



Kurativ strålebehandling for prostatacancer

Version 1.2

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. oktober 2020 (DMCG)

Administrativ godkendelse

18. februar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. september 2021

INDEKSERING

DAPROCA, strålebehandling, kurativ

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Ved lavrisiko prostatacancer.....	3
Ved intermediær risiko prostatacancer.....	3
Ved højrisiko lokaliseret prostatacancer.....	3
Ved lokalavanceret prostatacancer.....	3
Udførelse af strålebehandling.....	4
Adjuverende strålebehandling.....	4
Strålebehandling af prostata ved low-volume metastatisk sygdom.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	6
Ved lavrisiko prostatacancer.....	6
Ved intermediær risiko prostatacancer.....	6
Ved højrisiko lokaliseret prostatacancer.....	7
Ved lokalavanceret prostatacancer.....	8
Udførelse af strålebehandling.....	9
Adjuverende strålebehandling.....	11
Strålebehandling af prostata ved low-volume metastatisk sygdom.....	11
4. Referencer.....	12
5. Metode.....	14
6. Monitoreringsplan.....	16
7. Bilag.....	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Ændring <i>(afsnittet i retningslinjen – angiv specifikt hvilket afsnit det omhandler hvis der er flere afsnit under kapitel 3 (grundlag) i retningslinjen)</i>	Beskrivelse <i>(beskrivelse af ændringer logges (kort), så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)</i>	Implikationer <i>(Såfremt ændringerne medfører nye bemærkninger og overvejelser, f.eks. i forhold til implementering anføres dette i retningslinjen)</i>
Anbefalinger	En ny anbefaling: Lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med 'low volume' metastasebyrde og i livslang kastrationsbehandling. Behandlingen gives typisk som 60 Gy på 20 fraktioner. (A) (se afsnit "Behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormon sensitiv prostatacancer")	
Referencer	Tilføjet to referencer: (19) Parker CC, Clarke NW, Cook AD, m.fl. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet [Internet] 2020;0:1–9. (20) Parker CC, James ND, Brawley CD, m.fl. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;392:2353–66.	Der er nu sikker evidens for at adjuverende strålebehandling efter prostatektomi ikke giver klinisk gevinst. Der er nu evidens for at lokal strålebehandling af prostata til patienter med 'low volume' metastasebyrde og i livslang kastrationsbehandling giver overlevelses gevinst

1. Anbefalinger (Quick guide)

Ved lavrisiko prostatacancer

1. Ved lavrisikosygdom (PSA < 10 ng/ml og Gleason score < 7 (ISUP 1) og < cT2b) kan strålebehandling i enkeltstående tilfælde være et alternativ til active surveillance (A)

Ved intermediær risiko prostatacancer

2. Ved intermediær risiko sygdom (PSA 10-20 ng/ml eller Gleason 7 (ISUP 2-3) eller cT2b og ingen højrisiko faktorer) kan strålebehandling være et alternativ til active surveillance operation, med eller uden tillæg af 6 måneders LHRH-behandling, startende 3 måneder før start på strålebehandling (A)
3. Ved intermediær risiko sygdom, hvor der ikke gives lymfeknudebestråling, kan moderat hypofraktionering (3 Gy x 20) benyttes. (A)
4. Brachyterapi med lav dosishastighed (LDR) kan være et behandlingsalternativ til lavrisiko og udvalgte intermediærrisiko patienter (B)

Ved højrisiko lokaliseret prostatacancer

5. Ved højrisiko lokaliseret sygdom (PSA > 20 ng/ml eller Gleason score > 7 eller cT2c og < cT3a) bør ekstern strålebehandling i kombination med langvarig (3 års) LHRH behandling fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling overvejes som alternativ til operation (B)
6. Brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi kan overvejes som et alternativ til ekstern strålebehandling alene hos patienter med intermediær- og højrisiko prostatacancer. Strålebehandlingen bør kombineres med LHRH behandling i samlet 3 år (B)

Ved lokalavanceret prostatacancer

7. Ved lokalavanceret prostatacancer (cT3-4 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 (A)

8. LHRH behandling anbefales fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling (A)
9. Ved N1 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 (C)

Udførelse af strålebehandling

10. Anvend 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 (B)
11. Til pelvine lymfeknudere regioner bør dosis være ækvivalent til 50 Gy givet med 2 Gy per fraktion (C)

Adjuverende strålebehandling

12. Adjuverende strålebehandling anses ikke for standard behandling efter radikal prostatektomi (A)

Strålebehandling af prostata ved low-volume metastatisk sygdom

13. Lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med 'low volume' metastasebyrde og i livslang kastrationsbehandling. Behandlingen gives typisk som 60 Gy på 20 fraktioner (A)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler primær kurativ strålebehandling. I 2019 fik ca 600 mænd i Danmark kurativt intenderet ekstern strålebehandling (RT) og brachyterapi med lodseeds til ca 30 patienter (DaProCa 2018).

Formål

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

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter med lokaliseret og lokal avanceret prostatacancer, dvs. T1 – T4 N0 – 1 (maks 2 lymfeknude \leq 2 cm), M0 med PSA < 70 ng/ml og mindst 10 års forventet restlevetid.

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

Ved lavrisiko prostatacancer

- 1. Ved lavrisikosygdom (PSA < 10 ng/ml og Gleason score < 7 (ISUP 1) og < cT2b) kan strålebehandling i enkeltstående tilfælde være et alternativ til active surveillance (A)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Anbefaling 1 er baseret på et RCT af Hamdy et al 2016 (1) [1b]. For yderligere information om litteratur og evidensgennemgang henvises der til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.1 (2).

Patientværdier og – præferencer

Da der, jævnfør ovennævnte RCT, er flere muligheder for behandling, må disse drøftes indgående med patienten. Active surveillance anbefales i Danmark som primær strategi ved lavrisiko prostata cancer (se afsnit om Active surveillance og Watchful waiting).

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020 afsnit 6.2.1. (2) og Hamdy et al. 2016 (1).

Da der ikke er forskel på risiko for død af alle årsager eller død af prostata cancer efter kirurgi, strålebehandling eller active surveillance anbefales umiddelbart active surveillance idet en stor del af mændene undgår behandling. Imidlertid er der en lille men øget risiko for at få klinisk progression og metastatisk sygdom efter active surveillance sammenlignet med kirurgi og strålebehandling, mens der ikke er forskel efter kirurgi og strålebehandling. Det betyder at fordele ved den lille risiko for klinisk progression og metastatisk sygdom må opvejes mod følger af behandling. Derfor kan strålebehandling være et alternativ til kirurgi og active surveillance ved lav risiko sygdom.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om behandling bør være diskuteret på en multidisciplinær konference.

Ved intermediær risiko prostatacancer

- 2. Ved intermediær risiko sygdom (PSA 10-20 ng/ml eller Gleason 7 (ISUP 2-3) eller cT2b og ingen højrisiko faktorer) kan strålebehandling være et alternativ til active surveillance operation, med eller uden tillæg af 6 måneders LHRH-behandling, startende 3 måneder før start på strålebehandling (A)**

- 3. Ved intermediær risiko sygdom, hvor der ikke gives lymfeknudebestråling, kan moderat hypofraktionering (3 Gy x 20) benyttes. (A)**
- 4. Brachyterapi med lav dosishastighed (LDR) kan være et behandlingsalternativ til lavrisiko og udvalgte intermediær-risiko patienter (B)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Anbefaling 2 er baseret på et RCT-studie (3)[1b]. Anbefaling 3 er baseret på et RCT-studie (4)[1b]. Anbefaling 4 er baseret på konsensus ud fra et kohortestudie af Ash et al 2000 (5)[2b]. For yderligere information om litteratur og evidensgennemgang henvises der til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.2.

Patientværdier og – præferencer

Da der, jævnfør ovennævnte RCT, er flere muligheder for behandling, må disse drøftes indgående med patienten. Operation anbefales i Danmark som primær strategi ved lokaliseret intermediær risiko prostata cancer (se retningslinjen Radikal Prostatektomi).

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.2. (2). Operation anbefales i Danmark som primær strategi ved lokaliseret intermediær risiko prostata cancer (se retningslinjen Radikal Prostatektomi). Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem operation og strålebehandling hos patienter med intermediær risiko sygdom. Der foreligger en del studier som viser excellent sygdomskontrol efter strålebehandling (f.eks.: Dearnaley et al 2016) (4). Derfor kan strålebehandling være et alternativ til operation hvis patient præference eller andre forhold taler mod operation. Til patienter med lav-og intermediær-risiko prostatacancer kan der gives 60 Gy på 20 fraktioner baseret på randomiserede fase 3 studier (f.eks.: Dearnaley et al 2016) (4). 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. Der foreligger nu international konsensus som anbefaler denne behandling ved lavrisiko og udvalgte intermediær risiko sygdom.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om behandling bør være diskuteret på en multidisciplinær konference.

Ved højrisko lokaliseret prostatacancer

- 5. Ved højrisko lokaliseret sygdom (PSA > 20 ng/ml eller Gleason score > 7 eller cT2c og <cT3a) bør ekstern strålebehandling i kombination med langvarig (3 års) LHRH behandling fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling overvejes som alternativ til operation (B)**
- 6. Brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi kan overvejes som et alternativ til ekstern strålebehandling alene hos patienter med**

intermediær- og højrisiko prostatacancer. Strålebehandlingen bør kombineres med LHRH behandling i samlet 3 år (B)

Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.3-4. (2).

Anbefaling 5 og 6 vedrørende tillæg af endokrin terapi til ekstern strålebehandling er baseret på store randomiserede studier mht. radioterapi og endokrin terapi (6,7) [1b].

Anbefalingerne vedrørende ekstern strålebehandling og brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi som alternativ til operation er ikke baseret på randomiserede studier mellem de pågældende behandlinger [2b].

Patientværdier og – præferencer

Da der er flere muligheder for behandling, må disse drøftes indgående med patienten. Operation anbefales i Danmark som primær strategi ved lokaliseret prostata cancer (se retningslinjen Radikal Prostatektomi).

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.3-4. (2). Operation anbefales i Danmark som primær strategi ved lokaliseret intermediær risiko prostata cancer (se retningslinjen Radikal Prostatektomi).

Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem operation og strålebehandling hos patienter med høj risiko sygdom. Der foreligger en del studier som viser god sygdomskontrol efter strålebehandling (f.eks.: Dearnaley et al 2016) (4). Derfor kan strålebehandling være et alternativ til operation hvis patient præferencer eller andre forhold taler mod operation. Ligeledes foreligger der ikke sammenlignende data mellem ekstern strålebehandling og brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi men en del studier viser god sygdomskontrol efter brachyterapi med høj dosishastighed (HDR) kombineret med ekstern stråleterapi. Derfor kan denne behandling overvejes som alternativ til både operation og til ekstern strålebehandling hvis patienten er egnet dertil.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om behandling bør være diskuteret på en multidisciplinær konference.

Ved lokalavanceret prostatacancer

- 7. Ved lokalavanceret prostatacancer (cT3-4 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 (A)**
- 8. LHRH behandling anbefales fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling (A)**

- 9. Ved N1 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 (C)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.1.3. og 6.2.3-. (2). Anbefaling 7 er baseret på randomiserede studier (8,9) [1b]. Anbefaling 8 er baseret på randomiserede studier (6,7) [1b]. Anbefaling 9 er baseret på ikke planlagt subgruppe analyse og retrospektive analyser [4].

Patientværdier og – præferencer

Da der er flere muligheder for behandling, må disse drøftes indgående med patienten.

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.1.3. og 6.2.3-4 (2). Ved lokal avanceret prostatacancer hos patienter som er i god almentilstand og forventes at have en restlevetid på mere end 10 år anses ekstern strålebehandling kombineret med LHRH behandling fra 3 måneder før strålebehandling til i alt 3 års behandling for standard behandling, baseret på udførte fase 3 undersøgelser. Der er ikke konsensus internationalt, idet der ikke er evidens for gavn af strålebehandling ved lymfeknudepositiv sygdom, mens der er evidens for risiko for toksicitet. Strålebehandling sammen med mindst 3 års LHRH-agonist behandling kan dog gives til udvalgte patienter med få involverede lymfeknuder og i Danmark er det valgt at patienter, som er kirurgisk lymfeknudestaget og har involvering af maksimalt to, op til 2 cm store lymfeknuder, kan tilbydes strålebehandling. Eftersom der ikke anbefales lymfeknudestaging ved planlagt primær radioterapi, er denne gruppe forventeligt ikke særlig stor.

Udførelse af strålebehandling

- 10. Anvend 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 (B)**
- 11. Til pelvine lymfeknuderegioner bør dosis være ækvivalent til 50 Gy givet med 2 Gy per fraktion (C)**

Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.3-4. (2). Anbefaling 10, dosis, er baseret på store randomiserede studier mht. dosiseskalering, ved primært lav risiko og intermediær risiko sygdom (10-14) [1b], mens der kun findes retrospektive analyser vedrørende dosiseskalering og samtidig LHRH (15) [2c]. Anbefaling af teknik er baseret på kohortestudier, som viser at toxicitet kan mindskes med disse teknikker trods dosis eskalation (gennemgang EAU Prostate Cancer Guideline 2020 afsnit 6.1.3.) (2).

Rationale

I Danmark anvendes, som anbefalet af EAU (EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.1.3.) moderne strålebehandlingsteknikker, inklusiv MR baseret indtegnning, intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), og billedstyret behandling, idet bivirkninger i store serier med disse teknikker har kunnet begrænses. trods dosis eskalation (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.

Patienter skal være stadiet inddelt. Der er level 1 evidens for effekt af strålebehandling på overlevelse og død af prostatacancer 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. 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, hvis lymfeknude involvering ved nomogram udregnes til $> 7\%$ (Se retningslinjen 6.1.2 Radikal prostatektomi, anbefaling 3 vedr brug af nomogrammer).

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.

Strålebehandling med protoner og carbon-ioner

Protonbestråling er nu tilgængeligt i Danmark, mens behandling med carbon-ion ikke tilgængeligt i Danmark. Der er ikke evidens for gavn af proton- eller carbon-ion behandling i forhold til foton strålebehandling.

Transperineal brachyterapi

Højdosishastighedsbehandling (HDR) med Iridium kilde fremført i implanterede nålekatetre udføres på Onkologisk Afdeling i Aarhus som boost, kombineret med ekstern strålebehandling.

- 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).
- Højdosishastighed brachyterapi (HDR)
 - Ved \geq cT2c eller Gleason score 8-10 eller PSA > 20 ng/ml og N0, M0 og ved intermedier 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.

Adjuverende strålebehandling

12. Adjuverende strålebehandling anses ikke for standard behandling efter radikal prostatektomi (A)

Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.4.5.2 (2). Anbefaling 12 er baseret på store randomiserede studier vedrørende adjuverende strålebehandling (16-19), som alt i alt viser effekt på sygdomsfri overlevelse men ikke eller kun marginal på overall survival hos patienter med risikofaktorer efter prostatektomi.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke klinisk gavn af adjuverende behandling. Postoperativ behandling tilbydes således kun som salvage strålebehandling, som har vist samme kliniske gevinst. Dermed spares patienterne som ikke udvikler recidiv for unødigt strålebehandling.

Rationale

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.2.4. Der foreligger et stort randomiseret studie som viser at der ikke er effekt af adjuverende strålebehandling i forhold til tidlig salvage strålebehandling (19). På den baggrund er det i Danmark besluttet ikke som standard at tilbyde adjuverende strålebehandling efter prostatektomi.

Strålebehandling af prostata ved low-volume metastatisk sygdom

13. Lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med 'low volume' metastasebyrde og i livslang kastrationsbehandling. Behandlingen gives typisk som 60 Gy på 20 fraktioner (A)

Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2020, afsnit 6.4.7 og 6.4.9. (2). Anbefaling 13 er baseret på et stort studie (20)[1] med randomisering mellem medicinsk kastration alene eller kombineret med primær strålebehandling af prostata for patienter med primær low volume metastasering, som beskrevet i Chaarted studiet. Studiet viste effekt på den samlede overlevelse. I studiet anvendte man to forskellige regimer i forhold til totaldosis og fraktionering. I diskussionen af resultaterne endte man med at anbefale et strålebehandlingsregime, der anvendes til kurativ behandling af intermedier prostatacancer. Patienterne tilbydes derfor 60 Gy på 20 fraktioner.

Rationale

Lokal strålebehandling af prostata kan tilbydes til patienter med 'low volume' metastasebyrde som tillæg til livslang kastrationsbehandling, da der er moderat gevinst mht. overlevelse og bivirkningerne er begrænsede i stort randomiseret forsøg.

4. Referencer

- (1) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016 Oct 13;375(15):1415-1424.
- (2) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2020; Available at:<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- (3) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 Jul 14;365(2):107-118.
- (4) Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016 Aug;17(8):1047-1060.
- (5) Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-321.
- (6) Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun 11;360(24):2516-2527.
- (7) Bolla M, Van Tienhoven G, 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):1066-1073.
- (8) Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec 17;378(9809):2104-2111.
- (9) Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber J-E et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*, 2016. 70: 684.
- (10) Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):464-473.

- (11) Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Apr 1;79(5):1310-1317.
- (12) Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1;28(7):1106-1111.
- (13) Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Jul 15;80(4):1056-1063.
- (14) Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014 Jan;110(1):104-109.
- (15) Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1133-1139.
- (16) Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012 Dec 8;380(9858):2018-2027.
- (17) Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014 Aug;66(2):243-250.
- (18) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181(3):956-962.
- (19) Parker CC, Clarke NW, Cook AD, m.fl. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 2020;0:1–9.
- (20) Parker CC, James ND, Brawley CD, m.fl. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353–66.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet som en adaptation til kapitel 6.1.3 "Radiotherapy" og afsnit i kapitel 6.2, "Treatment by disease stages" i EAU Prostate Cancer Guidelines.

Litteratursøgning

Baseres på den litteratur der er angivet i EAU guidelines. Se bilag 1.

Litteraturgennemgang

Primært gennemgået af EAU guidelines gruppe og revurderet af DAPROCA. DAPROCA har kritisk vurderet de studier der for de enkelte anbefalinger danner evidensgrundlaget ud fra Oxford 2009. Graderingerne er foretaget af forfatterne til dette afsnit Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet. Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Der er benyttet gradering fra Oxford Centre for Evidence-based Medicine som det fremgår af centret hjemmeside: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Formulering af anbefalinger

Primært formuleret af EAU guideline gruppe og via DAPROCA tilpasset danske forhold af dansk ekspertgruppe, der er direkte involveret i behandling af danske prostatacancer patienter.

Interessentinvolvering

Udarbejdet af DAPROCA uden involvering af tredjepart.

Høring og godkendelse

Udarbejdet og godkendt af DAPROCA. Afsnittet er primært skrevet af klinisk onkolog, overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet og klinisk onkolog, overlæge, ph d Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Derefter er det sendt i høring hos hele DAPROCA gruppen og ændringer er løbende blevet diskuteret ved retningslinje møder i gruppen.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af indeværende anbefalinger vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Der foregår intensiv forskning vedrørende valg af primær behandling og vedrørende optimal brug af strålebehandling og der vil være brug for fortsat forskningsindsats.

Forfattere

På vegne af DAPROCA:

- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Michael Borre, Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Hans-Erik Wittendorff, Urolog. Overlæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Urolog. Professor, overlæge, Ph.d. Klaus Brasso, Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Radiologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge Marie Thue Pank, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Astrid Petersen. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- 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 2020. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Afventer.

Plan for audit og feedback

DAPROCA's retningslinje opdateres årligt, hvor der tages højde for regionale ændringer og ny evidens.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Dette kapitel er en adaptation til kapitel 6.1.3 "Radiotherapy" og afsnit i kapitel 6.2, "Treatment by disease stages" i EAU Guidelines.

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. Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries og er foretaget i perioden 1. marts 2019 til 18. april 2019.

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 sidehenvisning til de ønskede kapitler.

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

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