



Opfølgning af prostatacancer

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

21. november 2021 (DaProCa)

Administrativ godkendelse

13. december 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2022

INDEKSERING

Opfølgning, PSA, PSA recidiv, billeddiagnostik

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer.....	3
Opfølgning under hormonbehandling med antiandrogen eller kastration for hormonsensitiv prostatacancer (HSPC).....	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	7
Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer.....	7
Opfølgning under hormonbehandling med antiandrogen eller kastration for hormonsensitiv prostatacancer (HSPC).....	9
4. Referencer	12
5. Metode	14
6. Monitorering	16
7. Bilag	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	17

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.2

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<p><u>Anbefaling 11</u>: Afsnittet om Kalk, D-vitamin og behandling af osteoporose flyttes til retningslinjen om behandling af hormonfølsom prostatacancer.</p> <p><u>Anbefaling 15</u>: Formuleringen om brug af billeddiagnostik i opfølgningen af patienter med M1-hormonfølsom sygdom, er ændret fra;</p> <p>Ved stabil asymptomatisk sygdom bør der ikke rutinemæssig foretages billeddiagnostiske undersøgelser (stærk)</p> <p>Til</p> <p>Ved M1-sygdom bør regelmæssig billeddiagnostik overvejes, hvis det har en behandlingsmæssig konsekvens (B)</p>
Litteratur- og evidensgennemgang	Referencerne er evidensgraderet iht. Oxford 2009 og anbefalingernes level of evidens er ændret fra EAU's "stærk" og "svag", hvor muligt.
Referencer	<p>Reference 12, 13, 23 er ændret</p> <p>Reference 18 samt 25 – 29 er udgået</p>
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Brug af regelmæssig billeddiagnostik til patienter med M1-hormonfølsom sygdom kan medføre en øget merudgift.
Forfattere	Forfatterlisten er opdateret.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer

1. Efter kurativ intenderet behandling skal patienterne følges rutinemæssigt med en sygdomsspecifik anamnese og test af serum prostataspecifikt antigen (PSA). Disse bør udføres tre, seks og tolv måneder efter behandlingen og derefter om muligt i form af shared care hos egen læge hver sjette måned indtil tre år og derefter årligt (B).
2. Ved mistanke om lokalt recidiv, bør der udelukkende foretages billeddiagnostiske undersøgelser, hvis disse har betydning for behandlingsplanlægning (Stærk).
3. Anvend ikke rutinemæssigt billeddiagnostiske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden tegn på biokemisk recidiv (Stærk).
4. Ved knoglesmerter eller andre symptomer på eventuel progression, bør restaging overvejes uanset PSA niveau (Stærk).
5. Efter radikal prostatektomi betragtes en stigning i PSA $> 0,2$ ng/ml som biokemisk recidiv (B)
6. Efter strålebehandling betragtes en stigning i PSA > 2 ng/ml over PSA nadir som biokemisk recidiv (D)

Opfølgning under hormonbehandling med antiandrogen eller kastration for hormonsensitiv prostatacancer (HSPC)

7. Patienterne skal evalueres med henblik på effekt (PSA) og bivirkninger tre til seks måneder efter påbegyndt endokrin behandling (B).
8. Opfølgingsstrategien skal individualiseres ud fra sygdomsstadiet, tidligere symptomer, prognostiske faktorer og den givne behandling (D).
9. Ved M0-sygdom bør patienter følges hvert halve år med som minimum sygdomsspecifik anamnese og PSA-bestemmelse (B).
10. Ved M1-sygdom bør patienter følges med tre til seks måneders mellemrum, med som minimum sygdomsspecifik anamnese samt bestemmelse af PSA, hæmoglobin, kreatinin og alkalisk fosfatase (B). Efter kastration bør testosteronniveauet kontrolleres (A)

11. Mænd i kastrationsbehandling skal rådgives om vigtigheden af gennem en sund livsstil at opretholde en sund kropsvægt samt årligt at lade sig screene for diabetes og hyperkolesterolæmi (D).
12. Mænd skal især ved M1-sygdom rådgives om de kliniske tegn på rygmarvskompression (D).
13. Hos patienter med mistænkt progression skal testosteronniveauet vurderes mhp. kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) (A).
14. Ved mistanke om sygdomsprogression (CRPC) skal opfølgningen individualiseres (D).
15. Ved M1-sygdom bør regelmæssig billeddiagnostik overvejes, hvis det har en behandlingsmæssig konsekvens (B)

2. Introduktion

Formål

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

Der er flere formål med opfølgning efter initial behandling af prostatacancer:

- Forbedring af overlevelse
- Opretholdelse af livskvalitet
- Rehabilitering/palliation, herunder forebyggelse af komplikationer
- Evaluering af behandling
- Evidensskabende forskning i bl.a. behandlingseffekt og senfølger

Der findes aktuelt kun meget sparsom evidens for, hvad der er det mest effektive efterbehandlings- og opfølgingsregime (1-4). I et dansk shared care projekt af patienter med prostatacancer i Region Midt, genfandt man en udtalt patienttilfredshed ved udslusning af egnede patienter til primærsektoren (5). Forudsætningen herfor var en individuelt baseret klar skriftlig overførselsaftale med plan for opfølgingsintervaller og detaljeret beskrivelse af årsager til umiddelbar genhenvielse til specialafdeling. Langtidsopfølgning af studiet har siden vist, at patienttilfredsheden var vedvarende og ingen patienter blev tabt i overgangen mellem sektorer (6).

Rehabilitering og palliation planlægges på basis af en individuel behovsvurdering samt løbende opfølgning af de beskrevne senfølger. Hertil kan komme ikkespecifikke behov, der ligeledes skal vurderes med henblik på en evt. indsats. Den faglige indsats bør være behovsrelateret. Den kommunale indsats indenfor rehabilitering har med de seneste kræftplaner fået stort fokus. På baggrund af det beskrevne standardopfølgingsprogram skal der for hver enkelt patient lægges et individuelt program for opfølgning efter afslutning af den initiale behandling.

- Alle patienter skal have udført en behovsvurdering i forbindelse med behandlingsforløbet, og status evt. med en fornyet vurdering ved afslutning af behandlingsforløb, i efterforløbet ved ændringer i tilstanden
- Behovsvurderingen kan efterfølges af en uddybende udredning, når det vurderes relevant. Herefter skal det besluttes, om der skal ydes en relevant indsats, som afstemmes med patientens og pårørendes forventninger

Vurderingen bør omfatte alle aspekter, såvel fysiske, psykiske, sociale og eksistentielle behov. På baggrund heraf besluttes det, hvilke indsatser der skal tilbydes patienten enten af den aktuelle instans eller af andre samarbejdspartnere. Der gennemføres derefter en forventningsafstemning, hvorunder patienten og eventuelle pårørende informeres om formål, muligheder og forventet udbytte af programmet.

Begrebet opfølgning dækker over en bred vifte af mulige indsatser, herunder opsporing af recidiv og resttumor, behovsvurdering, rehabilitering og palliation, håndtering af senfølger, støtte til egenomsorg m.v. Der henvises til "Opfølgningsprogrammet for prostatacancer" fra 2015 (7), samt Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for rehabilitering af patienter med prostatakræft fra 2021 (8), som begge findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med prostatacancer, som overvåges mht. iværksættelse af behandling; som har gennemført en kurativt intenderet behandling; som på diagnosetidspunktet har metastatisk sygdom eller som udvikler metastatisk sygdom i forløbet. Det anslås, at der årligt er ca. 4.500 nydiagnosticerede patienter, samt at prævalensen er ca. 45.000 patienter.

Beskrivelse af målgrupper for opfølgning i denne retningslinje gælder alene standard urologisk/onkologiske behandlinger. En typisk udbygget og hyppig opfølgning af patienter, der deltager i kliniske forsøg, er defineret i de respektive forsøgsprotokoller.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle (læger, sygeplejersker og terapeuter i såvel primær som sekundærsektoren i det danske sundhedsvæsen).

3. Grundlag

Opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer

1. Efter kurativ intenderet behandling skal patienterne følges rutinemæssigt med en sygdomsspecifik anamnese og test af serum prostataspecifikt antigen (PSA). Disse bør udføres tre, seks og tolv måneder efter behandlingen og derefter om muligt i form af shared care hos egen læge hver sjette måned indtil tre år og derefter årligt (B).
2. Ved mistanke om lokalt recidiv, bør der udelukkende foretages billeddiagnostiske undersøgelser, hvis disse har betydning for behandlingsplanlægning (Stærk).
3. Anvend ikke rutinemæssigt billeddiagnostiske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden tegn på biokemisk recidiv (Stærk).
4. Ved knoglesmerter eller andre symptomer på eventuel progression, bør restaging overvejes uanset PSA niveau (Stærk).
5. Efter radikal prostatektomi betragtes en stigning i PSA > 0,2 ng/ml som biokemisk recidiv (B)
6. Efter strålebehandling betragtes en stigning i PSA > 2 ng/ml over PSA nadir som biokemisk recidiv (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2021 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2021, kapitel 7 Follow-up (9).

Opfølgning - hyppighed og varighed

Biokemisk recidiv efter kurativ behandling for lokaliseret sygdom forudgår typisk radiologisk og klinisk sygdomsrecidiv (10, 11) [2c, 2b]. Med baggrund i dette bør patienterne følges tæt under den første efterbehandlingstid. Opfølgningen bør udover måling af PSA også indeholde en afklaring af behov for rehabilitering. Den optimale varighed for opfølgning kendes ikke, men i opfølgningsprogrammet fra Sundhedsstyrelsen anbefales et forløb på 10 år. Patienter med lavt differentierede og lokalt fremskredne tumorer eller med positive marginer kan overvejes fulgt tættere.

Opfølgning - prostata-specifikt antigen (PSA)

Anbefalingen er bl.a. baseret på et systematisk review af retrospektive data med en meta-analyse, der undersøgte, om der var forskel på udvikling af metastatisk sygdom (DM), Prostata Cancer Specifik Mortalitet

(PCSM) og samlet overlevelse (OS) for patienter, som fik PSA recidiv efter kurativ behandling i forhold til patienter, som ikke fik PSA recidiv. Baseret på disse data er PSA recidiv en uafhængig prognostisk faktor for udvikling af metastaser og PCSM og i mindre grad for OS (12) [2a]. En enkelt forhøjet PSA test bør bekræftes, inden der påbegyndes behandling

Definition af PSA recidiv

PSA niveauet for definitivt behandlingssvigt efter hhv radikal prostatektomi (RP) og strålebehandling (RT) er forskelligt. Sygdomsrecidiv efter RP defineres sædvanligvis ved to på hinanden følgende PSA målinger $\geq 0,2$ ng/ml (13) [2c]. Ved PSA stigning på 2 ng/ml over behandlingsnadir efter RT er der i henhold til RTOG-ASTRO-konsensus definatorisk sygdomsrecidiv (14) [5], hvilket gælder, uanset om strålebehandlingen gives med og uden konkomitant endokrin terapi.

PSA efter radikal prostatektomi (RP)

PSA forventes at være umåleligt inden for seks uger efter vellykket RP (15). Vedvarende postoperativt forhøjet PSA antages at skyldes enten resttumor eller metastatisk sygdom. Et hurtigt stigende PSA niveau antyder fjernmetastaser, mens et senere og langsomt stigende niveau mere sandsynligvis skyldes lokalt recidiv (16).

PSA efter strålebehandling (RT)

Efter monoterapeutisk RT falder PSA niveauet langsomt sammenlignet med faldet efter RP. Ved RT i kombination med medicinsk kastration ses ofte et hurtigt PSA fald, hvor PSA kan blive umåleligt. Et PSA nadir $<0,5$ ng/ml er forbundet med et gunstigt resultat efter RT (17), omend den optimale værdi er kontroversiel. Ved lokalt recidiv er PSA fordoblingstiden typisk betydelig længere (13 måneder) sammenlignet med ved fjernmetastaser (3 måneder) (18)).

Opfølgning - billeddiagnostik

Billeddiagnostiske modaliteter har ingen plads i rutinemæssig opfølgning efter behandling af lokaliseret prostatacancer (der henvises til retningslinjen "Billeddiagnostik"), ligesom bioptering af prostatalejet, den urethrovesikale anastomose eller af en bestrålet prostata kun er indiceret, hvis et lokalt recidiv har behandlingskonsekvens (der henvises til retningslinjen "Behandling ved PSA recidiv").

Patientværdier og – præferencer

Opfølgningsprogrammerne er ud over de overordnede anbefalinger baseret på løbende behovsvurdering/afstemning med patient og pårørende. Der er aktuelt ikke god evidens for optimal opfølgning, hvorfor denne bør søges klarlagt.

Rationale

Sygdoms- og behandlingsopfølgningen er tilrettelagt for de forskellige sygdomsstadier og inkluderer løbende behovsvurderinger/afstemninger med patient og pårørende samt individuel differentiering. Unødvendigt fremmøde og undersøgelser søges undgået og der er i opfølgningsprogrammet lagt vægt på medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre.

Bemærkninger og overvejelser

I opfølgning af kræftsygdomme er der generelt behov for en medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre. Der vil i den forbindelse være behov for at styrke primærsektoren og sikre ensartede kompetencer og tilbud i hele landet.

Opfølgning under hormonbehandling med antiandrogen eller kastration for hormonsensitiv prostatacancer (HSPC)

7. **Patienterne skal evalueres med henblik på effekt (PSA) og bivirkninger tre til seks måneder efter påbegyndt endokrin behandling (B).**
8. **Opfølgingsstrategien skal individualiseres ud fra sygdomsstadiet, tidligere symptomer, prognostiske faktorer og den givne behandling (D).**
9. **Ved M0-sygdom bør patienter følges hvert halve år med som minimum sygdomsspecifik anamnese og PSA-bestemmelse (B).**
10. **Ved M1-sygdom bør patienter følges med tre til seks måneders mellemrum, med som minimum sygdomsspecifik anamnese samt bestemmelse af PSA, hæmoglobin, kreatinin og alkalisk fosfatase (B). Efter kastration bør testosteronniveauet kontrolleres (A)**
11. **Mænd i kastrationsbehandling skal rådgives om vigtigheden af gennem en sund livsstil at opretholde en sund kropsvægt samt årligt at lade sig screene for diabetes og hyperkolesterolæmi (D).**
12. **Mænd skal især ved M1-sygdom rådgives om de kliniske tegn på rygmarvskompression (D).**
13. **Hos patienter med mistænkt progression skal testosteronniveauet vurderes mhp. kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) (A).**
14. **Ved mistanke om sygdomsprogression (CRPC) skal opfølgningen individualiseres (D).**
15. **Ved M1-sygdom bør regelmæssig billeddiagnostik overvejes, hvis det har en behandlingsmæssig konsekvens (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturlisten i EAU Prostate Cancer Guidelines - 2021 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i EAU Prostate Cancer Guideline 2021, kapitel 7 Follow-up (9).

Opfølgning ved HSPC bør individualiseres, da biokemisk progression kan være forbundet med hurtig radiologisk og symptomatisk progression. Den individuelle opfølgning ved HSPC beskrives i retningslinjen 6.4 og ved kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) beskrives i retningslinjen 6.5. Hovedmålene med opfølgning ved HSPC er at sikre behandlings-compliance, overvåge behandlingsrespons og bivirkninger, samt at sikre individualiseret behandlingsskift ved udvikling af CRPC. Af ressourcemæssige årsager bør supplerende undersøgelser begrænses til, hvor disse har klinisk konsekvens.

Klinisk opfølgning

Den regelmæssige kliniske opfølgning kan ikke erstattes af hverken laboratorieundersøgelser eller billeddiagnostiske undersøgelser. Ved metastatisk sygdom er det vigtigt at rådgive patienter om tidlige tegn på rygmarvskompression, risiko for knoglebrud samt komplikationer ved obstruktion af øvre og nedre urinveje.

Biokemisk opfølgning

PSA er en nøglemarkør i opfølgningen af behandlingsrespons samt prognose ved HSPC (19) [2b]. PSA-niveauet stiger ofte forud for kliniske symptomer, men klinisk progression i form af typisk knoglesmerter ved stabilt PSA er rapporteret. Testosteronkoncentrationen skal måles hos mænd i kastrationsbehandling mhp at sikre at testosteron er supprimeret (kastrationsniveau < 50 ng/dl eller < 1.7 nM/L). I flere tilfælde opnås ikke kastrationsniveau og hos op mod hver fjerde patient i langtidsbehandling ses midlertidige testosteronstigninger > 50 ng/dl eller > 1.7 nM/L (20) [1b]. Suboptimale testosteron værdier bør bekræftes med masse spectrometri eller immunoassay, inden skift til en anden agonist/antagonist eller orkektomi overvejes. Ved stigende PSA og/eller klinisk progression skal testosteronniveauet måles for at afklare evt. udvikling af CRPC. Et stigende kreatin-niveau kan være forbundet med bilateral ureteral obstruktion eller urinretention. Hæmoglobinfald er en kendt bivirkning til kastrationsbehandling og har udover betydelig træthed (fatigue) vist sig forbundet med kortere progressionsfri- og overordnede overlevelse (21) [2b]. Leverfunktionen bør monitoreres under antiandrogenbehandling pga. risiko for toksicitet. Alkalisk fosfatase kan stige sekundært til progression af knoglemetastaser samt androgen-induceret osteoporose (22) [5].

Billeddiagnostisk opfølgning

Anbefalingen om at overveje regelmæssig billeddiagnostik ved M1-sygdom, også uden PSA-progression, når det har en behandlingsmæssig konsekvens, er baseret på en retrospektiv post-hoc analyse (23: Bryce et al 2020) [2b] af 559 pt i CHARTED forsøget (Sweeney 2015, der henvises til gennemgang i retningslinjen 6.4: Behandling ved HSPC). Patienterne blev opdelt efter PSA niveauet ved progression (mindre eller større end 2,0 ng/mL) og efter typen af progression: 1) PSA-progression forud for progression radiologisk og/eller klinisk; 2) PSA-progression samtidigt med progression radiologisk og/eller klinisk; 3) PSA-progression alene, uden progression radiologisk og/eller klinisk eller 4) Radiologisk eller klinisk progression, uden PSA-progression. Cirka 12% havde radiologisk og/eller klinisk progression med PSA < 2,0 (tabel 1) og ialt 25% af pt i analysen havde progression radiologisk og/eller klinisk, uden PSA-progression (tabel 2). De havde en dårligere prognose (figur 1). Den demografiske information på diagnosetidspunktet kunne ikke prediktere typen af progression (tabel 3)

Opfølgning af metaboliske komplikationer

Kastrationsbehandling medfører risiko for en lang række komplikationer. Blandt de alvorligste hører metabolisk syndrom, kardiovaskulære sygdomme og knogletab. Under kastrationsbehandling bør alle patienterne ved behandlingsstart og herefter regelmæssigt screenes for diabetes med kontrol af fastende blod-glucose, HbA1c samt blodlipidniveau. Mænd med nedsat glukosetolerance og/eller diabetes bør henvises til en endokrin konsultation, ligesom en kardiologisk konsultation inden kastration bør overvejes hos mænd med anamnestic hjerte-karsygdom. D-vitamin og calcium bør følges under behandling med kastration (23) [5]. og der bør screenes for osteoporose ved behandlingsstart og under kastrationsbehandlingen mhp at starte relevant behandling ved behov

Patienter i kastrationsbehandling bør rådgives om livsstilændringer (kost, motion og rygestop) og om opmærksomhed på mentale og kognitive ændringer samt behandles for eksisterende diabetes, hyperlipidæmi og hypertension (21, 24) [1b, 2b]. Hos patienter med forhøjet risiko for udvikling af kardiovaskulære komplikationer bør kastrationen om muligt overvejet udsat.

Efter påbegyndt kastration anbefales patienter med behandlingsrespons og acceptable bivirkninger som udgangspunkt fulgt med tre til seks måneders intervaller. Den enkelte patient bør tilrådes til at reagere på nyttilkomne symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Opfølgningsprogrammerne er ud over de overordnede anbefalinger baseret på løbende behovsvurdering/afstemning med patient og pårørende. Der er aktuelt ikke god evidens for optimal opfølgning, hvorfor denne bør søges klarlagt.

Rationale

Sygdoms- og behandlingsopfølgningen er tilrettelagt for de forskellige sygdomsstadier og inkluderer løbene behovsvurderinger/afstemninger med patient og pårørende samt individuel differentiering. Unødvendigt fremmøde og undersøgelser søges undgået og der er i opfølgningsprogrammet lagt vægt på medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre.

Bemærkninger og overvejelser

I opfølgning af kræftsygdomme er der generelt behov for en medinddragelse af det nære sundhedsvæsen inkl. de praktiserende læger og kommunale rehabiliteringscentre. Der vil i den forbindelse være behov for at styrke primærsektoren og sikre ensartede kompetencer og tilbud i hele landet. Anbefaling 15 vil derudover kunne medføre flere billeddiagnostiske undersøgelser.

4. Referencer

1. Johansson B, Berglund G, Hoffman K, Glimelius B, Sjoden PO. The role of the general practitioner in cancer care and the effect of an extended information routine. *Scandinavian journal of primary health care*. 2000;18(3):143-8.
2. Johansson B, Holmberg L, Berglund G, Brandberg Y, Hellbom M, Persson C, et al. Reduced utilisation of specialist care among elderly cancer patients: a randomised study of a primary healthcare intervention. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(17):2161-8.
3. Nielsen JD, Palshof T, Mainz J, Jensen AB, Olesen F. Randomised controlled trial of a shared care programme for newly referred cancer patients: bridging the gap between general practice and hospital. *Quality & safety in health care*. 2003;12(4):263-72.
4. Weller D, McGorm K. GP versus hospital follow up for cancer patients. Is the choice based on evidence? *Australian Family Physician*. 1999;28(4):356-9.
5. Lund L, Jonler M, Graversen PH, Borre M, Bro F. Shared care is a model for patients with stable prostate cancer. *Danish medical journal*. 2013;60(8):A4691.
6. Lund AS, Lund L, Jonler M, Graversen P, Bro F, Borre M. Shared care in prostate cancer: a three-year follow-up. *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(5):346-51.
7. Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for prostatacancer. 2015.
8. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med prostatakræft. 2016.
9. EAU. Prostate Cancer Guidelines 2021 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
10. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *The Journal of urology*. 2005;173(3):797-802.
11. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3973-8.
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;75(6):967-87.
13. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology*. 2003;61(2):365-9.
14. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(4):965-74.
15. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1076-83.
16. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994;43(5):649-59.
17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(4):1140-50.

18. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *The Journal of urology*. 1995;154(4):1412-7.
19. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3984-90.
20. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventos CX, Catalan R, Reventos J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*. 2009;103(3):332-5; discussion 5.
21. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*. 2006;107(3):489-96.
22. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):101-7.
23. Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urologic oncology*. 2003;21(5):380-3.
24. Bryce AH, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DM, Garcia JA, et al. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHARTED Trial. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):717-24.
25. Eau. EAU Handbook for Guidelines Development. 2017.

5. Metode

Retningslinjen er adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2021 (9). Da man i 2015 i Sundhedsstyrelsesregi har udarbejdet et nationalt opfølgingsprogram for patienter med prostatacancer (7), er litteraturen i forbindelse med shared-care baseret varetagelse af dele af opfølgningen i primærsektoren udvidet i forhold til bl.a. danske erfaringer på området.

Litteratursøgning

EAUs litteratursøgning (EAU Prostate Cancer Guidelines – 2021 (9)) har ligget til grund for anbefalingerne. Der er foretaget en supplerende og opdaterende søgning på PUBMED [*shared care, prostate cancer*].

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen (10-24) er ligesom anbefalingernes styrkeangivelse adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2021 (9). Anbefalingerne er graderet på baggrund af "The Oxford 2009 Levels of Evidens" som anført i http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf, dog er anbefaling 2), 3) og 4) om billeddiagnostik foreløbigt graderet efter EAU sv t graderingen i retningslinjen "Billeddiagnostik". EAU anvender en modificeret version af GRADE og Oxford 2009 som metode til gradering af litteratur og anbefalinger, og de 3 anbefalinger er præsenteret med (strong) eller (weak). For yderligere information om basis for at gradere (strong) eller (weak) henvises der til EAU's EAU Handbook for Guidelines Development fra 2017 (25).

Formulering af anbefalinger

Anbefalingens formulering er primært adapteret fra EAU Prostate Cancer Guidelines – 2021 (9). Formuleringen har været forelagt medlemmerne i DAPROCA og afslutningsvist endeligt godkendt i plenum. Herudover henvises til Sundhedsstyrelsens "Opfølgingsprogram for prostatacancer" fra 2015 (7).

Interessentinvolvering

Der har ikke i denne version af retningslinjen været involvering af patienter.

Høring og godkendelse

DAPROCA's medlemmer har foretaget review og kommenteret retningslinjen, hvorefter den i plenum er gennemgået med henblik på endelig godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje forventes ikke at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Retningslinjerne for opfølgning bør så vidt muligt være evidensbaserede. Specielt anbefalinger i forhold til hyppighed af fremmøder og billeddiagnostiske undersøgelser samt shared care med inddragelse af primærsektoren bygger på henholdsvis tradition og intentioner. Der er derfor på mange områder behov for mere forskning og systematisk erfaringsopsamling inden for opfølgning. Kun derved kan kvaliteten i indsatserne fastholdes og forøges fremover.

Forfattere og habilitet

På vegne af DaProCa 2021

- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Epidemiolog. Faglig leder, professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Urolog. Afdelingslæge Anja Morrath Laursen, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. 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

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Det har frem til 2020 været vanskeligt at monitorere retningslinjen, da der ikke har været adgang til den nationale kvalitetsdatabases laboratoriedata – særligt PSA er nøglevariablen. Fra 2020 har dette været muligt i 4 af 5 regioner (Region Midt er undtagelsen) og det muliggør fremadrettet monitorering. Der er også en forventning om at "patient reported outcome" (PRO) kommer til at udgøre en vigtig informationskilde.

Plan for audit og feedback

Den udtalte og til stadighed strammere persondatalovgivning gør (PRO) til en afgørende vigtig fremtidig datakilde til opsamling af opfølgingsdata. PRO bør geninkorporeres i den kliniske kvalitetsdatabase for prostatacancer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2021-EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SOIG-Prostate-Cancer-Guidelines-Search-Strategy-general.pdf>.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for 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/>

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