

# Behandling av prostatakreft

6-7 mai 2003 arrangerte Läkemedelsverket i Sverige i samarbeid med Statens legemiddelverk et terapiverksted med den hensikt å komme frem til terapianbefalinger for behandling av prostatakreft.

## Bakgrunn

### Epidemiologi

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos menn i Norden. I år 2001 ble det diagnostisert 7 702 nye tilfeller i Sverige og i år 2000 ble det diagnostisert 3 029 nye tilfeller i Norge. I begge land har insidensen økt markant de siste årene. Årsaken til denne økningen er hovedsakelig en økt diagnostisk aktivitet, fremfor alt bruk av blodprøven prostataspesifikt antigen (PSA). Det økende antall eldre menn i befolkningen er også en årsak som bidrar til økningen. Det er svulster begrenset til prostata som er blitt diagnostisert i økende omfang de senere årene, mens antallet nye tilfeller med avansert sykdom har vært relativt konstant.

Insidensen av prostatakreft er aldersavhengig; halvparten av tilfellene oppdages hos menn eldre enn 73 år, mens sykdommen er uvanlig før 50 års alder. I år 2000 døde 2 501 menn i Sverige og 1 094 i Norge av prostatakreft, hvilket tilsvarer 5 % av dødsfallene blant menn. Som sammenligning kan nevnes at omkring 1 500 svenske kvinner dør av brystkreft hvert år. Den aldersstandardiserte mortaliteten ved prostatakreft har økt med omkring en prosent per år de seneste 20 årene. Antallet menn som årlig dør av sykdommen øker betydelig mer fordi antallet eldre menn i befolkningen suksessivt øker. Prevalensen av prostatakreft er fordoblet i Sverige de siste 15 årene. I 2001 levde 42 516 svenske menn med diagnosen prostatakreft. Per 31.12.2000 levde 15 400 norske menn som hadde fått diagnosen prostatakreft.

### Risikofaktorer

Det finnes fire veldefinerte, sterke risikofaktorer for prostatakreft: høy alder, arvelig sykdom samt geografisk og etnisk tilhørighet. Den geografiske og etniske variasjonen i insidens og mortalitet er betydelig. Den aldersstandardiserte insidensen er hundre ganger høyere blant svarte i USA enn blant menn i visse områder i sydøst Asia. I Skandinavia er såvel insidens som mortalitet for sykdommen blant de høyeste i verden, og for Norge rapporteres den høyeste mortalitetsraten i verden. Et vestlig leveste, ikke minst vedrørende kosten, betraktes som en viktig årsak til disse geografiske forskjellene, men genetiske faktorer kan også spille inn. Det er likevel en manglende overensstemmelse mellom ulike epidemiologiske undersøkelser av spesifikke faktorer.

Tross betydelig støtte for kostens betydning finnes det i dag ikke tilstrekkelig grunnlag for spesifikke kostanbefalinger for å redusere risikoen for prostatakreft hos menn eller for å påvirke sykdomsforløpet hos menn med diagnostisert sykdom.

### Betydning av arv

- Risikoen for å utvikle prostatakreft øker med antallet nære slektninger som har/har hatt sykdommen, og ved lav diagnosealder hos disse. Hos en liten andel, kanskje 5 %, skyldes sykdommen hovedsakelig dominante arvelige gener med høy penetrans. I en mye større andel av tilfellene kan lavpenetrante gener inngå i en multifaktoriell årsak. De bakenforliggende genetiske mekanismene er ennå mangelfullt kartlagt. Genetisk testing av friske menn i slekter med arvelig prostatakreft er for tiden ikke mulig. Menn med to eller flere nære slektninger med prostatakreft, hvorav minst to er diagnostisert før de ble 70 år gamle bør tilbys følgende informasjon og prostatakontroller:
- Informasjon: Vurdering av sykdomsrisiko samt mulige positive og negative konsekvenser av kontrollene.
- Kontroller: Initieres av urolog med palpasjon og PSA ved 40-50 års alder avhengig av diagnosealder hos slektningene. Ved PSA <1 mikrog/L tas PSA hvert andre år. Ved PSA 1-3 mikrog/L tas PSA årlig og det utføres i tillegg palpasjon årlig. PSA >3 mikrog/L og patologisk palpasjonsfunn er hver for seg indikasjoner for biopsitaking. Dersom kontrollene har vært normale kan de avsluttes ved 70 års alder.

Medisinsgenetiske avdelinger gir veiledning til slike familier. Det er forskningsmessig viktig å bidra til å rekruttere familier med to unge syke (eller en svært ung) til miljø som forsker på aktuelle gener.

### Symptomer

Prostatakreft oppdages som regel når menn oppsøker lege for vannlatingsbesvær, men andelen som oppdages ved helsekontroller hos symptomfrie menn øker. Antallet ikke palpable tumorer (stadium T1c) har økt kraftig de siste årene og utgjorde i Sverige i år 2000 en femtedel av samtlige nydiagnostiserte tumorer. Knapt 10 % har smerter på grunn av skjelettmetastaser ved diagnosetidspunktet. Hematuri og allmennsymptomer forekommer også.

### Overlevelse

Det naturlige forløpet ved prostatakreft er svært variabelt. Tumorens differensieringsgrad er av stor betydning; de med lavt differensiert tumor har ofte en relativt rask progresjon av sykdommen. Når sykdommen er lokalisert til prostata, og svulstvevet er høyt eller middels høyt differensiert ved diagnosetidspunktet, dør omkring en femtedel av prostatakreft innen ti år dersom ikke behandling med tilstrebte kurativ effekt har vært gitt. Ettersom alderen ved diagnosetidspunktet vanligvis er høy dør majoriteten av disse pasientene av en annen årsak enn prostatakreft. Risiko for død av prostatakreft er dog betydelig for dem med forventet livslengde over 10 til 15 år. Ved lavt differensiert lokalisert prostatakreft hvor behandling

med tilstrebet kurasjon ikke er gitt, er den sykdomsspesifikke overlevelsen 30-45 % etter ti år. Ved symptomgivende fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet er medianoverlevelsen to til tre år. Behandling med kurasjon som mål gir 50-90% helbredelse avhengig av hvilke risikogruppe pasienten er i.

## Diagnostikk

Menn som oppsøker lege for symptomer som kan skyldes prostatakraft skal undersøkes med palpasjon av prostata og analyse av PSA. Man kan la være å analysere PSA hos menn med en forventet overlevelse under 10 år, benignt palpasjonsfunn og milde symptomer. Menn som oppsøker lege for å få en helsekontroll, inkludert undersøkelse av prostata, skal først informeres om eventuelle konsekvenser av denne før diagnostiske undersøkelser blir utført (Se [www.manochcancer.nu](http://www.manochcancer.nu)).

Når man får mistanke om prostatakraft på grunn av palpasjonsfunn, forhøyede nivåer av PSA eller av annen grunn, skal man vanligvis anbefale pasienten prostatabiopsier. Dersom man velger å avstå fra utredning, for eksempel på grunn av høy alder hos en symptomfri pasient, skal pasienten ha blitt informert om at det foreligger mistanke om kreft og ha akseptert at man avventer med videre utredning. I det siste tilfellet har legen som anbefaler at man avventer med videre utredning ansvaret for at pasienten følges opp. Som forhøyet PSA regnes total PSA-verdier >4 mikrog/L, alternativt >3 mikrog/L og patologisk kvotient mellom fritt og total PSA (grenseverdi for PSA kvotient varierer mellom ulike laboratorier). Aktuelle studier taler for at kvotient gir bedre spesifisitet og sensitivitet enn total PSA. Standard for biopsi er i dag minst seks nålebiopsier under ultralydveiledning.

## Screening

Helseundersøkelse av menn i normalbefolkningen (screening) med PSA eller prostatapalpasjon kan per i dag ikke anbefales ettersom sluttresultatene fra randomiserte studier ennå ikke foreligger, og effektene dermed ikke er kjent. Analyse av PSA i forbindelse med helsekontroller, for eksempel innen bedriftshelsetjenesten, bør skje først etter nøye informasjon om potensielle fordeler og bivirkninger av tidlig diagnose og behandling av prostatakraft. Moderat forhøyede PSA-verdier kan skyldes godartet prostatalidelse eller urinveisinfeksjon.

## Patologi

Nesten alle maligne svulster i prostata er adenocarcinom. Gradering etter Gleason erstatter i dag den tidligere brukte graderingen etter WHO (høyt, middels, lite differensiert). Dette innebærer at svulstens arkitektur angis i en skala gradert fra én til fem, der grad 1 tilsvarer den høyeste og grad 5 den laveste differensieringsgraden. De to dominerende områdenes gradtall adderes til en sum, Gleason score (GS), som altså kan variere mellom 2 og 10. Gleason score 2 og 3 er sjeldne. Gleason score har betydelig prognostisk betydning.

En direkte oversettelse mellom WHO-graderingen og Gleason score lar seg ikke gjøre, men vanligvis tilsvarer høy differensiering i WHO-graderingen Gleason score 2-4, middelhøy differensiering score 5-7 og lav differensiering score 8-10.

Gleasonscore, antall tumorpositive biopsier, den totale lengden av biopsiene og utbredelsen av kreft i biopsiene skal angis i beskrivelsen av prostatabiopsier. Det siste er viktig spesielt i de tilfeller der behandling med kurativt mål kan bli aktuell.

## Stadieinndeling

Nydiagnostiserte prostatatumorer stadielinndeles i henhold til TNM-systemet (T = tumorutbredelse, N = forekomst av lymfekjertelmetastaser, M = forekomst av fjernmetastaser, se nedenfor). Utredningen bør individualiseres med hensyn til symptomer, pasientens alder og allmentilstand, samt til den behandling som kan bli aktuell. Utredningen bør gjøres av urolog eller kirurg med kompetanse innen urologi. T-kategori bedømmes som regel på grunnlag av rektalpalpasjon og i visse tilfeller på grunnlag av transrektal ultralyd. Imidlertid har ultralyd begrenset verdi for bedømmelse av tumorens lokale utbredelse. Utredning for å bestemme N-kategori er bare indisert ved planlagt behandling med kurativt mål. Den utføres vanligvis ved kirurgisk ekstirpasjon av lymfeknuter i fossa obturatoria bilateralt med åpen eller laparoskopisk teknikk. Standardundersøkelse for å bestemme M-kategori er skjelettscintigrafi.

Pasienter med T1- eller T2-tumorer uten innslag av Gleason grad 4 eller 5 som har PSA <mikrog/L og pasienter som har Gleason score 7 og PSA <10 mikrog/L, har meget lav risiko for positive funn ved både ekstirpasjon av lymfeknuter og skjelettscintigrafi. Disse undersøkelsene behøver derfor ikke utføres i disse tilfellene (anbefalingsgrad B). Tumoren skal da kategoriseres Nx respektive Mx. Øvrige undersøkelser som vanlig røntgen, CT og MR inngår ikke i rutineutredning, men kan være av verdi i enkelte tilfeller.

## TNM-KLASSIFIKASJON – UICC 2002

- T0** Primærtumor ikke påvist
- Tx** Primærtumor ikke vurdert
- T1** Tumor som ikke er palpabel eller påvisbar med ultralyd eller annen radiologisk metodikk
  - T1a Tumor i <5 % av det undersøkte vevsmaterialet ved TUR-P
  - T1b Tumor i >5 % av det undersøkte vevsmaterialet ved TUR-P
  - T1c Tumor identifisert ved nålebiopsi (f.ex. utført pga. forhøyet PSA)
- T2** Palpabel eller synlig tumor begrenset til prostatakjertelen
  - T2a Tumor engasjerer halvparten eller mindre av en lobe
  - T2b Tumor engasjerer mer enn halvparten av en lobe men ikke begge lobene
  - T2c Tumor engasjerer begge lobene
- T3** Tumor som når utenfor prostatakapselen
  - T3a Ekstrakapsulær utbredelse
  - T3b Tumor som invaderer den ene eller begge sædblæreene
- T4** Tumor fiksert til, eller som invaderer nærliggende strukturer andre enn sædblæreene: blærehalsen, analsinkerter, rektum, levatormuskulaturen eller bekkenveggen

**N- og M-kategori** angis med 1 eller 0 avhengig av om lymfekjertelmetastaser respektive fjernmetastaser er påvist eller ikke. Dersom man ikke har gjort undersøkelser for å kartlegge metastasering kategoriseres tumoren som Nx respektive Mx. Fjernmetastasering kan inndeles i M1a: ikke-regionale lymfekjertler, M1b: skjelett, M1c: andre metastaseområder.

## Behandling

### Endokrine behandlingsalternativer

Disse kan brukes i ulike stadier av sykdommen. Se nedenfor under respektive behandlingsavsnitt.

#### Orkiektomi:

Denne behandling kan utføres poliklinisk og er billig. En viktig fordel med behandlingen er at effekten inntreffer meget raskt. Den anbefales derfor ved truende neurologiske komplikasjoner grunnet metastaser. En ulempe er at noen pasienter opplever det som psykologisk belastende å være uten sine testikler. I etterforløpet opptrer også symptomer relatert til testosteronbortfall slik som hetetokter og svetting. Praktisk talt alle mister etter hvert libido og ereksjonsevnen etter kastrasjon og mange får anemi, muskelsvakhet og osteoporose. Psykiske forandringer forekommer også.

#### GnRH-agonister:

Ved behandling med GnRH-agonister stiger serumtestosteron initialt. Denne stigning varer i cirka to uker og kan medføre forverring av sykdomssymptomene (flare). Dette kan føre til klinisk forverring ved utbredt metastasering. Det anbefales derfor at antiandrogen gis i forbindelse med behandlingsstart, og i tre til fire uker deretter. Behandling med GnRH-agonister resulterer etter to til fire uker i kastrasjonsnivå av serumtestosteron. Ved denne behandling opptrer de samme bivirkninger som etter orkiektomi, som for eksempel svetting og seksuelle forstyrrelser. Se for øvrig Felleskatalogen.

Behandling med GnRH-agonist gir mulighet til å gå over til intermittent behandling eller til hormonell monoterapi. Intermittent behandling kan eventuelt gi fordeler når det gjelder livskvalitet, men kan gi kortere overlevelse (evidensgrad 2b) og betraktes derfor inntil videre som eksperimentell.

#### Østrogener:

Parenteral østrogenbehandling er et alternativ for de pasienter som ikke ønsker å bli orkiektomert. Denne behandling reduserer plasmatestosteron til kastrasjonsnivå etter fire uker og medfører en noe øket risiko for kardiovaskulære bivirkninger. En randomisert studie har vist at parenteral østrogenbehandling gir samme overlevelse som total androgen kastrasjon (evidensgrad 1b). Fordelen med østrogenbehandling er at risikoen for svetting og osteoporose reduseres. Østrogenbehandling fører nesten alltid til utvikling av gynekomasti, men denne kan reduseres dersom strålebehandling gis mot mammillene før østrogenbehandlingen starter. Injeksjonene kan være smertefulle.

#### Antiandrogener:

Antiandrogener av ikke-steroid natur kalles også rene antiandrogener. Fordelen med disse substanser er at pasientene kan beholde normale serumtestosteronnivå samtidig som det skjer en hemming av testosteronets effekt i prostatatumorcellene. Plagsom gynekomasti og brystømhet forekommer ofte. Se for øvrig Felleskatalogen angående bivirkninger. Monoterapi med disse substansene er likeverdig med kastrasjon når det gjelder overlevelse ved lokalt avansert tumor uten fjernmetastaser, men noe dårligere ved M1-sykdom (evidensgrad 1b).

**Kastrasjonsbehandling i kombinasjon med antiandrogen ("total androgen blokade" TAB):**

To metaanalyser viser at "total androgen blokade" ikke gir noen fordeler med hensyn til overlevelse sammenlignet med bare kastrasjon (evidensgrad 1a). Antiandrogen withdrawal syndrom, innebærer at 20 % av pasientene som står på TAB oppnår forbigående symptomlindring og nedgang i PSA ved seponering av antiandrogen.

## Primær behandling av pasienter med lokalisert prostatakraft

Pasienter med lokalisert prostatakraft kan få behandling hvor kurasjon er målet. De kan inndeles i tre grupper avhengig av risiko for progresjon av sykdommen.

Definisjonene er:

<b>Lavrisikogruppen:</b>	PSA <10 mikrog/L GS ≤6 ≤ T2b
<b>Intermediærrisikogruppen:</b>	1-2 av nedenforstående risikofaktorer
<b>Høyrisikogruppen:</b>	PSA >10 mikrog/L GS ≥7 T2c - T3b

Behandling med kurasjon som mål er **radikal prostatektomi** eller **strålebehandling**. Ved behandling av lavrisikogruppen oppnås helbredelse hos minst 90 %; i intermediær – og høyrisikogruppen 70 % respektive opp til 50 % (evidensgrad 2b).

Kirurgi og strålebehandling ser ut til å ha sammenlignbar effekt utfra publiserte data. Det finnes tre operasjonsmetoder: åpen retropubisk, laparoskopisk og perineal prostatektomi. De ser ut til å være likeverdige med hensyn til tumorkontroll og komplikasjonsrisiko. Radikal prostatektomi fører til permanent inkontinens hos ca 10% av pasientene, og dessuten stor risiko (>50%) for postoperativ erektil dysfunksjon (evidensgrad 2b). Det finnes en sammenheng mellom hvor ofte en kirurg utfører prostatektomier og postoperative komplikasjoner.

Strålebehandling medfører permanente bivirkninger hos cirka 10 % av pasientene, hvor proktit er vanligst. Strålebehandling medfører også risiko for erektil dysfunksjon. Den utvikles imidlertid senere (etter 2-4 år) og er mindre vanlig enn etter radikal prostatektomi (evidensgrad 2b).

Neoadjuvant og adjuvant **hormonbehandling** er hormonbehandling som påbegynnes før, respektive etter behandling som har kurasjon som mål. Neoadjuvant hormonbehandling har ikke vist noen overlevelseshendelser ved radikal prostatektomi, men kan gi behandlingsfordeler ved radikal strålebehandling (evidensgrad 1b). Det er imidlertid uklart hvor lenge hormonbehandlingen bør pågå, men det minste er tre til seks måneder (evidensgrad 2c). Adjuvant hormonbehandling kan være av verdi ved funn av positiv reseksjonsrand ved kirurgi og postoperativt målbar PSA (evidensgrad 2b).

Antiandrogen monoterapi bør per i dag ikke gis til pasienter med lokalisert sykdom.

En annen strategi for behandling av pasienter med prostatabegrenset sykdom er å aktivt monitorere pasienter med palpasjon og PSA målinger (se nedenfor). En stor studie som inkluderte pasienter <75 år i stadium T1b, T1c og T2 viste at radikal kirurgi sammenlignet med aktiv monitorering reduserte kreftrelatert dødelighet med 50 % i løpet av 6,2 år fra 8,9 % til 4,6 % mens det ikke var noen forskjell i total mortalitet (evidensgrad 1b). Subgruppeanalyser med hensyn til de ulike risikogrupperne er ikke utført.

## Monitorering

Pasienter uten behandlingsskrevende symptomer med forventet overlevelse <10 år, på grunn av høy alder eller annen samtidig sykdom, kan man primært la være å gi spesifikk behandling (anbefalingsgrad B). Grunnen til dette er at disse pasientene med stor sannsynlighet kommer til å dø av andre årsaker enn prostatakreft (evidensgrad 2b). Pasienten bør få god informasjon om sin sykdom og følges opp i allmennhelsetjenesten eller av spesialutdannet sykepleier ved en urologisk enhet. Dersom han får kreftrelaterte symptomer bør han henvises til spesialist (onkolog/urolog/anestesiolog) for palliativ behandling. Ved oppfølgingen bør PSA ikke tas oftere enn en gang per år.

For pasienter i lavrisikogruppen <70-75 år uten andre kompliserende sykdommer er det ikke klarlagt om radikal

kirurgi, strålebehandling eller **aktiv monitorering** med PSA og palpasjon gir det beste utfallet med hensyn til overlevelse i relasjon til de bivirkninger behandlingen forårsaker.

Beslutningen om aktiv monitorering bør tas av pasienten i samråd med ansvarlig urolog/onkolog etter at god og fylldig informasjon er gitt.

Dersom man bestemmer seg for aktiv monitorering bør pasienten regelmessig følges opp av urolog med PSA og palpasjon en til to ganger i året i fem år, siden årlig (anbefalingsgrad B). Behandling med kurasjon som mål kan bli aktuelt ved overgang i høyere risikogrupper eller etter pasientens ønske. Ved plagsomme symptomer (for eksempel vannlatingsbesvær) bør palliativ behandling (for eksempel TUR-P) overveies.

## Behandling med kurasjon som mål

Pasienter som ønsker behandling med kurasjon som mål bør før valg av behandling nøye informeres om risikoen for komplikasjoner ved de ulike formene for strålebehandling og kirurgi. De bør også tilbys muligheten for en "second opinion" hos onkolog eller urolog.

Behandlingsstrategien avhenger av hvilken risikogruppe pasienten tilhører. Behandlingsalternativene for de ulike risikogrupperne med anbefalingsgrad fremgår av tabellen nedenfor.

Tabell I. Behandlingsalternativer med anbefalingsgrad

Risiko-kategori	BT -implantater 71-73 Gy	Konvensjonell stråle- behandling 70 Gy	SB med stråledose Inntil 74 Gy	Ekstern SB+HDR Brachyterapi >100 Gy	Kirurgi
Lavrisiko PSA ≤10 GS ≤6 ≤T2b	Ja (anb.grad B)	Ja (anb.grad B)	Ja (anb.grad B)	Ja (anb.grad B)	Ja (anb.grad B)
Intermediær risiko 1-2 av risikofaktorene nedenfor	Nei <sup>1</sup> (anb.grad B)	Nei <sup>1</sup> (anb.grad B)	Ja <sup>2</sup> (anb.grad B)	Ja <sup>2</sup> (anb.grad B)	Ja <sup>3</sup> (anb.grad B)
Høyrisiko PSA >10 GS ≥7 T2c-T3b	Nei <sup>1</sup>	Nei <sup>1</sup>	Ja <sup>2</sup>	Ja <sup>2</sup>	Ja <sup>3,4</sup> (anb.grad B)

- 1) Tilstrekkelig stråledose for effektiv behandling oppnås ikke
- 2) Neoadjuvant hormonbehandling som tillegg (anbefalingsgrad B)
- 3) Ved positiv reseksjonsrand overveies postoperativ adjuvant hormon- eller strålebehandling
- 4) Kan overveies, men betydelig risiko for positiv reseksjonsrand

Forkortelser: BT: Brachyterapi, SB: Strålebehandling, HDR: Høydoserate

### Pasienter med lav risiko

I denne gruppen har neoadjuvant hormonbehandling ikke vist noen verdi og øker risikoen for blant annet impotens (evidensgrad 1b).

### Pasienter med intermediær risiko

For denne gruppen mangler sammenlignende studier på overlevelse, men sannsynligvis gir behandlingsalternativene, dvs. høydose strålebehandling >74 Gy, ekstern strålebehandling pluss HDR brachyterapi og kirurgi samme overlevelsesfordeler (evidensgrad 2b). Neoadjuvant endokrin terapi er av verdi ved strålebehandling, men ikke ved kirurgi (evidensgrad 1b).

### Pasienter med høy risiko

Pasienter i denne risikogruppen bør få fjernet lokale lymfekjertler, og i de tilfeller lymfekjertlene er tumorfrie anbefales i de fleste tilfeller strålebehandling med høydose teknikk eller kombinasjonsbehandling med ekstern strålebehandling med HDR brachyterapi. Kompletterende hormonbehandling bør overveies ved strålebehandling (anbefalingsgrad A). Ved funn av positiv reseksjonsrand ved kirurgi overveies postoperativt adjuvant hormon- eller strålebehandling (anbefalingsgrad B).

### Oppfølging

Ved oppfølging av pasienter som behandles kurativt bør regelmessige årlige kontroller med PSA gjennomføres i minst ti år (anbefalingsgrad B).

Ved radikal prostatektomi skal PSA-verdien synke raskt under detekterbare nivå. Etter strålebehandling synker PSA gradvis i løpet av fem år til en verdi <0,5 mikrog/L, men påvirkes av tidligere hormonbehandling, hvilket gjør tolkningen vanskelig. PSA-stigning signaliserer vanligvis progresjon langt tidligere enn den kan oppdages med andre metoder. Under oppfølgingen bør eventuelle bivirkninger av behandlingen kartlegges og behandles. Det finnes for eksempel bra behandling mot erektil dysfunksjon (evidensgrad 1b), og denne bør påbegynnes tidlig.

## Pasienter med lokalt avansert tumor (T3-4, M0, Nx eller N1)

Det mangler utvetydig evidens for å anbefale noen av de tilgjengelige terapistrategier framfor andre for å forbedre overlevelsen. Tilgjengelige data gir samlet støtte for at tidlig endokrin behandling (orkiektomi eller GnRH-agonist) kan påvirke tiden til metastasering (anbefalingsgrad B). Resultater fra randomiserte studier viser ingen skille i overlevelse når kastrasjon sammenlignes med antiandrogen monoterapi (evidensgrad 1b). Antiandrogen behandling gir lavere frekvens av osteoporose, seksuell impotens, hetetokter og kroppslig trøtthet enn kastrasjon (evidensgrad 1b). Gynekomasti, brystømhet samt kløe og flushing er imidlertid vanlige bivirkninger.

Dersom endokrin terapi skal gis som eneste behandling til en pasient i denne kategori anbefales i første omgang antiandrogen behandling (anbefalingsgrad A).

Det er uklart om strålebehandling alene forkorter eller forlenger overlevelsen (evidens mangler). Det finnes dokumentasjon for at strålebehandling kan kontrollere tumoren lokalt hos en del

pasienter (evidensgrad 2a). Sammenlignende studier behøves for å avgjøre strålebehandlingens effekter. Bivirkninger av strålebehandling er derimot vel dokumentert (evidensgrad 2a), for eksempel i form av erektil dysfunksjon og endetarmsbesvær med risiko for fekal lekkasje og øket antall tarmtømminger. Pasienten bør opplyses om dette før behandlingen, slik at de som ikke vil ta risikoen med å få disse bivirkningene kan avstå.

Dersom strålebehandling gis, finnes det støtte for også å gi endokrin behandling for å forlenge tiden til metastaser eller med hensikt å forlenge overlevelsen (evidensgrad 1a).

Basert på tilgjengelige data anbefales yngre pasienter strålebehandling i kombinasjon med endokrin behandling i tre år, mens hormonell behandling alene kan overveies for eldre pasienter (anbefalingsgrad B).

Tidligere ubehandlede pasienter med lokalt avansert tumor (T3-4, M0, Nx eller N1) kan ha symptomer fra den voksende tumoren som obstruktive urinveisbesvær, urinretensjon og blødning. Disse symptomene kan lindres eller elimineres med transuretral reseksjon eller endokrin behandling (anbefalingsgrad B). Strålebehandling kan også brukes i disse tilfellene.

De ulike endokrine behandlingene kan medføre bivirkninger som svetting, kroppslig svakhet og seksuell impotens. Alder påvirker forholdet mellom fordeler ved behandling og bivirkninger.

## Pasienter med fjernmetastaser (M1) uten tidligere behandling

Kirurgisk eller medisinsk kastrasjon er førstehandsvalg for denne pasientkategori (anbefalingsgrad A). Intet alternativ har like god effekt på tumorinduserte symptomer. Kastrasjon gir lindring eller eliminasjon av symptomer relatert til prostatakreft hos 80 % av pasientene (evidensgrad 1 a). Behandling av symptomfri pasient kan forlenge tiden til symptomdebut, men evidens mangler for at den forlenger overlevelsen.

## Pasienter med tilbakefall etter behandling med kurasjon som mål

Tilbakefall, i form av et økt PSA-nivå i serum, defineres ulikt avhengig av tidligere behandling. To etterfølgende stigende PSA-verdier over deteksjonsgrensen definerer biokjemisk tilbakefall etter radikal prostatektomi. Etter biokjemisk tilbakefall er tiden til symptomer i gjennomsnitt noe over syv år.

Etter strålebehandling defineres biokjemisk tilbakefall av tre etterfølgende stigende PSA-verdier minst to år etter avsluttet behandling. I begge tilfellene antas utfra data fra andre pasientgrupper at endokrin behandling kan påvirke tiden frem til symptomdebut (evidensgrad 4). Fordelene med tidlig endokrin behandling kan være større for pasienter med rask PSA-stigning enn for pasienter med langsom PSA-stigning (evidensgrad 5).

For pasienter med langsom PSA-stigning er sannsynligheten for svulstvekst på prostatakjertelens plass høyere enn ved rask PSA-stigning, og strålebehandling er da et rimelig alternativ (evidensgrad 4).

For begge gruppene er ekspektans også et alternativ. Ved lang PSA-fordoblingstid er den forventede tiden frem til symptomer lang, hvilket gir støtte for ekspektans (anbefalingsgrad C). Ved rask PSA-stigning (doblingstid < 6 måneder) anbefales tidlig hormonell behandling (anbefalingsgrad C). Antall pasienter innen denne pasientkategorien kommer de nærmeste årene til å øke i Sverige og i Norge. Det er viktig med prospektive studier i denne gruppen av pasienter.

## Pasienter med androgenufølsom prostatakrefte (Androgen Insensitive Prostatic Cancer, AIPC)

### Definisjon

AIPC defineres som progredierende sykdom med kastrasjonsnivå av testosteron i serum. I en overgangsfase kan cirka 20 % av disse pasientene svare på ytterligere hormonell manipulasjon.

#### Det foreligger to former av AIPC:

- 1.PSA-relaps uten detekterbare tumormanifestasjoner
- 2.Pasienter med detekterbare metastaser med eller uten symptomatisk PSA-relaps. Symptomene kan bestå både av allmenne symptomer som dårlig allmenntilstand, appetittløshet, vektnedgang og smerter fra skjelettmetastaser. Ved vekst av bekkentumor er det fare for urinastase og uremi.

Behandlingen i denne pasientkategorien bør ha en palliativ målsetting ettersom det per i dag ikke finnes sikkert belegg for at noen behandling kan forlenge overlevelsen (evidensgrad 1b). I første omgang bør man ta hensyn til pasientens livskvalitet.

### Behandling av allmennsymptomer

Pasienten bør fortsette med sin kastrasjonsbehandling også når andre behandlingalternativ overveies eller igangsettes (anbefalingsgrad D).

Behandling med hormoner eller cytostatika bør i størst mulig utstrekning skje innen rammen for kontrollerte studier med nøye vurdering av behandlingseffektene. Livskvalitet bør vektlegges. I disse studier bør man også vurdere kostnad/nytteaspekter. PSA bør monitoreres. Ytterligere hormonbehandling (kortikosteroider, antiandrogen, østrogener, progesteronderivater) liksom cytostatikabehandling kan bedre allmenntilstanden og også lindre spesifikke symptomer (se nedenfor).

#### Endokrint aktive substanser:

*Glukokortikoider* kan brukes som eneste behandling eller i kombinasjon med cytostatika. De hemmer bl.a. binyrens utskillelse av kjønnshormoner. De har også en allmenn effekt og medfører økt appetitt, redusert utilpasshet og økt velbefinnende.

*Antiandrogen:* Se ovenfor under TAB og muligheten for å oppnå symptomlindring dersom antiandroget seponeres. Pasienter som tidligere ikke har fått antiandrogen kan starte med det.

*Estramustinfosfat* kan benyttes, men er i hovedsak aktuell for kombinasjon med cytostatika. Anvendeligheten begrenses av gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger.

#### Cytostatika:

Nye resultater har vist at *mitoxantrone* i kombinasjon med kortikosteroider gir god palliasjon i form av smertelindring og forbedring av livskvalitet (evidensgrad 1b). Preliminære resultater taler for at *docetaxel* er spesielt effektiv ved AIPC. Store randomiserte studier har sammenlignet mitoxantrone med docetaxel behandling av AIPC, men resultatene er enda ikke blitt publisert.

### Behandling av spesifikke symptomer

Det viktigste ved behandling av hormonrefraktær kreft er symptombehandling, der *behandling av smerte* inntar en sentral plass.

*Analgetika* er basisbehandling ved smertetilstander. Ved lett smerte anbefales paracetamol. Ved middels smerte anbefales i tillegg til paracetamol lette opioider (for eksempel kodein, tramadol, dextropropoxifen). Ved stor grad av smerte anbefales paracetamol i kombinasjon med et sterkt opioid, hvor førstehåndsmiddelet er oralt langtidsvirkende morfin. Den orale morfindosen bør ved behandlingsstart titreres ut individuelt ved hjelp av oralt korttidsvirkende morfin. Deretter kan man gå over til langtidsvirkende morfin. Ved utilstrekkelig effekt (som kan skyldes dårlig absorpsjon) samt ved tilfeller der bivirkningene av oralt morfin ikke tolereres kan fentanyl, morfintilførsel ved hjelp av infusjonspumpe, eller morfin epiduralt være verdifulle alternativer.

Dersom bevegelsesutløste smerter dominerer bildet, bør behandlingen kompletteres med et legemiddel av NSAID-type, alternativt kan NSAID erstatte paracetamol i de tre behandlingsstegene. Dersom smerten også inneholder neurogene, distinkt utstrålende komponenter, kan tricycliske antidepressive midler, gabapentin eller epiduralt tilført morfin ha god effekt. Tillegg av glukokortikoid kan prøves dersom behandlingsskambinasjonene ikke har gitt fullgod effekt.

TENS, dvs. transkutan elektrisk nerverestimulering, er et behandlingalternativ.

*Strålebehandling* er en effektiv og veldokumentert behandling av skjelettsmerter. Den kan gis som engangsbehandling enten lokalt mot en avgrenset metastase eller i form av halvkroppsbehandling og kan gjentas.

Radioaktive isotoper, som Samarium-153 eller Strontium-89 er alternativer ved multiple smertelokalisasjoner, ettersom isotopene akkumuleres i metastaseområdene (evidensgrad 1b). Overlevelsesfordeler er også påvist i en studie med en kombinasjon av cytostatika og radioaktive isotoper (evidensgrad 2b).

#### Truende tverrsnittslasjon ("akutt rygg")

Dette er en **akutt situasjon som krever rask diagnose og behandling**. Tilstanden manifesterer seg vanligvis som sterke radierende smerter, begynnende sensibilitetsbortfall og/eller redusert muskelkraft i underkstremitetene. Høydose glukokortikoidbehandling bør startes umiddelbart for å redusere ødemtendensen. Diagnosen bekreftes med MR,

alternativt myelografi dersom MR er kontraindisert. Vær observant på at vanlig røntgen ikke alltid viser tegn på vertebral kompresjon. Pasienten bør legges in akutt på en avdeling som har erfaring med denne tilstanden. Eventuell operasjon med vertebral stabilisering bør utføres så snart som mulig, helst innen 24 timer. Dersom operasjon av ulike årsaker ikke kan utføres, bør strålebehandling gis mot det affiserte området.

Zoledronsyre er et bisfosfonat som i en studie av pasienter med AIPC har vist å forlenge tiden til skjelettrelaterte hendelser, for eksempel patologisk fraktur, vertebral kompresjon eller spinal kompresjon, og kan benyttes hos pasienter med AIPC hvor høy risiko for alvorlige skjelettkomplikasjoner foreligger (evidensgrad 5).

### Lymfestase

Lymfødembehandling (massasje) og kompresjonsstrømpe er førstehåndsbehandling. Cytostatika har iblant god effekt ved lymfestase. Strålebehandling mot regionale lymfekjertler kan ha god effekt (anbefalingsgrad 5).

### Lokal progresjon av prostatakreft

Lokal tumorprogresjon som hindrer vannlatingen bør i første omgang behandles med transuretral reseksjon og/eller lokal palliativ strålebehandling. Hvis dette ikke er hensiktsmessig kan man legge inn suprapubisk eller transuretralt kateter. Ved lokale symptomer i form av smerte og andre ubehag (kraftig forstørret prostata) bør strålebehandling overveies. Dersom tumoren vokser over på distale ureteres med uremi som følge kan ureterstent alternativt nefrostomi overveies. Ved risiko for rektumavstengning gir strålebehandling god tumorreduksjon, men avlastende colostomi må vurderes før start av stråleterapi. Generelt sett bør palliativ stråleterapi mot lokal progresjon av hormonrefraktær prostatakreft, med doseplanerte strålefelt og tilstrekkelig fraksjonert behandling, overveies i tidligere fase av sykdomsforløpet enn det som hittil har vært vanlig i Norge (evidensgrad 5).

### Kvalitetsgradering av evidens

(etter NHS Research and Development, 1999; <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

- 1a Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier med homogenitet.
- 1b Minst én stor randomisert kontrollert studie.
- 1c «Alt eller intet»-kriteriet oppfylles når alle pasienter døde før behandlingen ble tilgjengelig, men noen overlever med behandlingen, eller – noen overlevde uten behandling, men med behandling overlevde alle.
- 2a Systematisk analyse av kohortstudier med homogenitet.
- 2b Individuelle kohortstudier inklusive randomiserte kontrollerte studier med lav bevisverdi (lav kvalitet, vide konfidensintervall, lav inklusjon av visse subgrupper i en studie).
- 2c «Utfallsstudier» ("Outcomes Research").
- 3a Systematisk analyse av kaskontrollstudier med homogenitet.
- 3b Individuelle kaskontrollstudier.
- 4 Kasus-serier, i tillegg til kaskontrollstudier og kohortstudier med lav kvalitet.
- 5 Ekspertsynpunkter uten kritiske analyser eller basert på fysiologi.

### Gradering av anbefalinger

- A Baseres på evidensgrad 1a, b og c
- B Baseres på evidensgrad 2a, b og c samt 3a og b
- C Baseres på evidensgrad 4
- D Baseres på evidensgrad 5

Faglig redaktør: Sofie Hexeberg, overlege dr.med.

## Deltakerliste

### Behandling av prostatakreft

- Överläkare Göran Ahlgren  
Urologiska kliniken  
Universitetssjukhuset MAS  
Ing 42  
SE-205 02 Malmö
- Overlege Anders Angelsen  
Urologisk seksjon  
Kirurgisk avdeling,  
St. Olavs Hospital  
Universitetssykehuset  
7006 Trondheim
- Professor Björn Beermann  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Overlege Anders Bergh  
Lab för klin patol/cytol  
Norrlands universitetssjukhus  
SE-901 85 Umeå
- Seksjonsoverlege Aasmund Berner  
Det norske Radiumhospitalet  
HF, Patologen  
Montebello  
0310 Oslo
- Projektsamordnare Christina Brandt  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Docent Ola Bratt  
Helsingborgs sjukhus  
Enh urolog AO/plan op.  
SE-251 57 Helsingborg
- Överläkare Einar Brekkan  
Akademiska sjukhuset  
Urologklin  
SE-751 85 Uppsala
- Professor Jan-Erik Damber  
Avd för urologi  
Göteborgs Universitetssjukhus  
SE-413 45 Göteborg
- Professor Sophie D Fosså  
Onkologisk avdeling  
Det Norske Radiumhospitalet  
Montebello  
0310 Oslo
- Specialistläkare Birgitta Grundmark  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Professor Henrik Grönberg  
Onkologkliniken  
Norrlands sjukhus  
SE-901 85 Umeå
- Afdelingslæge Nina Hannover Bjarnason  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Lægemiddelstyrelsen  
Frederikssundsvej 378,  
DK-2700 Brønshøj
- Overlege Sofie Hexeberg  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedals vei 8  
0950 Oslo
- Överläkare Jonas Hugosson  
Enheten för urologiska  
Sahlgrenska Universitetssjukhus  
SE-413 45 Göteborg
- Professor Per Åge Høisæter  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen
- Projekt assistent Maria Karlsson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Forsker Seline Knüttel- Gustavsen  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedalsvei 8  
0950 Oslo
- Distrikt läkare Per Magnusson  
Hälsocentralen  
Gastkullevägen 4  
SE-830 05 Järpen
- Professor Sten Nilsson  
Radiumhemmet, Onkologi  
Karolinska sjukhuset  
SE-171 76 Stockholm
- Professor Bo Johan Norlén  
Urologiska kliniken  
Akademiska sjukhuset  
SE-751 85 Uppsala
- Konsulent Heidi Reinnel  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedals vei 8  
0950 Oslo
- Specialist läkare Ingrid Trolin  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Seksjons overlege Rolf Wahlqvist  
Aker Universitetssykehus  
Urologisk klinikk  
0514 Oslo
- Professor Anders Widmark  
Onkologkliniken  
Norrlands universitetssjukhus  
SE-901 85 Umeå