

5

10

# Module

## Lokaal recidief

### voor de richtlijn Prostaatacarcinoom

15

#### **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

20

#### **IN SAMENWERKING MET**

Prostaatkankerstichting

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

25

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

30

#### **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

#### **FINANCIERING**

De ontwikkeling van de richtlijnmodule werd gefinancierd uit de Stichting

35

Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

## Colofon

MODULE LOKAAL RECIDIEF VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM  
©2023

5 Nederlandse Vereniging voor Urologie  
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT  
030 282 32 18  
nvu@xs4all.nl  
www.nvu.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep.....	4
5	Verantwoording.....	5
	Module Lokaal Recidief.....	14
	Bijlagen bij module Lokaal recidief .....	19

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- 5 • Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Dr. M. Tascilar, internist-oncoloog, werkzaam in Isala, NIV
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ
- 10 • Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Prof. Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- 15 • Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- 20 • C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG

25

### *Met ondersteuning van:*

- Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 30 • Dr. M. van Son, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Verantwoording

### Methodologie richtlijnontwikkeling

#### *Geldigheid en onderhoud*

5 Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

10

#### **Autorisatie en geldigheid**

Autorisatiedatum: (datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Urologie

15

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

20

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

Prostaatankerstichting

(Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)

25

Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Urologie

#### *Algemene gegevens*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiënten participatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

35

#### **Belangenverklaringen**

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

45

Wergroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca, Bayer,	geen	Geen actie.

		Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald		In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - ddel nemen aan het bestuur  Bestuurlid en Past-President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS)  Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine  Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO)  Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow  Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China  Allemaal vrijwillig	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie  Expertise op gebied van Onco-Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAVN Board member (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patienten over hormonale behandeling bij prostaatcancer	Geen.	Geen actie.
Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op de prostaat MRI.

			beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan werkgever Erasmus MC)	
Van der Giessen	Lid Kwaliteits Groep Prostaatkanker Stichting (vrijwilliger) Lid Overleggroep NWO (Erasmus- vrijwilliger)	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatkarcinoom, gefinancierd door Bayer.	ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatkarcinoom. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.
Van Oort	Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen	Geen.	adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer  gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer  Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi.  Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca.	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid BOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatcancerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwiteit van Zorg bij Prostaatcancerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiantenonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA-1007 woren vergeleken qua diagnostische waarbij bij patiënten met biochemische recidief prostaatcarcinoom, gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA-1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatcancer werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle	Geen actie???



		Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	firma's studies hebt lopen.	
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven  docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam  eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS  onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group oncoseksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Urology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP)  Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius  Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE)  Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU  Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaakanker (DICA)  Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ  Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU)  Associate Editor Frontiers in Oncology	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care  Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics  Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer  Consultancy: Patient+  Lectures: Bayer, Janssen	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

## **Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

5

## **Implementatie**

In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

10

## **Werkwijze**

15 *AGREE*

Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

20

### *Knelpuntenanalyse*

25 Uit de inventarisatie van de knelpunten door werkgroep/commissie Prostaatcarcinoom van de NVU (2017) bleek dat er een noodzaak was voor (revisie) van deze richtlijnmodule.

### *Uitgangsvraag en uitkomstmaten*

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

30

35

### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijnen-database, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

40

45

### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration:

5

- AMSTAR – voor systematische reviews.

### *Samenvatten van de literatuur*

10

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

15

### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

20

**GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).**

25

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"><li>• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>• het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"><li>• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>• het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"><li>• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>• er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"><li>• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li><li>• de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li></ul>

### *Formuleren van de conclusies*

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall

30

35

conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.

#### *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

5 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen  
10 onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje *Overwegingen*.

#### *Formuleren van aanbevelingen*

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging  
15 van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-  
20 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

#### *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van  
25 zorg: alle aspecten die een randvoorwaarde zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn  
30 opgenomen in de implementatietabel.

#### *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of  
35 (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage Kennislacunes. Deze bijlage is te vinden onder de aanverwante producten.

#### 40 *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve  
45 module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via [secretariaat@kennisinstituut.nl](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl)

## Literatuur

- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html). 2012.
- 10 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html). 2013.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- 15 Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

## Module Lokaal Recidief

Submodule Behandeling Lokaal recidief na na primaire radiotherapie of na prostatectomie.

### 5 Inleiding

Het lokaal recidief van een prostaatacarcinoom na de primaire behandeling, zowel radiotherapie en prostatectomie, is in beide gevallen niet standaard.

In de dagelijkse praktijk is de aanpak divers. Zowel de diagnostiek, behandelkeuze en timing van de behandeling verschillen.

10 Bij het lokaal recidief prostaatacarcinoom na primaire radiotherapie zijn meerdere focale behandelopties beschikbaar zoals salvage radicale prostatectomie, stereotactische radiotherapie, brachytherapie, cryotherapie, HIFU en laserablatie. De inzet van deze salvagebehandelingen is op dit moment afhankelijk van de beschikbaarheid in het behandelcentrum. Er zijn geen duidelijke richtlijnen of, wanneer en welke optie ingezet kan worden.

15 Bij het lokaal (danwel biochemisch recidief) na prostatectomie zijn de richtlijnen duidelijker. De inzet van salvage radiotherapie bij een stijgend PSA is vrijwel standaard en heeft de plaats van directe postoperatieve radiotherapie ingenomen. Ook hier zijn nog vragen: wat is de plaats de PSMA-PETscan in de diagnostische fase, heeft het toevoegen van een bekkenveld nut en is het toevoegen van ADT zinvol.

### 20 Uitgangsvraag (NL)

Wat is de plaats van salvage lokale therapie na radiotherapie of salvage radiotherapie na radicale prostatectomie bij prostaatkankerpatiënten met lokaal (biochemisch) recidief?

25

### Clinical question (ENG)

What is the role of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

### 30 Search and select

To answer the clinical question, a systematic literature analysis was carried out to answer the following research question:

What are the effects of the different types of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

35

P: patients  
1) Patients with local prostate carcinoma who have received radiotherapy with curative intent and who now have local (biochemical) recurrence

40

2) Patients with local prostate carcinoma who have had a radical prostatectomy and now have local (biochemical) recurrence in the prostate bed region

I: intervention  
1) salvage local therapy of the prostate: radical prostatectomy, Hifu, brachy, cryo, laser, stereotactic radiotherapy

45

2) Salvage radiotherapy of the prostate bed or pelvis

C: control  
Watchful waiting, delayed hormonal therapy (systemic therapy)

O: outcome measure  
Metastasis Free Survival, PSA Free Survival, Overall Survival, HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence

50

### Relevant outcome measures

5 The working group considered overall survival, PSA-free survival and metastasis free survival to be crucial outcome measures for decision-making and HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence as important outcome measures for decision-making.

The working group defined the crucial and important outcome measures as follows (in analogy with Sathianathen 2020):

- 10 Overall survival: Time from randomisation to death from any cause, measured after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, objective outcome).
- 15 Progression-free survival : Time from randomization until clinical, biochemical, or radiographic progression after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, subjective outcome). Biochemical and radiographic progression were defined using the criteria specified by the Prostate Cancer Working Group 2. Clinical progression was defined as clinical deterioration due to cancer.
- 20 Quality of life: Overall quality of life at 12 months, or at the time reported in the study; measured with validated instruments, such as the 12-item Short Form (SF-12), 36-item Short Form (SF-36), European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30 ), the EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module [QLQ-PR25]) or the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Scales (FACT-P); higher values indicate a better quality of life (continuous outcome measure, subjective).
- 25

30 The working group did not define the outcome metastasis free survival, measures toxicity reporting and secondary biochemical recurrence a priori, but used the definitions used in the studies.

### *GRADE*

35 GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and crucial outcome measures.

### Search and select (Methods)

40 On 10 May 2021, the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched with relevant search terms from 2013 onwards for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about salvage therapy compared to watchful waiting or delay of systemic therapy in patients with local (biochemical) recurrence after local curative treatment of prostate cancer by either radiotherapy or surgery. The literature search yielded 371 unique hits. The search justification is displayed under the tab "Verantwoording". When several publications described the same study, the most recent publication was selected for inclusion. Studies were further selected on the basis of the following selection criteria: patients are adults with local (biochemical) recurrence after curative treatment by prostatectomy or radiotherapy, the intervention is salvage local treatment, and there is a control group for which the treatment consists of watchful waiting or delaying start of systemic therapy.

45

50

## Results

Initially 63 studies were selected based on title and abstract. After consulting the full text, no studies were found that answered the search question.

### 5 **Summary of literature**

No studies were found that answered the search question.

### **Ongoing research – not known**

### 10 **Conclusions**

No conclusions can be formulated since no studies were found that answered the search question.

### 15 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Bij het lokale recidief na primaire radiotherapie:

Er zijn geen studies die lokale behandeling bij een lokaal recidief vergelijken met afwachten of verlaat starten met systemische therapie.

20 Er zijn wel series die mogelijk een voordeel laten zien van een lokale behandeling bij een kleine groep patiënten bij beperkte ziektelast. (REF) Naar analogie van behandelingen oligometastasering/progressie lijkt radicale lokale behandeling van die locaties bij een beperkt groep mensen toch een voordeel op te leveren. Waarbij d patiënten groepen met primaire gunstige tumorkenmerken, een lagere PSA en een langere interval tot het recidief

25 een betere PSA – controle hebben en een langere uitstel van systeemtherapie.

Er zijn geen aanbevelingen te doen over welke behandeloptie de voorkeur heeft. Een overzichtsartikel (ref)van suggereert dat de toxiciteit van de radiotherapeutische salvageopties minder is dan de overige opties.

Het is wenselijk om een eventuele salvage behandeling in studieverband uit te voeren.

30 Bij het lokale recidief na een radicale prostatectomie:

Door de vraagstelling opzet van de PICO, controlegroep afwachten, zijn ook hier geen geschikte studies geselecteerd. De salvage radiotherapie na radicale prostatectomie heeft de direct postoperatieve radiotherapie vrijwel vervangen waardoor er geen nieuwe literatuur met deze specifieke vraagstelling te verwachten is. De meerwaarde van postoperatieve radiotherapie m.b.t. overall survival en recurrence is eerder aangetoond in de SWOG 8794 en EORTC 22911.

35 De recente publicaties van de RADICALS, RAVES en GETUG-AFU studies (Kneebone, 2020; Parker, 2020; Sargos, 2020; Vale, 2020) en de ARTISTIC meta-analyse laten zien dat salvage radiotherapie ten opzichte van adjuvante radiotherapie vergelijkbare oncologische uitkomsten laat zien met uiteindelijk minder toxiciteit. De timing van de behandeling is verschillend inde verschillende studies waarbij start bij een PSA van 0,2 ug/l als niet te vroeg en niet te laat wordt gezien. Er zijn aanwijzingen dat eerder starten een betere uitkomst laat zien. Het starten van salvage radiotherapie met bijbehorende toxiciteit moet worden afgewogen tegen het verwachte voordeel van de behandeling bij de individuele patiënt. De meeste winst is te verwachten bij patiënten met een snelle verdubbelingstijd. De EAU BCR-definities zijn extern gevalideerd en kunnen een hulpmiddel zijn voor geïndividualiseerde behandelingsbeslissingen. Ondanks de indicatie voor Salvage radiotherapie is een afwachterende strategie een optie voor de EAU BCR 'Low-Risk' (Tilki, 2019; Van den Broeck, 2019).

40

45



De vragen of het toevoegen van een bekkenveld aan het bestralingsveld en het gebruik van ADT in de salvage setting is op dit moment nog niet te beantwoorden. De waarde van de PSMA-PET is op basis van deze studies niet te beantwoorden. De lopende Perytonstudie (ref) waarin gerandomiseerd wordt tussen 2 verschillende bestralingschema's na standaard PSMA PET, kan hier mogelijk duidelijkheid over verschaffen in de toekomst.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als er lokale salvage manieren overwogen worden bij een lokaal recidief na radiotherapie, dienen patiënten te worden geïnformeerd dat het niet duidelijk is wat de voordelen van deze interventie zullen zijn. Er dient een afweging gemaakt te worden met de bijwerkingen van de behandeling.

#### Kosten (middelenbeslag)

Het is op dit moment niet mogelijk om hier een betrouwbare uitspraak over te doen, omdat het niet duidelijk is welke effecten salvage therapie heeft bij een lokaal recidief na radiotherapie.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In meerdere ziekenhuizen in Nederland wordt salvage therapie na primaire radiotherapie (radiotherapie, brachytherapie en cryotherapie) uitgevoerd. Niet alle salvage therapieën worden vergoed door de zorgverzekeraar. Dit blijft een behandeling die op uitzondering wordt gedaan. et de beschikbaarheid van de MRI-versneller het makkelijker mogelijk om ook salvage therapie veilig aan te bieden.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is op dit moment geen bewijs voor een voordeel van salvage behandeling bij een lokaal recidief na primaire radiotherapie. Salvage behandelingen zijn mogelijk voor een bepaalde groep patiënten van voordeel. Het is niet duidelijk of de effecten opwegen tegen de toxiciteit van de behandeling. Verder onderzoek is nodig.

Salvage radiotherapie van het prostaatbed bij een biochemisch recidief na prostatectomie (PSA >0,2 ug/l) heeft de postoperatieve radiotherapie vervangen. De aanbeveling is om de behandeling aan te bieden bij een PSA vanaf 0,2 ug/l en bij voorkeur zo vroeg mogelijk. De rol van de PSMA en bekkenveld zijn onderwerp van studie.

Overweeg salvage behandelingen bij individuele, goed geïnformeerde patiënten met lokaal recidief na een curatieve primaire radiotherapie van het prostaatcarcinoom na een goede afweging voor het voordeel van het beloop van de ziekte bij de individuele patiënt tegenover de toxiciteit de behandeling.

Bij voorkeur behandelen in onderzoeksverband.

Salvage radiotherapie na voor het lokaal recidief prostatectomie is een volwaardig alternatief voor directe post-operatieve radiotherapie waarvoor een meerwaarde is aangetoond. Voor de verdere overwegingen zie de tekst.

## Kennislacunes

Wat is de plaats van salvage lokale therapie na radiotherapie of salvage radiotherapie na radicale prostatectomie bij prostaatkankerpatiënten met lokaal (biochemisch) recidief?

### 5 Literatuur

- Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331.
- 10 Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413.
- Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341.
- 15 Tilki, D., et al. 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. 75: 896.
- Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*, 2020. 396: 1422.
- 20 Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967.

## Bijlagen bij module Lokaal recidief

### Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

5

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Overweeg salvage behandelingen bij individuele, goed geïnformeerde patiënten met lokaal recidief na een curatieve primaire radiotherapie van het prostaatcarcinoom na een goede afweging voor het voordeel van het beloop van de ziekte bij de individuele patiënt tegenover de toxiciteit de behandeling. Bij voorkeur in behandelingsverband in onderzoeksverband.	NVvP (Pathologie)	2023	2028	5 jaar	NVvP (Pathologie)	nieuwe wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp	
Salvage radiotherapie na voor	NVvP (Pathologie)	2023	2028	5 jaar	NVvP (Pathologie)	nieuwe wetenschappelijke	

het lokaal recidief prostatectomie is een volwaardig alternatief voor directe post-operatieve radiotherapie waarvoor een meerwaarde is aangetoond. Voor de verdere overweging en zie de tekst.						publicaties over dit onderwerp	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------	--

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

## 20 Evidencetabellen

Er zijn geen evidence tabellen bij deze module.

### Exclusietabel

**Table of excluded studies**

Referentie	Reden voor exclusie
Aboufaraj, 2021	Does not answer search question
Abugharib, 2017	Wrong study design
Ajib, 2018	Wrong study design
Barat, 2019	Wrong study design
Bartkowiak, 2018	Wrong study design
Baumgarten, 2020	Wrong study design

Bhindi, 2020	Does not answer search question
Bottke, 2019	Wrong study design
Byun, 2018	Does not answer search question
Carrie, 2019	Does not answer search question
Chen, 2014	Does not answer search question
Chin, 2020	Wrong study design
Crehange, 2014	Wrong study design
Devos, 2019	Wrong study design
Ervandian, 2016	Wrong study design
Ervandian, 2017	Wrong study design
Fossati, 2016	Wrong study design
Fossati, 2018	Wrong study design
Ghadjar, 2015	Does not answer search question
Golbari, 2017	Does not answer search question
Hackman, 2019	Does not answer search question
Hawken, 2019	Does not answer search question
Hennequin, 2017	Wrong study design
Jackson, 2015	Wrong study design
Jiang, 2017	Wrong study design
King, 2016	Does not answer search question
Kneebone, 2018	Wrong study design
Kneebone, 2020	Does not answer search question
Kwon, 2014	Wrong study design
Linares, 2016	Wrong study design
Lohm, 2013	Wrong study design
Matie, 2015	Does not answer search question
Matsumoto, 2021	Wrong study design
Meijer, 2021	Wrong study design
Miszczyk, 2021	Wrong study design
Miyake, 2015	Wrong study design
Parekh, 2013	Guideline, not an original study
Parker, 2020	Does not answer search question
Pfister, 2014	Wrong study design
Ploussard, 2021	Does not answer search question
Punnen, 2013	Does not answer search question
Ramey, 2018	Does not answer search question
Ramsay, 2015	Does not answer search question
Sargos, 2020	Does not answer search question
Shelan, 2014	Wrong study design
Song, 2015	Does not answer search question
Song, 2016	Does not answer search question
Song, 2019	Does not answer search question
Sood, 2021	Wrong study design
Stish, 2017	Wrong study design
Strom, 2014	Wrong study design
Tay, 2019	Wrong study design
Tendulkar, 2016	Wrong study design
Tomita, 2021	Wrong study design
Van Dessel, 2019	Wrong study design

Van Stam, 2016	Does not answer search question
Vale, 2020	Does not answer search question
Valero, 2017	Wrong study design
Valle, 2020	Does not answer search question
Vogel, 2019	Wrong study design
Vora, 2016	Wrong study design
Yutkin, 2014	Does not answer search question

5

## Zoekverantwoording

### Zoekstrategie

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#1	'prostate cancer'/exp/mj OR 'oligometastatic prostate cancer'/exp OR 'prostatectomy'/exp/mj OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti OR mpca:ti OR mhspc:ti	190328
	#2	'prostatectomy'/exp/mj OR (((radical OR total) NEAR/3 prostatectom*):ti,ab,kw)	48944
	#3	'cancer recurrence'/exp OR 'biochemical recurrence'/exp OR recurren*:ti,ab,kw OR relaps*:ti,ab,kw OR ((biochemical NEAR/3 (progression OR failure)):ti,ab,kw)	1199652
	#4	'salvage radiotherapy'/exp OR ((salvage NEAR/3 (local* OR radiotherap* OR radiation)):ti,ab,kw)	4747
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2013-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	395
	#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	723324
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp	3278881	

	<p>OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti</p> <p>#8 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 6023286</p> <p>#9 #5 AND #6 – <b>SR's</b> 36</p> <p>#10 #5 AND #7 NOT #9 – <b>RCT's</b> 87</p> <p>#11 #5 AND #8 NOT (#9 OR #10) – <b>observationale studies</b> 193</p> <p>#12 #8 OR #9 OR #10 316</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp *Prostatic Neoplasms/ or exp *Prostatectomy/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinoma)).ti. or (PCa or mPCa or mHSPC).ti. (143649)</p> <p>2 exp Prostatectomy/ or ((radical or total) adj3 prostatectom*).ti,ab,kf. (40591)</p> <p>3 Neoplasm Recurrence, Local/ or (recurr* or relaps*).ti,ab,kf. or (biochemical adj3 (progression or failure)).ti,ab,kf. (802966)</p> <p>4 (salvage adj3 (local* or radiotherap* or radiation)).ti,ab,kf. (2658)</p> <p>5 1 and 2 and 3 and 4 (706)</p> <p>6 limit 5 to ((english or dutch) and yr="2013 -Current") (379)</p> <p>7 6 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (513)</p> <p>8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (490203)</p> <p>9 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study</p>



	<p>or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819)</p> <p>10 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3706854)</p> <p>11 7 and 8 (30) – <b>SRs</b></p> <p>12 (7 and 9) not 11 (91) - <b>RCTs</b></p> <p>13 (7 and 10) not (11 or 12) (154) – <b>observationale studies</b></p> <p>14 11 or 12 or 13 (275)</p>
--	--