



# Kastrationsresistent prostatakræft (CRPC)

## Version 1.1

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

7. november 2019 (DAPROCA)

#### **Administrativ godkendelse**

11. december 2019 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 30. september 2020

### **INDEKSERING**

DAPROCA, CRPC, Abirateron,  
Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid,  
Radium-223

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. anbefalinger (Quick guide).....	3
Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).....	3
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	6
Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC).....	6
4. Referencer .....	8
5. Metode .....	9
6. Monitoreringsplan.....	11
7. Bilag .....	11

## Om denne kliniske retningslinje

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

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://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](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 sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

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

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

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)

- Kriterierne for CRPC bør kontrolleres og 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 ( $\geq 2$  nye læsioner på knogleskintigrafi eller bløddelsmetastase iht. RECIST) (A)
- CRPC status bør være afklaret inden start af behandling (D)**
  - Hvis ikke kastrationsniveau på LHRH agonist, bør der tilbydes kirurgisk kastration, evt. forsøgsvis LHRH antagonist. Progression på konventionel antiandrogen monoterapi opfylder ikke krav om CRPC.
- Kastrationsbehandling (LHRH agonist / LHRH antagonist / kirurgisk kastration) bør fortsættes ved CRPC (B)**
- M0-CRPC patienter med PSA doblingstid < 10 mdr. kan tilbydes behandling med apalutamid, darolutamid eller enzalutamid med henblik på at forlænge metastasefri levetid (A)**
- Patienter med billeddiagnostisk påvist metastatisk CRPC (mCRPC) kan behandles med radium-223, docetaxel, abirateron, enzalutamid, eller cabazitaxel med henblik på at forlænge levetid (A)**
- Entydige rekommandationer kan ikke gives for første linje valg, da der ikke er god evidens for prædiktive faktorer (D)**
- Asymptomatiske patienter i god performance status 0-1 kan behandles med enzalutamid eller, såfremt patienten ikke har viscerale metastaser, abirateron (A)**
- Patienter, der er kandidater til kemoterapi, kan behandles med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge. Dette vil oftest være symptomatiske patienter i performance status 0-2**

eller med et aggressivt forløb på kastrationsbehandling med progression < 12 mdr og/eller viscerale metastaser (A)

9. **Patienter med symptomatiske knoglemetastaser, som ikke er egnede til docetaxel (eller med progression efter docetaxel) kan tilbydes behandling med radium-223 såfremt de ikke har viscerale eller lymfeknude (>3 cm) metastaser (A)**
10. **Patienter med mCRPC som progredierer efter 1. linje docetaxel anbefales behandlet med cabazitaxel, abirateron, enzalutamid eller radium-223, som alle har vist yderligere levetidsforlængelse post-docetaxel (A)**
11. **Småcellet karcinom i prostata bør behandles med cisplatin (eller carboplatin) og etoposid (B)**
12. **Denosumab kan tilbydes til patienter med CRPC med knoglemetastaser (A)**

## 2. Introduktion

Mænd med kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) er uhelbredeligt syge, hvorfor sigtet med behandlingen er palliation og levetidsforlængelse. Der dør godt 1000 patienter årligt med prostatakraft, som typisk har en forudgående sygdomsfase med kastrationsresistens.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Mænd med kastrationsresistent prostatakraft.

### 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 sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)

- Kriterierne for CRPC bør kontrolleres og 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 ( $\geq 2$  nye læsioner på knogleskintigrafi eller bløddelsmetastase iht. RECIST) (A)
- CRPC status bør være afklaret inden start af behandling (D)**
  - Hvis ikke kastrationsniveau på LHRH agonist, bør der tilbydes kirurgisk kastration, evt. forsøgsvis LHRH antagonist. Progression på konventionel antiandrogen monoterapi opfylder ikke krav om CRPC.
- Kastrationsbehandling (LHRH agonist / LHRH antagonist / kirurgisk kastration) bør fortsættes ved CRPC (B)**
- M0-CRPC patienter med PSA doblingstid < 10 mdr. kan tilbydes behandling med apalutamid, darolutamid eller enzalutamid med henblik på at forlænge metastasefri levetid (A)**
- Patienter med billeddiagnostisk påvist metastatisk CRPC (mCRPC) kan behandles med radium-223, docetaxel, abirateron, enzalutamid, eller cabazitaxel med henblik på at forlænge levetid (A)**
- Entydige rekommandationer kan ikke gives for første linje valg, da der ikke er god evidens for prædiktive faktorer (D)**
- Asymptomatiske patienter i god performance status 0-1 kan behandles med enzalutamid eller, såfremt patienten ikke har viscerale metastaser, abirateron (A)**
- Patienter, der er kandidater til kemoterapi, kan behandles med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge. Dette vil oftest være symptomatiske patienter i performance status 0-2**

**eller med et aggressivt forløb på kastrationsbehandling med progression < 12 mdr og/eller viscerale metastaser (A)**

- 9. Patienter med symptomatiske knoglemetastaser, som ikke er egnede til docetaxel (eller med progression efter docetaxel) kan tilbydes behandling med radium-223 såfremt de ikke har viscerale eller lymfeknude (>3 cm) metastaser (A)**
- 10. Patienter med mCRPC som progredierer efter 1. linje docetaxel anbefales behandlet med cabazitaxel, abirateron, enzalutamid eller radium-223, som alle har vist yderligere levetidsforlængelse post-docetaxel (A)**
- 11. Småcellet karcinom i prostata bør behandles med cisplatin (eller carboplatin) og etoposid (B)**
- 12. Denosumab kan tilbydes til patienter med CRPC med knoglemetastaser (A)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlaget for ovenstående anbefalinger er gennemgået nedenfor og i EAU Prostate Cancer Guideline 2019 (1), kapitel 6.5, som der henvises til.

Hos patienter med non-metastatisk CRPC med høj risiko for at udvikle metastaser angivet med en PSA-doblingstid på 10 måneder eller mindre, har tre studier vist at apalutamid (2), darolutamid (6) og enzalutamid (3) forlænger metastase fri overlevelse med hhv. HR (95%CI) = 0,28 (0,23-0,35), HR (95%CI) = 0,41 (0,34-0,50) og 0,29 (0,24-0,35). Data er ikke modne til endelig analyse for samlet overlevelse (OS); men er foreløbig estimeret med en OS på hhv. HR (95%CI) = 0,70 (0,47-1,04), 0,71 (0,50-0,99) og 0,80 (0,58-1,09). En meta-analyse af apalutamid og enzalutamid data viser OS data med HR (95%CI) = 0,76 (0,59-0,97) (4).

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 undersøgt i 1.linje i randomiserede studier med samlet overlevelse som endepunkt, men på patienter med forskellige sygdoms karakteristika. 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.

Præparaterne har forskellige biologiske angrebepunkter, hvorfor de supplerer hinanden, men når sygdommen skrider fremad, vil der være færre patienter til behandling, da der udvikles tiltagende behandlingsresistens. Omvendt er der ikke en komplet krydsresistens imellem præparaterne, således at behandling med et medikament ikke udelukker effekt af et andet præparat.

Der findes ikke god evidens for i hvilken sekvens de forskellige præparater bør anvendes. Afhængig af den enkelte patients tidligere behandling, 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.



Småcellet karcinom i prostata er sjældent og meget aggressivt og bør behandles med kemoterapi uanset lokal eller dissemineret sygdom (5).

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

### Patientværdier og – præferencer

På individuelt niveau skal iværksættelse af behandling til patienter med mCRPC 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

Der er lagt vægt på evidens der gavner patienten i forhold til palliation og levetidsforlængelse. Studier har vist, at der kan opnås betydelige effekter i form af længere overlevelse, udsættelse af tid til progression og lindring af symptomer.

### Bemærkninger og overvejelser

Der bør være særlig opmærksomhed på at patienterne i denne sygdomsfase er uhelbredeligt syge og fokus bør primært være på symptomlindring og palliation i bred forstand, samt at behandlingen ikke er helbredende, men levetidsforlængende.

## 4. Referencer

- (1) EAU Prostate Cancer Guideline. 2019; Available at: [http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6\\_5](http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_5).
- (2) Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.
- (3) Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
- (4) Bhindi B, Karnes RJ. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018 Oct;74(4):534-535.
- (5) Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* 2014 Apr;11(4):213-219.
- (6) Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievalt M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Saraphoja T, Smith MR. Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 380: 1235-1246

## 5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet som en adaptation til kapitel 6.5 'Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)' i EAU Guidelines (1).

### Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2019 (1).

### Litteraturgennemgang

Nærværende guidelines er baseret på EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (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. 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

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

### Høring og godkendelse

Retningslinjerne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

### Behov for yderligere forskning

Dødeligheden er stor hvorfor der er behov for forskning som forbedrer behandlingen.

### Forfattere

På vegne af DaProCa:

- Steinbjørn Hansen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Peter Meidahl Petersen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Lise Bentzen, Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d., Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Michael Borre, Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Klaus Brasso, Urolog. Professor, overlæge, Ph.d., Urologisk afdeling, Rigshospitalet.

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

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2019. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger)

## 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

Der er i DAPROCA databasen planlagt 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 2019 (1).