



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

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

14. oktober 2019 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

27. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 30. september 2020

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 Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter primær strålebehandling (RT)	3
Systemisk behandling.....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter radikal prostatektomi (RP).....	5
Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter primær strålebehandling (RT)	8
Systemisk behandling.....	9
4. Referencer	11
5. Metode	14
6. Monitorering	16
7. Bilag	17

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.

1. Anbefalinger (Quick guide)

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

1. **Patienter med Prostata Specifikt 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. **For patienter med patologisk (p)N0 anbefales at kombinere salvage strålebehandling (SRT) med 2 års konkomittant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling, eller med en Luteiniserende Hormone Releasing Hormone (LHRH)-agonist i 6 måneder (A)**
3. **Ikke alle patienter med patologisk (p)N0 skal tilbydes hormonbehandling sammen med salvage strålebehandling (SRT) (Stærk)**
4. **Patienter med Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv, som har PSA-fordoblingstid (DT) > 1 år samt Gleason Score (GS) < 8, kan tilbydes opfølgning med PSA-målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (Stærk)**

Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter primær strålebehandling (RT)

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

Systemisk behandling

8. **M0 patienter med Prostata Specifikt 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 2018 fik ca. 1100 patienter foretaget radikal prostatektomi (RP), ca. 600 patienter fik kurativ strålebehandling (RT), herunder 34 patienter behandlet med brachyterapi med lodseeds og 108 patienter fik salvage strålebehandling (SRT) efter RP (1). For anbefalinger om brug af billeddiagnostik ved PSA recidiv henvises til retningslinjen "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 salvage behandling, 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). Der henvises til diskussion og litteratur i EAU Prostate Cancer Guideline, afsnit 6.3.3 (2).

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet. Målgruppen er urologer, uro-onkologer, nuklear medicinere, kliniske fysiologer, radiologer, patologer, praktiserende læger samt andre faggrupper, 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 Specifikt 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)**

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3.5.1. Anbefalingen er baseret på et systematisk review (SR) (3), der inkluderede 3828 patienter samt 2 retrospektive datasæt med i alt 2318 patienter (4,5). Anbefalingen om dosis er baseret på samme SR (3) samt et observationelt multicenter studie med 1108 patienter (6).

Evidensgennemgang

Anbefalingen om PSA værdien ved start på SRT er baseret på retrospektive data, herunder et SR. Det primære endepunkt inkluderede biokemisk progressions fri overlevelse (PFS) 5 år efter SRT for alle 3 publikationer samt metastasefri – og samlet overlevelse (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 (7) 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. Anbefalingen om dosis ved SRT er baseret på et SR (3) samt en retrospektiv opgørelse af 1108 patienter med pR1 status og PSA $\leq 2,0$ ng/mL ved SRT (6). Det primære endepunkt var PSA-recidivfri overlevelse (recidiv defineret som PSA > 0,2 ng/mL 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 med 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 (3). I Danmark anvendes doser mellem 66 -70 Gy.

- 2. For patienter med patologisk (p)N0 anbefales at kombinere salvage strålebehandling (SRT) med 2 års konkomittant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling, eller med en Luteiniserende Hormone Releasing Hormone (LHRH)-agonist i 6 måneder (A)**

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3.5.1. Anbefalingen er baseret på to randomiserede kliniske forsøg (RCT), der inkluderede i alt 1503 patienter (8,9).

Evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på to RCT af niveau 1b (8,9) [1b]. Studiepopulationen i RTOG 9601 inkluderede 760 patienter med PSA recidiv efter radikal prostatektomi for pN0-sygdom (PSA 0,5 - 4,0 ng/mL) (8). Median PSA var 0,6 ng/mL. Det er høje PSA værdier set i forhold til SRT givet ved PSA < 0,5 ng/mL, som anbefales af EAU. Efter median 13 års opfølgning (FU) gav kombinationen SRT + 2 års bicalutamid signifikant bedre cancer specifik overlevelse (CSS) og OS end SRT alene. En posthoc subgruppe analyse viste en signifikant bedre effekt af kombinationsbehandlingen for patienter med PSA > 0,7 ng/mL; Gleason 8 – 10 og/eller positiv resektionsrand. Studiepopulationen i GETUG16 inkluderede 743 patienter med PSA recidiv efter radikal prostatektomi for pN0-sygdom (PSA 0,2 – 2,0 ng/mL) (9). Median PSA var 0,3 ng/mL. Det er meget lig den nuværende praksis. Efter median 5 års FU gav SRT + 6 måneders LHRH-agonist signifikant længere PFS end SRT alene.

3. Ikke alle patienter med patologisk (p)N0 skal tilbydes hormonbehandling sammen med salvage strålebehandling (SRT) (Stærk)

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3.5.1. Anbefalingen er baseret på et SR af data fra GETUG16 og RTOG 9601 (10) samt en retrospektiv opgørelse af 525 patients, der fik SRT ved PSA ≤ 2,0 ng/mL (11).

Evidensgennemgang

Anbefalingen om at selekttere patienter til hormonbehandling (bicalutamid eller LHRH-agonist) er baseret på et SR af patientdata fra RTOG 9601 og GETUG16 (10). Det konkluderes at PSA > 0,7 ng/mL før SRT samt Gleason 8-10 og R1-margin i prostatektomipræparatet er prognostiske for hormonbehandlingens effekt på udvikling af fjernmetastaser og overlevelse. Det støttes af en retrospektiv opgørelse af 525 patienter, der fik SRT ved PSA ≤ 2,0 ng/mL (11). Kun for patienter med patologisk (p)T3b/4 og International Society of Urological Pathologists (ISUP) grade > 4 eller pT3b/4 og PSA > 0.4 ng/mL før SRT var hormonbehandling associeret med en reduktion i udvikling af metastaser.

4. Patienter med Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv, som har PSA-fordoblingstid (DT) > 1 år samt Gleason Score (GS) < 8, kan tilbydes opfølgning med PSA-målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (Stærk)

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3.5.1. Anbefalingen er baseret på et SR og meta-analyse (12), der undersøgte den prognostiske værdi af et PSA-recidiv. Grupperingen er valideret i et retrospektivt datasæt (13).

Evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på en meta-analyse, der undersøgte, om der var forskel på udvikling af metastatisk sygdom (DM), Prostata Cancer Specifik Mortalitet (PCSM) og OS for patienter, som fik PSA recidiv efter kurativ behandling i forhold til patienter, som ikke fik PSA recidiv og i givet fald hvilke kliniske og tumor-relaterede faktorer, der havde en uafhængig prognostisk betydning for de valgte endemål. Patienter med vedvarende forhøjet PSA blev ekskluderet. Median FU var 5 år. I meta-analysen indgik 77 studier. I alt 14 studier med ca. 21.000 patienter indgik i sammenligningen af PSA recidivets betydning for DM, PCSM og OS. Baseret på disse data er PSA recidiv en uafhængig prognostisk faktor for udvikling af metastaser og PCSM, men i mindre grad for OS. I alt 71 studier (29000 patienter efter RP, 11000 efter RT og 4200 efter kombinationsbehandling med RT/brachyterapi) undersøgte forskellige faktors betydning (alder, PSA før behandling, Gleason-score, tumor (T)-stadie, status af resektionsmargin, interval fra primær behandling til PSA recidiv (IBF), PSA-fordoblingstid (PSA-DT), effekten af SRT). Baseret på meta-analysen konkluderes følgende:

Patienter med PSA-recidiv efter RP, som har PSA-DT > 1 år og pGS < 8 samt patienter med PSA-recidiv efter strålebehandling (RT), som har IBF > 18 måneder og biopsi (b)GS < 8 har en signifikant lavere risiko for klinisk progression og kan klassificeres som "EAU low-risk."

Patienter med PSA-recidiv efter RP, som har PSA-DT ≤ 1 år eller pGS 8–10 samt patienter med PSA-recidiv efter RT, som har IBF ≤ 18 måneder eller bGS 8–10, gælder at de har en signifikant højere risiko for klinisk progression og kan klassificeres som "EAU high-risk."

Grupperingen er valideret i et retrospektivt datasæt på 1040 mænd, der fik foretaget RP i perioden 1992-2006 og efterfølgende udviklede PSA-recidiv (PSA ≥ 0,2 ng/mL på 2 målinger). Median FU efter PSA recidiv var 5 år. 510 patienter blev klassificeret som EAU low-risk and 530 som EAU high-risk. Fem års metastasefri- og PCS-overlevelse var signifikant højere for patienter i EAU low-risk gruppen (97.5%; 95% confidence interval (CI) 95.8–99.1% hhv. 99.7%; 95% CI 99.0–100%) sammenlignet med patienter i EAU high-risk gruppen (86.7%; 95% CI 83.4–90.1% hhv. 93.8%; 95% CI 91.4–96.3%), med $p < 0.001$ for begge. I multivariabel analyse var EAU risikogruppe prediktiv for metastasefri overlevelse (hazard ratio (HR) 3,46; $p < 0,001$) og for PCS-overlevelse (HR 5,12; $p < 0,001$).

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

Organisatorisk er en PSA-værdi på 0,2 ng/mL 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. Med baggrund i den lange FU i RTOG 9601-studiet og den signifikante effekt på klinisk relevante endemål som CSS og OS for hele studiepopulationen har DaProCa valgt at anbefale kombinationsbehandling til alle patienter, der skal have SRT. Daproca har dog valgt at medtage EAUs anbefaling (3) om at ikke alle pt med pN0 skal tilbydes hormonbehandling sammen med SRT, for at gøre opmærksom på, at

tolkningen af evidensen er kompleks. Med anbefalingen om opfølgning fremfor umiddelbar SRT til patientgruppen i anbefaling 4 tages højde for at de risici, der er forbundet med SRT, ikke nødvendigvis står i forhold til det mulige udbytte.

Bemærkninger og overvejelser

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

Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter primær strålebehandling (RT)

- 5. Højt selekterede patienter med lokaliseret prostatacancer (PC) og histologisk bekræftet lokalrecidiv kan behandles med salvage radikal prostatektomi (SRP) (Svag)**
- 6. Salvage radikal prostatektomi (SRP) bør kun udføres på centre, der har erfaring med proceduren (Stærk)**

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3. De 2 anbefalinger er baseret på et SR, der inkluderer i alt 40 artikler (14).

Evidensgennemgang

De 2 anbefalinger om salvage RP (SRP) er baseret på et SR af 40 retrospektive datasæt. Af disse har 21 oplysninger om outcome (1573 patienter), 26 oplysninger om morbiditet (1096 patienter) og 27 oplysninger om funktionelt outcome (1172 patienter). Der er stor variation i patientantal (10-401) og median FU (18-120 måneder). Efter SRP fandtes CSS mellem 70-83 % og OS mellem 54-89 % efter 10 år. 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 Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3

- 7. 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 2019, afsnit 6.3. Anbefalingen om cryobehandling er baseret på 7 retrospektive datasæt (15-21) heraf 6 med oplysninger om outcome (1225 patienter) og 4 om morbiditet (871 patienter). Anbefalingen 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). Anbefalingen om HIFU-behandling er baseret på 3 retrospektive datasæt for henholdsvis 418, 46 og 22 patienter (26-28).

Evidensgennemgang

Anbefalingen om cryobehandling er baseret på oplysninger om PSA recidivfri overlevelse i 5 studier samt OS i 1(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 2019. Anbefalingen 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. Anbefalingen om HIFU-behandling er baseret på få datasæt. Der henvises til tabel 6.3.8, EAU Prostate Cancer Guideline 2019.

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

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

Litteratur

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 6.3.7. Anbefalingen er baseret på et SR ved EAU Guidelinegruppe (7), 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 GS > 7 og PSA-DT ≤ 12 måneder. Der var ingen forskel på effekt af kastration i forhold til antiandrogen. 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) 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.
- (2) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2019; Available at: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Colicchia M, Bossi A, et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2018 Apr;73(4):512-518.
- (12) Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019 Jun;75(6):967-987.

- (13) Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol* 2019 Jun;75(6):896-900.
- (14) 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.
- (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.

(29) Daproca. Dansk Prostata Cancer Database: Årsrapport 2018. 2019; Available at: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_daproca-aarsrapport-2018-final.pdf.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, afsnit 2: Methods og 6.3: Management of PSA-only recurrence after treatment with curative intent (2).

Litteraturgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019, 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 sparrt med kvalitetskonsulent i Retningslinjesekretariatet. Anbefalinger i EAU guideline graderes som stærk/svag, hvor Oxford bruger A-D og i denne retningslinje forekommer derfor begge graderinger.

Interessentinvolvering

Udarbejdelsen er foregået i DaProCa.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været diskuteret i DaProCa i september 2019. Baseret på dette er der foretaget relevante opdateringer. 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, Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- 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.
- Radiolog. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Ole Graumann, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Helle Hvarness, Lindrende behandling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge Mette Moe, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- 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.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Afdelingslæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- 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 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

6. Monitorering

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 % (29).

Plan for audit og feedback

Retningslinjen bliver opdateret årligt i DaProCa.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2019 (2), 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)