



# Behandling af Prostata Specifikt Antigen (PSA) recidiv efter primær kurativ behandling for prostatacancer

## Version 1.5

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

12. oktober 2023 (DaProCa)

#### **Administrativ godkendelse**

13. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. oktober 2024

### **INDEKSERING**

DaProCa, PSA recidiv, salvagebehandling

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Behandling af PSA recidiv efter radikal prostatektomi (RP).....	3
Behandling af PSA recidiv efter primær RT .....	3
Systemisk behandling.....	3
2. Introduktion .....	4
3. Grundlag .....	5
Behandling af PSA recidiv efter radikal prostatektomi (RP).....	5
Behandling af PSA recidiv efter primær RT .....	8
Systemisk behandling.....	10
4. Referencer .....	11
5. Metode .....	13
6. Monitorering .....	15
7. Bilag .....	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision

<b>Retningslinjeafsnit</b>	<b>Beskrivelse af ændring</b>
Referencer	Opdateret.

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Behandling af PSA recidiv efter radikal prostatektomi (RP)

1. Patienter med PSA stigning fra umålelig kan behandles med salvage stråleterapi (SRT). Totaldosis af SRT bør være mindst 64 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 (B) Indikationen for SRT bør vurderes på MDT
2. Ved patologisk (p)N0 kan SRT kombineres med 2 års konkomitant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling, eller med en LHRH-agonist i 6 måneder (A)
3. Ved SRT i kombination med kortvarig ADT kan elektiv lymfeknudebestråling overvejes ved udvalgte patienter (A)
4. Ikke alle patienter med patologisk (p)N0 skal tilbydes hormonbehandling sammen med SRT (A)
5. Patienter med PSA recidiv, som har PSA-fordoblingstid (DT) > 1 år samt GS < 8, kan tilbydes opfølgning med PSA-målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (B)

### Behandling af PSA recidiv efter primær RT

6. SRT med brachyterapi og salvage radikal prostatektomi (SRP) er eksperimentel behandling og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (B) Skal vurderes på MDT
7. HIFU, cryo- og salvage brachybehandling er eksperimentelle behandlinger og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (B) Skal vurderes på MDT

### Systemisk behandling

8. M0 patienter med PSA- DT > 12 måneder bør ikke tilbydes hormonbehandling (B)

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter med et PSA recidiv efter primær kurativ behandling. I 2022 fik 1179 patienter foretaget RP, 615 patienter fik kurativ RT og 128 patienter fik 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 2023, afsnit 6.3 (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 iodseeds, 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, nuklearmedicinere, kliniske fysiologer, radiologer, patologer, praktiserende læger samt andre faggrupper, som er involveret i behandling og opfølgning af patientgruppen.

### 3. Grundlag

#### Behandling af PSA recidiv efter radikal prostatektomi (RP)

- 1. Patienter med PSA stigning fra umålelig kan behandles med salvage stråleterapi (SRT). Totaldosis af SRT bør være mindst 64 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 (B). Indikationen for SRT bør vurderes på MDT.**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen er baseret på et systematisk review (SR) (3)(2a), der inkluderede 3828 patienter samt 2 retrospektive datasæt med i alt 2318 patienter (4, 5) (2b,2c). Anbefalingen om dosis er baseret på et SR med 10034 patienter (6) (2a) samt et randomiseret fase III multicenter studie (RCT) med 350 patienter (6) (1b).

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 (5) (2c). 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 Freedland et al. konservative definitionen af PSA-recidiv på  $\geq 0,2$  ng/mL (7) (2c) 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. Med hensyn til udredning henvises til Daproca guideline for billeddiagnostik anbefaling 17, 18 og 19. I et RCT var spørgsmålet om øget dosis til 70Gy gav bedre biokemisk recidivfri overlevelse end standard dosis med 64Gy til prostatalejet. Studiet viste at 70Gy ikke resulterede i forbedret biokemisk recidivfri overlevelse (primære endepunkt), men gav anledning til øget gastrointestinale bivirkninger. Studiet virker sammenligneligt med danske forhold med median PSA ved randomiseringen på 0,3 ng/ml, dog uden konkomitant hormonbehandling og kun 18% havde gleason score >7. I studiet blev patienter ekskluderet hvis der var mistanke om makroskopisk sygdom ved CT eller MR (6, 8) (1b). Til gengæld viste et retrospektivt SR en forbedring i 5års biokemisk recidivfri overlevelse på 2,5% per Gy og en øgning i grad 3 GI toksicitet på 1.2% per Gy (9) (2a). I Danmark anvendes dosis mellem 64-70Gy.

- 2. Ved patologisk (p)N0 kan SRT kombineres med 2 års konkomitant og adjuverende bicalutamid 150 mg dagligt, forudgået af profylaktisk mammabestråling, eller med en LHRH-agonist i 6 måneder (A)**

### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen er baseret på to randomiserede kliniske forsøg (RCT), der inkluderede i alt 1503 patienter (8, 10) (1b).

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) (1b). 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; GS 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) (10) (1b). 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. Ved SRT i kombination med kortvarig ADT kan elektiv lymfeknudebestråling overvejes ved udvalgte patienter (A)**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til RCT fra RTOG 0534 (SUPPORT) (11) [1b], der inkluderede i alt 1792 patienter med enten vedvarende målelig PSA eller PSA recidiv efter radikal prostatektomi. Studiepopulationen havde en gennemsnitsalder på 64 år, 50% pT3, 17% Gleason >7 og hos 64% var der foretaget lymfadenektomi. Median PSA ved start på SRT 0,32 ng/mL.

Studiet viste at tillæg af elektiv lymfeknudebestråling til bestråling af prostata lejet og ADT gav en forbedret sygdomskontrol (freedom from progression). Ved median FU på 8,2 år var der ikke forskel på risiko for metastatisk sygdom eller overlevelse. Ikke planlagt subgruppe analyse viste at patienter med PSA < 0,35 ng/mL ikke havde effekt af at inkludere lymfeknuderne i strålefeltet.

Ved inklusion af lymfeknuder i strålefeltet så man flere akutte men ikke sene gastrointestinale bivirkninger og flere akutte og sene hæmatologiske bivirkninger. Ingen forskel i urologiske bivirkninger.

Prostata specifikke PET-tracere (PSMA) er ikke anvendt i studiet men kan have stor betydning for selektion af patienter.

### **4. Ikke alle patienter med patologisk (p)N0 skal tilbydes hormonbehandling sammen med SRT (A)**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen er baseret på et SR af data fra GETUG16 og RTOG 9601 (10) (1a) samt en retrospektiv opgørelse af 525 patienter, der fik SRT ved PSA ≤ 2,0 ng/mL (12) (2c).

Anbefalingen om at selekttere patienter til hormonbehandling (bicalutamid eller LHRH-agonist) er baseret på et SR af patientdata fra RTOG 9601 og GETUG16 (13) (1a). Det konkluderes at PSA > 0,7 ng/mL før SRT samt Gleason 8-10 og R1-margin i prostatektomiopræparatet 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 (12) (2c). 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.

**5. Patienter med PSA recidiv, som har PSA-fordoblingstid (DT) > 1 år samt GS < 8, kan tilbydes opfølgning med PSA-målinger i urologisk regi og evt. senere SRT (B)**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen er baseret på et SR og meta-analyse (14) (2a), der undersøgte den prognostiske værdi af et PSA-recidiv. Grupperingen er valideret i et retrospektivt datasæt (15) (2c).

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 (14) (2a). 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 (14) (1a). 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, GS, 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:

EAU low risk: 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 klassificeres som "EAU low-risk" (14) (2a).

EAU high 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, har en signifikant højere risiko for klinisk progression og klassificeres som "EAU high-risk" (14) (2a).

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) (15) (2c). 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;  $p < 0,001$ ) (15) (2c).

### 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 anbefales kombinations-behandlingen til patienter, der skal have SRT. Daproca har i 2021 valgt at beholde anbefaling 4 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 med EAU low risk i anbefaling 5 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 PSA recidiv efter primær RT

### **6. SRT med brachyterapi og salvage radikal prostatektomi (SRP) er eksperimentel behandling og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (B) Skal vurderes på MDT**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. De 2 anbefalinger er baseret på et SR, der inkluderede i alt 40 artikler (16) (2a).

De 2 anbefalinger om SRP er baseret på et SR af 40 retrospektive datasæt (16) (2a). 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) (16) (2a). 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 (16) (2a). Der henvises til tabel 6.3.9 og 6.3.10 i EAU Prostatae Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3

### Bemærkning

Der er aktuelt to nationale investigator initierede forsøg med hhv. SRT med brachyterapi og SRP ved biokemisk recidiv efter primær strålebehandling.

### **7. High intensity focused ultrasound (HIFU), cryo- og salvage brachybehandling er eksperimentelle behandlinger og bør ikke tilbydes patienter med påvist lokalrecidiv udenfor rammerne af kliniske forsøg (B) Skal vurderes på MDT**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen om cryobehandling er baseret på 7 retrospektive datasæt (17-23) (2c) 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 (24-26) (2c) for henholdsvis 52, 37 og 31 patienter og et prospektivt fase 2 forsøg med 42 patienter (27) (2b). Anbefalingen om HIFU-behandling er baseret på 3 retrospektive datasæt for henholdsvis 418, 46 og 22 patienter (28-30) (2c).

Anbefalingen om cryobehandling er baseret på oplysninger om PSA recidivfri overlevelse i 5 studier samt OS i 1 (19-23) (2c). Der er ikke konsensus om definitionen af PSA-recidiv efter cryobehandling. Oplysninger om morbiditet inkluderer inkontinens, urinretention, fistler og erektil dysfunktion (17-21) (2c). Der henvises til Tabel 6.3.11, EAU Prostate Cancer Guideline 2023. 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 6.3.12, EAU Prostate Cancer Guideline 2023.

#### Patientværdier og – præferencer

Salvagebehandling efter primær RT – 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 RT er hormonbehandling eller salvagebehandling. Anbefalingen er baseret på, at evidensen for salvagebehandling er af ringe kvalitet.

#### Bemærkninger og overvejelser

Salvagebehandling efter primær RT betragtes ikke som en standardbehandling i Danmark. Et klinisk forsøg, PROSALBRA, inkluderer patienter med histologisk verificeret lokalrecidiv efter primær ekstern RT til salvage brachybehandling (der henvises til DCCC.dk)

## Systemisk behandling

### 8. M0 patienter med PSA- DT > 12 måneder bør ikke tilbydes hormonbehandling (B)

#### Litteratur- og evidensgennemgang

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, afsnit 6.3. Anbefalingen er baseret på et SR ved EAU Guidelinegruppe (7) (1a), 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.

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 (7) (1a). 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 (7) (1a). 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. Database DPC. Dansk Prostata Cancer Database: Årsrapport 2022. [Prostata rapport 2022 version til offentliggørelse 12062023 final.pdf \(ducg.dk\)](#).
2. EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2021.
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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(6):837-44.
4. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *European urology*. 2014;65(6):1034-43.
5. 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;34(32):3864-71.
6. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Holscher T, Gut P, et al. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021;80(3):306-15.
7. Freedland SJ SM, Dorey F & Aronson WJ. . Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology*. 2003.
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;376(5):417-28.
9. King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):199-203.
10. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):747-56.
11. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1886-901.
12. 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. *European urology*. 2018;73(4):512-8.
13. 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. *European urology*. 2018;73(2):156-65.
14. 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. *European urology*. 2019;75(6):967-87.
15. 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. *European urology*. 2019;75(6):896-900.
16. 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. *European urology*. 2011;60(2):205-10.

17. 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;8(8):e69243.
18. 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. *Clinical prostate cancer*. 2003;2(2):111-4.
19. 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 international*. 2007;100(4):760-4.
20. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *The Journal of urology*. 2008;180(2):559-63; discussion 63-4.
21. 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. *The Journal of urology*. 1997;157(3):921-5.
22. 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 international*. 2010;106(2):194-8.
23. 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. *European urology*. 2011;60(3):405-10.
24. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(5):1338-44.
25. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(2):324-9.
26. 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 international*. 2012;109 Suppl 1:17-21.
27. 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;13(2):111-6.
28. 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. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2011;18(9):646-51.
29. 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 international*. 2017;119(6):896-904.
30. 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 international*. 2011;107(3):378-82.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023, 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 2023, 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](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>). Level of evidence er i guidelines graderet på baggrund af "The Oxford 2009 Levels of Evidence som anført i [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

### 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 vurdere denne. Med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder. Der er undervejs i processen løbende blevet sparret med kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet.

### Interessentinvolvering

Udarbejdelsen er foregået i DaProCa.

### Høring

Ej anført.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen har været diskuteret i DaProCa 21. september 2023. 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

Administrativ godkendelse:

13. oktober 2023

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen merudgift forbundet med anbefalingerne

### Behov for yderligere forskning

Ej anført.

### Forfattere og habilitet

På vegne af DaProCa:

- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Sygehus Lillebælt, Vejle.
- Urolog. Professor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Simon Buus, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Patolog. Overlæge Johanna Elversang. Afdeling for Patologi, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Klinisk lektor, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Urolog. Afdelingslæge Lisa Lindeborg, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Klinisk genetiker. Konstitueret uddannelsesansvarlig overlæge, Ph.d. Christina Daugaard Lyngholm, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev og Gentofte Universitetshospital.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge, Klinisk lektor, Ph.d. Torben Kjær Nielsen, Afdeling for Urinvejskirurgi, Rigshospitalet
- Urolog. Afdelingslæge Anne Buchhave Olsen, Urologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk Afdeling, Odense Universitetshospital og Urologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., dr.med., professor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Afdelingslæge, klinisk lektor, Ph.d. Peter Busch Østergren, Afdeling for Urinvejssygdomme, Herlev og Gentofte Universitetshospital.

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

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemeddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

#### Plan for opdatering

Retningslinjen bliver opdateret årligt i DaProCa.

#### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaProCa i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

#### Standarder og indikatorer

Der er et stort behov for viden om EAU risk high/low ved påbegyndt SRT. Aktuelt arbejdes der på om relevante data kan trækkes fra RKKP data og dermed blive en ny indikator i kvalitetsdatabasen.



## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline 2023 (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](http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3)) EAUs søgning er at finde via: [Search-strategies-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Prostate-Cancer-guidelines-2023.pdf \(d56bochluxqz.cloudfront.net\)](#) Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning. Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries.

## 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](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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.