



Behandling af Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter primær kurativ behandling for kræft i prostata

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

14. november 2018 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 1. september 2019

INDEKSERING

DaProCa, PSA recidiv, salvagebehandling

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (quick guide).....	3
Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter radikal prostatektomi (RP).....	3
Behandling af Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter ekstern strålebehandling (RT).....	3
Systemisk behandling.....	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter radikal prostatektomi (RP).....	6
Behandling af Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter ekstern strålebehandling (RT).....	8
Systemisk behandling.....	10
4. Referencer	11
5. Metode	14
6. Monitoreringsplan.....	16
7. Bilag	16

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (quick guide)

Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter radikal prostatektomi (RP)

1. **Patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA) stigning fra umålelig kan behandles med salvage strålebehandling (SRT). Totaldosis af SRT bør være mindst 66 Gy. SRT bør gives tidligt (PSA < 0,5 ng/mL). I Danmark betragtes PSA på 0,2 ng/mL som indikation for at overveje SRT (Stærk)**
2. **Det anbefales at kombinere salvage strålebehandling (SRT) med 2 års konkomittant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling (A)**
3. **Patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv og favorable prognostiske faktorer: \leq pT3a, tid til PSA recidiv > 3 år, PSA fordoblingstid > 12 måneder og Gleason score \leq 7 har ikke nødvendigvis gavn af salvage strålebehandling (SRT) og kan i stedet tilbydes aktiv overvågning med PSA målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (Stærk)**

Behandling af Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter ekstern strålebehandling (RT)

4. **Højt selekterede patienter med lokaliseret prostatacancer (PC) og histologisk bekræftet lokalrecidiv kan behandles med salvage radikal prostatektomi (SRP) (Svag)**
5. **Salvage radikal prostatektomi (SRP) bør kun udføres på centre der har erfaring med proceduren (Stærk)**
6. **HIFU, cryo- og salvage brachybehandling er eksperimentelle behandlinger og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (Stærk)**

Systemisk behandling

- 7. M0 patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA)-fordoblingstid (DT) > 12 måneder bør ikke tilbydes hormonbehandling (Stærk)**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter med et Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter primær kurativ behandling. I 2017 fik ca 1000 patienter foretaget radikal prostatektomi (RP), ca 600 patienter fik strålebehandling (RT) og ca 25 patienter blev behandlet med brachyterapi med lodseeds (11). I 2016 blev ca .150 patienter behandlet med salvage strålebehandling (SRT) efter RP (12). For anbefalinger om brug af billeddiagnostik ved PSA recidiv henvises til kapitlet "Billeddiagnostik".

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål med retningslinjen er at sikre rettidig salvagebehandling, når det er indiceret, ud fra overvejelser om forventeligt udbytte i forhold til morbiditet, idet PSA recidiv efter primær kurativ behandling ikke i alle tilfælde er ensbetydende med efterfølgende udvikling af metastaser og død af prostatacancer (PC). Det afhænger af sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet, den primære behandling og af komorbiditet på tidspunktet for PSA recidivet. Der henvises til diskussion og litteratur i EAU Prostate Cancer guideline, afsnit 6.3.3 (13).

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter med et PSA recidiv efter primær kurativ behandling. PSA recidiv efter RP defineres som $PSA \geq 0,2 \mu\text{g/L}$ for patienter, som havde $PSA < 0,1 \text{ ng/mL}$ postoperativt. PSA recidiv efter primær brachybehandling med lodseeds eller ekstern strålebehandling defineres iht Radiation Therapy Oncology Group - American Society for Radiation Oncology Phoenix Consensus Conference (RTOG-ASTRO) som $PSA \text{ nadir} + 2 \mu\text{g/L}$, uafhængigt af samtidig hormonbehandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor målgruppen er urologer, uro-onkologer, nuklearmedicinere, kliniske fysiologer, radiologer, patologer samt praktiserende læger, som er involveret i behandling og opfølgning af patientgruppen.

3. Grundlag

Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter radikal prostatektomi (RP)

- 1. Patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA) stigning fra umålelig kan behandles med salvage strålebehandling (SRT). Totaldosis af SRT bør være mindst 66 Gy. SRT bør gives tidligt (PSA < 0,5 ng/mL). I Danmark betragtes PSA på 0,2 ng/mL som indikation for at overveje SRT (Stærk)**
- 2. Det anbefales at kombinere salvage strålebehandling (SRT) med 2 års konkomittant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling (A)**
- 3. Patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv og favorable prognostiske faktorer: \leq pT3a, tid til PSA recidiv > 3 år, PSA fordoblingstid > 12 måneder og Gleason score \leq 7 har ikke nødvendigvis gavn af salvage strålebehandling (SRT) og kan i stedet tilbydes aktiv overvågning med PSA målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (Stærk)**

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6.3.5.1

Anbefaling 1 om PSA-værdien ved SRT er baseret på et systematisk review (SR) (1), der inkluderer 3828 patienter samt 2 retrospektive datasæt på i alt 2318 patienter (3,4).

Anbefaling 1 om dosis er baseret på samme SR som ovenfor (1) samt et observationelt multicenter studie af 1108 patienter (2).

Anbefaling 2 er baseret på to RCT, der inkluderede i alt 1503 patienter (6,7).

Anbefaling 3 er baseret på to retrospektive opgørelser med data fra i alt 2936 patienter (8,9) og endemål metastasefri overlevelse, CSS eller OS.

Evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6.3.5.1

Anbefaling 1 om PSA værdien ved start på SRT er baseret på retrospektive data, herunder et SR. Det primære endepunkt inkluderer biokemisk PFS 5 år efter SRT for alle 3 publikationer samt metastasefri overlevelse og OS for Stish 2016. Samlet påvises en signifikant sammenhæng mellem lave PSA værdier ved start på SRT og sandsynligheden for at være uden måleligt PSA 5 år efter SRT samt for udvikling af

metastaser og/eller død pga. prostatacancer. I Danmark anbefales at SRT overvejes ved PSA på 0,2 ng/mL. Det er baseret på samme evidens og hviler på definitionen af PSA recidiv på $\geq 0,2$ ng/mL (5) samt at den danske patientpopulation, der er opereret for prostatakræft, følges i primærsektoren, hvor det er nødvendigt at have en præcis grænse for tilbagehenvielse til den opererende afdeling.

Anbefaling 1 om dosis ved SRT er baseret på et SR (1) samt en retrospektiv opgørelse af 1108 patienter med pR1 status og PSA $\leq 2,0$ ng/mL ved SRT (2). Det primære endepunkt var PSA recidivfri overlevelse (recidiv defineret som PSA $> 0,2$ ved 2 målinger eller en PSA måling på 0,4 ng/mL) og det sekundære endepunkt var metastasefri overlevelse. SRT med 66 Gy var associeret med en reduceret kumulativ incidens af PSA recidiv men ikke metastasefri overlevelse. Data fra 3828 patienter inkluderet i SR havde biokemisk PFS efter 5 år som endepunkt og anvendte doser mellem 60-72 Gy; median 65 Gy (1). I Danmark anvendes doser mellem 66 -70 Gy.

Anbefaling 2 er baseret på to RCT af niveau 1b (6,7). (6) Studiepopulationen i Shipley 2017 inkluderede 760 pt med PSA på 0,5 - 4,0. Median PSA var 0,6. Dette er høje PSA værdier set i forhold til SRT givet ved PSA $< 0,5$ ng/mL som anbefales af EAU. Efter median 13 års follow up gav kombinationen SRT + 2 års bicalutamid signifikant bedre CSS og OS end SRT alene. En posthoc subgruppe analyse viste en signifikant bedre effekt af kombinationsbehandlingen f pt med PSA $> 0,7$ ng/mL; Gleason 8 – 10 og/eller positiv resektionsrand. Studiepopulationen i Carrie 2016 inkluderede 743 pt med PSA på 0,2 – 2,0 ng/mL. Median PSA var 0,3 ng/mL. Dette er meget lig den nuværende praksis. Efter median 5 års follow up gav SRT + 6 måneders GnRH analog signifikant længere PFS end SRT alene. Der foreligger et SR af data fra de to forsøg (14). EAU har ingen anbefaling om brugen af hormonbehandling med SRT, men lægger op til at kombinationsbehandlingen primært overvejes til patienter med PSA $> 0,7$ ng/mL; Gleason 8 – 10 og/eller positiv resektionsrand. DaProCa afviger fra EAU guideline med anbefaling 2. Se yderligere information i EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6.3.5.1 (13).

Anbefaling 3: Ved de lave PSA værdier hvor SRT anbefales, er det vanskeligt at påvise lokaliseringen af det PSA producerende væv med den tilgængelige billeddiagnostik (PET, CT og MR). Udover forventet restlevetid og komorbiditet bør overvejelser om udbytte i forhold til risikoen for sygdomsudvikling derfor altid være med i overvejelserne om SRT. Anbefaling 3 er baseret på at de nævnte karakteristika medfører en lav risiko for metastaser eller død som følge af prostatacancer. Populationen i Boorjian 2011 inkluderede 2426 patienter, som havde PSA recidiv efter RP og som ikke havde fået adjuverende SRT eller hormonbehandling postoperativt. I alt 375 patienter blev behandlet med SRT og 264 patienter med hormonbehandling på tidspunktet for PSA recidiv. Median follow-up (FU) var 11,5 år fra RP. Estimeret 15 års metastasefri overlevelse og CSS efter PSA recidiv var henholdsvis 75,8% og 83,6%. I multivariat analyse fandtes højt patologisk tumorstadium, høj Gleason score i prostatektomiopræparatet og PSA-fordoblingstid (DT) < 12 måneder at være prediktive for systemisk progression og død af PC. Populationen i Fossati 2017 inkluderede 510 patienter med pT3pN0 i prostatektomiopræparatet og PSA $< 0,1$ postoperativt. Af disse fik 243 adjuverende RT og 267 blev fulgt mhp SRT, hvilket blev givet til 141 patienter ved PSA recidiv. Median FU var 94 måneder. Undersøgt med multivariat analyse var pT3b, Gleason score > 7 i prostatektomiopræparatet og tidsrum fra RP prediktive faktorer for metastasefri overlevelse, mens pT3b og Gleason score > 7 i prostatektomiopræparatet var prediktive for samlet overlevelse.

Patientværdier og – præferencer

Vurderet ud fra den kliniske erfaring med SRT i DaProCa er den enkeltes præference meget forskellig. Mange prioriterer udsigten til at kunne gøres rask som det væsentligste, også selvom der ikke stilles garantier. Årsagen til at fravælge SRT kan være bekymring for bivirkninger fra strålebehandlingen – forværring af inkontinens eller risikoen for at påvirke potensen.

Rationale

Anbefaling 1: Organisatorisk er en PSA værdi på 0,2 efter radikal prostatektomi valgt som grænse for at patienter, der følges hos egen læge, tilbagehenvises til den opererende urologiske afdeling mhp at vurdere indikationen for SRT.

Anbefaling 2: Med baggrund i den lange follow up i Shipley 2017 og den signifikante effekt på klinisk relevante endemål som CSS og OS for hele studiepopulationen har DaProCa valgt at anbefale kombinationsbehandlingen til alle pt, der skal have SRT.

Anbefaling 3: med anbefalingen om observation til denne patientgruppe tages højde for at de risici, der er forbundet med RT ikke står i forhold til det mulige udbytte ved SRT.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om SRT bør være diskuteret på en multidisciplinær konference (MDT).

Behandling af Prostata Specifik Antigen (PSA) recidiv efter ekstern strålebehandling (RT)

- 4. Højt selekterede patienter med lokaliseret prostatacancer (PC) og histologisk bekræftet lokalrecidiv kan behandles med salvage radikal prostatektomi (SRP) (Svag)**
- 5. Salvage radikal prostatektomi (SRP) bør kun udføres på centre der har erfaring med proceduren (Stærk)**
- 6. HIFU, cryo- og salvage brachybehandling er eksperimentelle behandlinger og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (Stærk)**

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6.3

Anbefaling 4 og 5 er baseret på et SR, der inkluderer i alt 40 artikler (10).

Anbefaling 6 om cryobehandling er baseret på 7 retrospektive datasæt (15-21) heraf 6 med oplysninger om outcome (1225 patienter) og 4 om morbiditet (871 patienter).

Anbefaling 6 om brachybehandling er baseret på 4 artikler, heraf 3 retrospektive datasæt (22-24) for henholdsvis 52, 37 og 31 patienter og et prospektivt fase 2 forsøg med 42 patienter (25).

Anbefaling 6 om HIFU behandling er baseret på 3 retrospektive datasæt for henholdsvis 418, 46 og 22 patienter (26-28).

Evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6.3.

Anbefaling 4 og 5 er baseret på et SR af 40 retrospektive datasæt. 21 af disse med oplysninger om outcome (1573 patienter), 26 med oplysninger om morbiditet (1096 patienter) og 27 med oplysninger om funktionelt outcome (1172 patienter). Der er stor variation i patientantal (10-401) og median FU (18-120 måneder). Efter salvage radikal prostatektomi (SRP) fandtes CSS mellem 70-83 % og OS mellem 54-89 % 10 år efter SRP.

Risikoen for morbiditet (hyppigst anastomosestriktur og rektalskade) er væsentligt større end ved primær operation pga. fibrose og påvirket opheling efter den primære strålebehandling. Der er en tilsvarende højere forekomst af urininkontinens og erektil dysfunktion. Der henvises til tabel 6.3.4 og 6.3.5 i EAU Prostatae Cancer guideline 2018, afsnit 6.3

Anbefaling 6 om cryobehandling er baseret på oplysninger om PSA recidivfri overlevelse i 5 studier og OS i et (15-20). Der er ikke konsensus om definitionen af PSA recidiv efter cryobehandling. Oplysninger om morbiditet inkluderer inkontinens, urinretention, fistler og erektil dysfunktion (15-18,21). Der henvises til Tabel 6.3.6 og 6.3.7, EAU Prostate Cancer guideline 2018.

Anbefaling 6 om brachybehandling er baseret på resultater efter High Dose Rate (HDR) og Low Dose Rate (LDR). Der er ingen konsensus om definitionen af PSA recidiv efter brachybehandling. Patientantal er små og resultater for outcome og morbiditet er meget forskellige.

Anbefaling 6 om HIFU behandling er baseret på få datasæt. Der henvises til tabel 6.3.8, EAU Prostate Cancer guideline 2018.

Patientværdier og –præferencer

Salvagebehandling efter primær strålebehandling – ekstern eller brachyterapi - er ikke praksis i Danmark. Det kliniske erfaringsgrundlag er derfor ikke tilstrækkeligt til at uddybe emnet patientværdier og præferencer.

Rationale

De terapeutiske muligheder for patienter med PSA recidiv efter primær strålebehandling er hormonbehandling eller salvagebehandling. Anbefalingen er baseret på at evidensen for salvagebehandling er af ringe kvalitet.

Bemærkninger og overvejelser

Salvagebehandling efter primær strålebehandling betragtes ikke som en standardbehandling i Danmark.

Systemisk behandling

7. M0 patienter med Prostata Specifik Antigen (PSA)-fordoblingstid (DT) > 12 måneder bør ikke tilbydes hormonbehandling (Stærk)

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 6.3.7.

Anbefaling 7 er baseret på et SR ved EAU Guidelinegruppe (5), der sammenlignede effekten af hormonbehandling ved første tegn på sygdomsrecidiv - PSA recidiv eller lokalt/regionalt recidiv - i forhold til først at påbegynde hormonbehandling, når patienterne havde udviklet metastaser. Patienterne havde alle fået primær kurativ behandling (operation eller strålebehandling) og havde evt. også gennemgået salvagebehandling, men ingen var kandidater til salvagebehandling på det tidspunkt, hvor de indgik i studierne.

Evidensgennemgang

Der blev inkluderet 27 studier - 2 randomiserede kliniske forsøg, 8 ikke-randomiserede komparative studier og 17 case serier med data fra i alt 11606 patienter. Hormonbehandlingen i de rapporterede studier var kastration, antiandrogen, østrogen eller kombinationer. Det primære endepunkt var overlevelse efter 1 år, 1-5 år og > 5 år. Samlet tyder data på at hormonbehandling kun gavner patienter med lang forventet restlevetid og høj risiko for progression, defineret som Gleason > 7 og PSA-DT ≤ 12 måneder. Der var ingen forskel på effekt af kastration i forhold til antiandrogen og i de skandinaviske lande inkl. Danmark er der tradition for at vælge antiandrogen pga. en mere favorabel bivirkningsprofil.

Patientværdier og – præferencer

For patienter der ikke vurderes at være kandidater til salvagebehandling er behandlingstilbuddet observation eller hormonbehandling. Fordelen ved hormonbehandlingen skal vejes op imod de mulige bivirkninger, i forhold til den enkeltes situation. Det er naturligt at patientens værdier og præferencer tages med i beslutningen om at starte hormonbehandling, men der er ingen viden om dette.

Rationale

Baggrunden for at være tilbageholdende med at starte hormonbehandling er den begrænsede evidens for behandlingseffekt sammen med de mulige bivirkninger.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefaling om hormonbehandling fremfor salvagebehandling kan diskuteres på MDT.

4. Referencer

- (1) Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 2012 Apr;48(6):837-844.
- (2) Pisansky TM, Agrawal S, Hamstra DA, Koontz BF, Liauw SL, Efstathiou JA, et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Dec 1;96(5):1046-1053.
- (3) Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *JCO* 2016 11/10; 2018/12;34(32):3864-3871.
- (4) Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014 Jun;65(6):1034-1043.
- (5) van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016 May;69(5):802-820.
- (6) Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 02/02; 2018/12;376(5):417-428.
- (7) Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jun;17(6):747-756.
- (8) Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011 Jun;59(6):893-899.
- (9) Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Moschini M, Morlacco A, Bossi A, et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2017 Jun;71(6):886-893.
- (10) Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011 Aug;60(2):205-210.
- (11) Dansk Prostata Cancer Database: Årsrapport 2017. 2018; Available at: http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/DaProCa_aarsrapport_2017_kommenteret_til_offentligg_oerelse.pdf. Accessed Nov 14, 2018.
- (12) Dansk Prostata Cancer Database: Årsrapport 2016. 2017; Available at: [https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_daproca_%C3%A5rsrapport-2016_final-version-\(3\).pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_daproca_%C3%A5rsrapport-2016_final-version-(3).pdf). Accessed Nov 14, 2018.

- (13) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2018; Available at: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3.
- (14) Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, Lin DW, Tran PT, Morgan TM, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018 Feb;73(2):156-165.
- (15) Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997 Mar;157(3):921-925.
- (16) Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008 Aug;180(2):559-63; discussion 563-4.
- (17) Bahn DK, Lee F, Silverman P, Bahn E, Badalament R, Kumar A, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003 Sep;2(2):111-114.
- (18) Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):760-764.
- (19) Williams AK, Martinez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):405-410.
- (20) Spiess PE, Katz AE, Chin JL, Bahn D, Cohen JK, Shinohara K, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):194-198.
- (21) Ahmad I, Kalna G, Ismail M, Birrell F, Asterling S, McCartney E, et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One* 2013 Aug 9;8(8):e69243.
- (22) Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M, 3rd, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 Jun 1;86(2):324-329.
- (23) Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Aug 1;77(5):1338-1344.
- (24) Gomez-Veiga F, Marino A, Alvarez L, Rodriguez I, Fernandez C, Pertega S, et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2012 Feb;109 Suppl 1:17-21.
- (25) Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014 Mar-Apr;13(2):111-116.
- (26) Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Usui Y, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int* 2011 Feb;107(3):378-382.

(27) Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol* 2011 Sep;18(9):646-651.

(28) Crouzet S, Blana A, Murat FJ, Pasticier G, Brown SCW, Conti GN, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017 Jun;119(6):896-904.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 2: Methods og 6.3: Management of PSA-only recurrence after treatment with curative intent (13).

Litteraturgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 1: Introduktion, 2: Methods og 6.3: Management of PSA-only recurrence after treatment with curative intent. Vi har valgt at adaptere EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3). EAU anvender en modificeret udgave af Oxford 2009 og har for nuværende ikke præsenteret Levels of Evidence for kapitel 6.3 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 har siden 2015 lagt sine retningslinjer efter EAU guideline, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger samt det meget store arbejde, der ligger i at indsamle evidens og foretage en vurdering af denne. Med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder. Der er undervejs i processen løbende blevet sparet med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet. Anbefalinger i EAU guideline graderes som stærk/svag, hvor Oxford bruger A-D og i denne retningslinje forekommer derfor et mix af begge.

Interessentinvolvering

Udarbejdelsen er foregået i DaProCa uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været diskuteret i DaProCa i september 2018. Baseret på dette er der foretaget relevante justeringer. Retningslinjen er efterfølgende godkendt af DaProCa og Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet. Anbefalingerne er gennemgået og godkendt af DaProCa

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen merudgift forbundet med anbefalingerne

Behov for yderligere forskning

Der er et stort behov for viden om PSA værdien ved påbegyndt SRT og den efterfølgende behandlingseffekt, målt på PSA, men det er også relevant at vide hvilke patienter med PSA recidiv, der selekteres til hvilken

behandling. Det forudsætter at det er muligt at få oplysninger om PSA værdier, som nationale indikatorer, hvilket ikke er muligt p.t.

Forfattere

På vegne af DaProCa:

- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Henriette Lindberg, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge Mette Moe, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Næstved Sygehus.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Professor, overlæge, ph d Klaus Brasso, Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Afdelingslæge, ph d, Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Niels Harving, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Urolog. Overlæge Helle Hvarness, Palliationsenheden, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Professor, overlæge, dr.med. Lars Jelstrup Petersen. Klinisk fysiologisk og nuklear medicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Radiolog. Overlæge, ph d, klinisk lektor Ole Graumann, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Overlæge Astrid Petersen. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Mie Kristensen. Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Epidemiolog. Ph d Søren Friis, Kræftens Bekæmpelse.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2018. 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

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for SRT. En årsag er at det ikke er muligt at indsamle data for PSA. Når det bliver muligt er det relevant med indikatoren *SRT (BWG+ZPZA2A) ved PSA $\leq 0,5$ ng/ml*. Standard > 90 %

For DaProCa Årsrapport 2019 er der stillet forslag om indikatoren *SRT (BWG+ZPZA2A) med 2 års bicalutamid (ML02BB03)*. Standard > 90 %

Plan for audit og feedback

Retningslinjen bliver opdateret årligt i DaProCa.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018 (13), afsnit

1(<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>), 2 (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2>) og 6.3 (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3)