overall* eller cancerspecifik overlevelse. Forskellene mellem studierne kan muligvis forklares ved, at primær tumor i Messing studiet er fjernet, mens der ikke er foretaget kurativ behandling i EORTC30846. Da faktorer som antal positive lymfeknuder, præ-operativ PSA-værdi (13) [2c] og PSA-kinetik (8) [1b] har betydning for risikoen for progression, bør endokrin behandling hos patienter med påviste positive lymfeknuder først iværksættes, når disse faktorer er medinddraget i overvejelserne.

Metastatisk prostatacancer

Endokrin behandling til patienter med metastatisk prostatacancer er veletableret og har været anvendt i flere årtier. En enkelt randomiseret undersøgelse har vist, at umiddelbar endokrin behandling er pallierende, samt forlænger tid til yderligere progression (6) [1b]. Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem kirurgisk eller medicinsk kastration (14). Det har været diskuteret om maksimering af den endokrin blokade med tillæg af et

antiandrogen ville bedre prognosen sammenlignet med kastration alene. To metaanalyser har ikke kunnet påvise klinisk betydende forskelle til fordel for kombinationsbehandlingen, hvorfor dette ikke anbefales som standard (15, 16) [1a]. Antiandrogener giver, sammenlignet med kastrationsbaseret behandling, kortere overlevelse samt kortere tid til progression (17) [1a], men kan hos den velinformerede patient - specielt yngre patienter med ønske om bevaret seksuel funktion - anvendes som et alternativ. Hos patienter med lav metastasebyrde, er observation til symptomatisk progression en mulighed, idet tidlig endokrin behandling ikke forlænger overlevelsen; men reducerer risiko for progression og sygdomsrelaterede komplikationer (18).

Nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer

Studier viser, at der er en betydelig overlevelsesgevinst ved anvendelse af kombinations-behandling med enten kemoterapi (docetaxel) eller 2. generations anti-androgener hos patienter med hormon sensitiv metastatisk PC (mHSPC), når kombinationsbehandlingen påbegyndes samtidig med eller kort tid efter kastrationsbehandling (19-23).

Kombinationsbehandling med kemoterapi hos patienter med hormonnaiv metastatisk prostatacancer

En metaanalyse af studier med tillæg af kemoterapi – docetaxel - (24) [1a] 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 kemoterapi hos patienter med mHSPC iværksat inden for maksimalt 4 måneder efter påvisning af metastatisk sygdom og påbegyndt kastrationsbehandling (22, 25, 26) [1b].

Resultaterne i de 3 studier er ikke ens. GETUG-15 (25) [1b] fandt ingen overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandling. I modsætning hertil fandt CHAARTED (26) [1b] og STAMPEDE (27) [1b] overlevelsesgevinst ved kombinationsbehandling. I CHAARTEED 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 (28), og på denne baggrund anbefales kombinationsbehandling med 6 serier docetaxel uden lavdosis prednisolon til patienter med "*high volume disease*" – defineret som mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf en skal ligge udenfor bækken/columna, og/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 (26, 27) [1b].

Kombinationsbehandling med LHRH og abirateron er undersøgt hos patienter med mHSPC. LATITUDE (21) [1b] og STAMPEDE (22) [1b] randomiserede tilsammen 3000 patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer til standard kastrationsbaseret terapi overfor standard og abirateron. I en kombineret analyse (23) fandt man signifikant effekt på samlet overlevelse, HR 0,62. og samtidig effekt på andre end-points som progressionsfri overlevelse, tid til klinisk/radiografisk progression mm [1b].

På linje med studierne med tidlig kemoterapi, viser disse undersøgelser samstemmende, at patienter med nydiagnosticeret mHSPC, ved en kombination af standard LHRH og abirateron, opnår forlænget tid til både

biokemisk og radiologisk progression samt, at kombinations-behandlingen medfører signifikant forbedring i QOL.

Kombinationsbehandling med LHRH og enzalutamid er undersøgt hos patienter med mHSPC i ARCHES og ENZAMET studierne (19, 29) [1b]. I ARCHES fandt man, at tillæg af enzalutamid enten før tidlig kemoterapi eller umiddelbart efter afsluttet kombinations behandling med docetaxel, nedsatte risiko for radiografisk progression eller død med HR 0,39. Kombinationsbehandlingen var derudover standard LHRH-behandling overlegen hvad angik tid til biokemisk progression, PSA-respons, tid til anden behandling og objektivt respons. Resultaterne var konsistente i alle subgrupper, inklusive patienter med *low volume* sygdom. Bivirkningerne var på niveau med placeboarmen i studiet. I ENZAMET forsøget gav tillæg af enzalutamid til kastration en forlængelse af 3-års overlevelsen fra 72% til 80% (HR 0,67; p=0.002) og i en foruddefineret subgruppeanalyse var overlevelsesgevinsten kun signifikant hos mænd, der ikke modtog docetaxel.

Kombinationsbehandling med LHRH og apalutamid er undersøgt i TITAN studiet (20) [1b], der, hvad angår design, patientpopulation og opfølgning, stort set er identisk med ARCHES studiet (19) [1b]. 1052 mænd med mHSPC blev randomiseret til henholdsvis LHRH behandling eller LHRH plus apalutamid. I Titan studiet fandt man, at apalutamid i kombination med LHRH, sammenlignet med LHRH alene, signifikant forlængede den radiografiske progressionsfri overlevelse, HR 0,48, og der fandtes en signifikant bedre samlet overlevelse efter 2 år HR 0,67. Det vil sige en reduktion af risiko for død på niveau med resultaterne fra studier med tidlig kemoterapi og abirateron. Subgruppe analyse viste effekten i alle grupper, inklusive patienter med *low volume disease*.

PEACE-1 forsøget blev præsenteret på ESMO 2021 og viste en overlevelsesgevinst på 25% ved at tillægge abirateron og prednisolon til kastrationsbaseret behandling plus docetaxel hos mænd med primært metastatisk hormonsensitiv prostatacancer. Den mediane radiologiske progressionsfri overlevelse (ko-primært endepunkt sammen med samlet overlevelse) var 4,5 år med og 2 år uden abirateron og prednisolon (30). Data er ikke endeligt publiceret i peer reviewed tidsskrift, og kan derfor endnu ikke indgå i Daprocas anbefalinger.

Samlet set, inklusiv en økonomisk vurdering, er primær behandling af patienter med nydiagnosticeret *high volume* metastatisk hormonsensitiv prostatacancer indtil videre en kombination af LHRH-behandling og kemoterapi med docetaxel hos patienter, der kan tåle denne behandling (31) [1a], mens tidlig abirateron kan anvendes til patienter der ikke kan forventes at tåle docetaxel. Tidlig docetaxel kan i særlige tilfælde overvejes til patienter med *low volume* sygdom.

Anbefalingen kan ændre sig, da prisen for den supplerende endokrine behandling må forventes at falde med flere konkurrerende behandlingstilbud og publicerede data, der understøtter triple-terapi, må som nævnt ekspekteres.

Lokal behandling af prostata ved metastatisk prostatacancer

Effekten af livslang endokrin behandling kombineret med lokal strålebehandling mod prostata med enten 55 Gy over 20 fraktioner (f) på 4 uger eller 36 Gy over 6 f på 6 uger, hos patienter med ikke tidligere behandlet metastatisk prostatacancer, er undersøgt af STAMPEDE gruppen (32). Patienter kunne inkluderes uafhængigt af tumorbyrde; men er efterfølgende stratificeret som henholdsvis "*low / high volume*" sygdom. Alle patienter blev sat i endokrin behandling inden lokal strålebehandling, og tidlig kemoterapi blev tilbudt patienter, hvor

dette var relevant. Samlet fandt studiet ingen effekt af kombinationsbehandlingen, HR 0,92 (95% CI 0,80-1,06). I gruppen af patienter med "high volume" sygdom var der ingen signifikant effekt (HR 1,07, 95% CI 0,90-1,28), medens der i "low volume" gruppen, efter 36 måneders opfølgning, var en signifikant forbedring i overlevelse HR 0,68 (95% CI 0,52-0,90). På den baggrund anbefales supplerende strålebehandling af prostata med et kort fraktioneringsregime til patienter med "low volume" sygdom.

Lokal behandling af metastaser ved metastatisk prostatacancer

To fase 2 forsøg med henholdsvis 52 og 54 patienter har randomiseret patienter med oligometastatisk (<4 læsioner) sygdom til kirurgi plus stereotaktisk strålebehandling versus kirurgi alene eller stereotaktisk strålebehandling versus kontrol. Forsøgene viste en forbedret progressionsfri overlevelse, men var uden tegn på forbedret overlevelse (33, 34).

Metaboliske komplikationer til endokrin behandling

Kastrationsbehandling medfører risiko for en lang række komplikationer. Blandt de alvorligste hører metabolisk syndrom, kardiovaskulære sygdomme og knogletab. Under kastrationsbehandling bør alle patienterne ved behandlingsstart og herefter regelmæssigt screenes for diabetes med kontrol af fastende blod-glucose, HbA1c samt blodlipidniveau. Mænd med nedsat glukosetolerance og/eller diabetes bør henvises til en endokrin konsultation, ligesom en kardiologisk konsultation inden kastration bør overvejes hos mænd med anamnestisk hjerte-karsygdom. Patienterne bør tilbydes behandling med kalk og D-vitamin tilskud, og serum D-vitamin og calciumniveauet bør rutinemæssigt kontrolleres under behandling med kastration (35), ligesom antihormonel behandlingsinduceret osteoporose profylaktisk bør minimeres ved samtidig behandling med denosumab/bifosfonat, hvilket understøttes af et randomiseret dansk studie (36) samt flere systematiske reviews (36-39). EAU guidelines anbefaler rutinemæssig follow-up med DEXA-scanning mindst hvert andet år, og tillige, at fund af osteoporose bør udløse brug af osteo-protektive farmaka. Særlig opmærksom skal rettes mod patienter i behandling med ARTA's, hvor risikoen for fraktur er øget og især hos mænd i den ældste aldersgruppe (40). Endvidere bør patienter med kastrationsresistent metastatisk sygdom tilbydes osteo-protektiv behandling, hvor især denosumab reducerer risikoen for knoglerelaterede events signifikant (41).

Patientværdier og – præferencer

På individuelt niveau skal iværksættelse af endokrin/kombinations behandling af patienter med prostatacancer indeholde en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger til den givne behandling. 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 i en lang række kliniske situationer hormonal manipulation. Nyere studier har vist at der kan opnås betydelige effekt i form af længere overlevelse og udsættelse af tid til progression ved at kombinere standard endokrin behandling med enten kemoterapi eller 2 generations anti-androgener

Bemærkninger og overvejelser

Standard endokrinbehandling kan varetages på alle urologiske og onkologiske afdelinger. Anvendelse af kombinationsbehandling bør foregå på centre med speciel interesse for denne behandling og patienterne bør diskuteres på MDT konferencer.

Øget anvendelse af nyudviklede antiandrogener vil i en periode kunne medføre en stigning i udgifterne til medicinsk behandling af prostatacancer. Hvor stor denne udgift vil blive er vanskeligt at vurdere, da det vil afhænge af fordelingen mellem de forskellige behandlinger og prisen på medicinen, som må forventes løbende at falde i takt med at konkurrerende præparater markedsføres. Bl.a. økonomi og placering af præparaterne behandles løbende i Medicinrådet.

4. Referencer

1. (EAU) EAoU. Prostate Cancer 2021 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
2. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010;105(8):1074-81.
3. Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TL, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1283-92.
4. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008;300(2):173-81.
5. Wong YN, Freedland SJ, Egleston B, Vapiwala N, Uzzo R, Armstrong K. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;56(4):609-16.
6. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997;79(2):235-46.
7. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger HJ, Gasser T, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4109-18.
8. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1868-76.
9. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*. 2000;164(5):1579-82.
10. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55(2):261-70.
11. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-9.
12. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol*. 2009;55(1):14-22.
13. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, Briganti A, Brunocilla E, Carini M, et al. Predicting survival in node-positive prostate cancer after open, laparoscopic or robotic radical prostatectomy: A competing risk analysis of a multi-institutional database. *Int J Urol*. 2016;23(12):1000-8.
14. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(1):11-25.
15. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.

16. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate*. 2001;48(1):29-39.
17. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD009266.
18. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD003506.
19. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
20. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
21. 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;377(4):352-60.
22. 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;377(4):338-51.
23. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;84:88-101.
24. 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;17(2):243-56.
25. 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;14(2):149-58.
26. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
27. 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;387(10024):1163-77.
28. 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;73(6):847-55.
29. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31.
30. Fizazi K, Carles-Galceran J, Foulon S. LBA5_PR - A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Annals of Oncology*. 2021.
31. 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;29(5):1249-57.
32. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-66.

33. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, Moris L, Van den Broeck T, Devos G, et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(2):174-88.
34. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):582-93.
35. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol.* 2003;21(5):380-3.
36. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, Gerke O, Walter S, Lund L. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therapy. *Scand J Urol.* 2019;53(1):34-9.
37. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):341-50.
38. Gul G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):133-45.
39. Joseph JS, Lam V, Patel MI. Preventing Osteoporosis in Men Taking Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(5):551-61.
40. Edmunds K, Tuffaha H, Galvao DA, Scuffham P, Newton RU. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2079-93.
41. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2021, 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>). 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 ad EAU guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Retningslinierne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinierne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af indeværende anbefalinger vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Den aktuelle viden om sekvenserne i behandlingerne er fortsat mangelfuld, og i takt med at den viden fremkommer, må det antages, at der vil kunne udvikles klarere behandlingsalgoritmer.

Forfattere

På vegne af DAPROCA

- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Urolog. Overlæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge Anja Morratz Laursen, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

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

Plan for audit og feedback

Retningslinjen revideres årligt i DAPROCA regi.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2021, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)) og 6.3 ([EAU guidelines Behandling](#)).

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2020-EAU-EAUNM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancerr-Guidelines-Search-Strategy.pdf>. Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, 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 sidehenvielse til de ønskede kapitler.

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

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