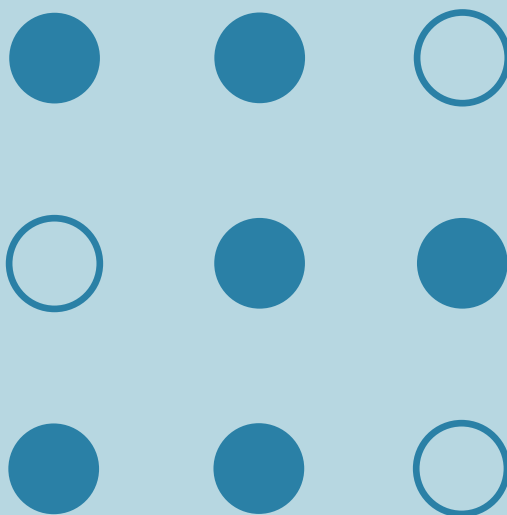


Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft

NASJONALE FAGLIGE RETNINGSLINJER
IS-2861



Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft

Utgitt 11/2020, 8. utgave
Bestillingsnummer IS-2861
ISBN 978-82-8081-609-2

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. 2020 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner

Tidligere utgaver

09/2009 IS-1777 (1. utg.)
10/2012 IS-1777 (2. utg.)
9/2013 IS-2104 (3. utg.)
7/2014 IS-2205 (4. utg.)
1/2015 IS-2268 (5. utg.)
3/2015 IS-2312 (6. utg.)
7/2015 IS-2358 (7. utg.)

Forord

Nasjonale handlingsprogram med faglige retningslinjer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende..

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med prostatakraft. Innholdet i de nasjonale retningslinjene for prostatakraft vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakraft er publisert 17.11.2020



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
1 INNLEDNING	7
1.1 Forholdet mellom volum og kvalitet.....	8
1.2 Tverrfaglig team (Multidisiplinært team).....	8
1.3 Kvalitetsindikatorer.....	9
2 EPIDEMIOLOGI OG FOREBYGGING	10
3 FORLØPSTIDER	12
3.1 Om Pakkeforløp for kreft.....	13
3.2 Forløpstider for prostatakraft.....	13
4 KLASSIFIKASJON OG STAGING	15
5 MARKØRER	18
5.1 Biomarkører (blod, urin, vev).....	19
5.2 Blodprøver.....	19
5.3 Urinprøver.....	20
5.3.1 PCA3.....	20
5.4 Vevsprøver.....	21
5.5 Bruk av PSA.....	21
5.5.1 Populasjonsbasert PSA-screening.....	21
5.5.2 PSA ved generell helsekontroll.....	21
5.5.2.1 PSA testing.....	21
5.5.3 PSA hos menn med symptomer eller funn.....	22
5.5.4 PSA hos menn med kjent prostatakraft.....	22
5.6 Arvelig prostatakraft.....	22
5.6.1 Utredning for arvelig årsak til prostatakraft.....	23
6 FASTLEGENS ROLLE TILKNYTTET PROSTATAKRAFT	24
6.1 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved prostatakraft.....	25
6.2 Fastlegens rolle for pasienter som er i aktiv prostatakraftbehandling.....	25
6.3 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter prostatakraftbehandling.....	26
6.4 Fastlegens arbeid med plager og komplikasjoner for kreftpasienter i aktiv behandling.....	26
6.5 Fastlegens rolle i rehabilitering av kreftpasienter.....	27
6.6 Fastlegens rolle i palliasjon og omsorg ved livets slutt.....	27
6.7 Omsorg ved livets slutt.....	27
6.8 Fastlegens rolle i oppfølging av overleverer etter prostatakraft. Seneffekter etter kreftbehandling.....	28
7 UTREDNING	29
7.1 Patologi.....	30
7.1.1 Immunhistokjemi.....	30
7.1.2 TUR-P.....	30
7.1.3 TRUS biopsier.....	30

7.1.4	Metningsbiopsier.....	31
7.1.5	MRI-guidede biopsier	31
7.1.6	Radikal prostatektomi.....	31
7.1.7	Regionale lymfeknuter.....	32
7.2	Billediagnostisk utredning.....	32
7.2.1	Deteksjon og lokalisasjon av prostatakraft.....	32
7.2.2	(PET-CT eller PET-MR).....	33
7.2.3	Biokjemisk residiv	33
7.2.4	Billediagnostikk ved metastatisk sykdom	34
7.2.4.1	PET-CT/PET-MR.....	34
7.3	Klinisk utredning.....	34
7.3.1	Prostatabiopsi.....	34
7.3.2	Antibiotikaproylakse.....	35
7.3.3	Antall prostatabiopsier og merking	35
7.3.4	Komplikasjoner etter biopsi.....	35
8	BEHANDLING MED KURATIV INTENSJON	36
8.1	Samvalg	37
8.2	Aktiv overvåking (active surveillance).....	37
8.2.1	Lav risiko	38
8.2.2	Intermediær – lav risiko.....	38
8.2.3	Oppfølging av pasienter i aktiv overvåking.....	38
8.3	Radikal prostatektomi (RP)	40
8.3.1	Lav risiko prostatakraft	40
8.3.2	Intermediær risiko prostatakraft	40
8.3.3	Høy risiko prostatakraft	40
8.3.4	Klinisk T3 kreft	41
8.3.5	Prostatakraft med cN+ sykdom	41
8.3.6	Antikoagulasjon i forbindelse med robotassistert prostatektomi (RP)	41
8.3.7	Oppfølging av pasienter etter robotassistert prostatektomi (RP).....	42
8.4	Kurativ Strålebehandling.....	42
8.4.1	Stråleteknikk	42
8.4.2	Valg av doseringsvolum	43
8.4.2.1	Prostata og sædblærene	43
8.4.2.2	Profylaktisk behandling - Bekken lymfeknuter(cN0)	43
8.4.2.3	Behandlingsvalg for cN1 sykdom.....	43
8.4.3	Fraksjonering	44
8.4.4	Kombinasjon med antihormonell behandling	44
8.4.5	Lokalisert prostatakraft (T1-2 N0 M0)	44
8.4.5.1	Lav risiko kreft.....	44
8.4.5.2	Intermediær risiko kreft	44
8.4.5.3	Høy risiko, lokalisert kreft.....	44
8.4.6	Lokalavansert, ikke metastatisk prostatakraft (T3 N0 M0)	45
8.4.7	Høydosert lokoregional strålebehandling ved N1/M1 sykdom.....	45
8.4.8	Høydosert strålebehandling av metastaser.....	45
8.4.9	Oppfølging	45
8.5	Kurativ behandling annen terapi.....	45
8.6	Behandling av PSA-residiv etter radikal behandling	46
8.6.1	PSA-residiv	46
8.6.2	Forventet forløp etter PSA-residiv.....	46
8.6.3	Billediagnostikk ved PSA-residiv	46
8.6.4	Behandling av lokalt residiv	46
8.6.4.1	Residiv etter prostektomi	46
8.6.4.2	Residiv etter radikal strålebehandling (RT).....	47
8.6.5	Salvage-strålebehandling.....	47
8.6.6	Kombinasjon med hormonbehandling	47

8.6.7	Adjuvant strålebehandling versus salvage-strålebehandling	48
8.6.8	Oppfølging	48
8.7	Bivirkning ved kurativ behandling	48
8.7.1	Seksuelle bivirkninger	48
8.7.2	Bivirkninger fra urinveiene	48
8.7.3	Bivirkning fra endetarmen	48
8.7.4	Fatigue og endokrin påvirkning	49
8.7.5	Sekundærkreft etter radikal strålebehandling	49
9	SYSTEMBEHANDLING VED METASTATISK PROSTATAKREFT	50
9.1	Metastatisk «hormonsensitiv» prostatakreft	51
9.2	Kastrasjonsresistent prostatakreft	51
9.2.1	Kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreftda	52
9.2.2	Kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft	52
9.3	Medikamentell behandling mot prostatakreft	52
9.3.1	Endokrinterapi	52
9.3.2	Kjemoterapi	53
9.3.3	Radiofarmaka	53
9.3.4	Persontilpasset behandling	54
9.4	Benhelse	54
9.5	Oppfølging av pasienter med metastatisk prostatakreft	55
9.6	Standarddosering av kjemoterapi ved metastatisk prostatakreft	55
10	BEHANDLING AV PROSTATAKREFT HOS ELDRE	56
10.1	Lokalisert/lokalavansert prostatakreft	57
10.2	Metastatisk prostatakreft	57
11	REHABILITERING	59
12	PALLIASJON	61
12.1	Truende medullakompresjon, vurderinger og anbefalinger	62
12.2	Hematuri	62
12.3	Obstruksjon urinveier	62
12.4	Lymfødem	63
13	METODE OG PROSESS	64
13.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	65
13.2	Kunnskapsbasert prosess	65
13.3	Oppdatering av retningslinjene	65
13.4	Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten (Nye metoder)	66
13.5	Nasjonalt handlingsprogram - 8. utgave (11/2020 – IS-2861)	67
	REFERANSER	69

1 Innledning

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft ble første gang publisert som nasjonal faglig retningslinje av Helsedirektoratet i 2009.

Oppdateringsgruppen har vært bredt sammensatt med alle spesialiteter som til daglig jobber med utredning, behandling og oppfølging av prostatakreft.

Representantene i oppdateringsgruppen er utnevnt av de regionale helseforetakene etter anbefaling fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe. Leder og representanter for fastlegene er oppnevnt av Helsedirektoratet. I tillegg har gruppen innhentet ekspertise på genetik og nukleærmedisin.

I tråd med Kreftstrategien fra 2013 og 2018, samt internasjonale trender, har oppdateringsgruppen lagt vekt på multidisiplinær tilnærming i utarbeidelsen av handlingsprogrammet.

Oppdateringsgruppen har med denne oppdateringen av nasjonalt handlingsprogram valgt å legge seg tett opp til de europeiske retningslinjene (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>) (1). Handlingsprogrammet er direkte koblet til de relevante kapitlene i den europeiske retningslinjen hvor dette er hensiktsmessig. Dette er også i tråd med de danske retningslinjene. Ved kunnskapsgraderingen har vi valgt å bruke EAU og linket direkte dit. EAU har også laget en Pocket Guideline som kan være nyttig. Neste oppdatering er planlagt kort tid etter EAU sin oppdatering i mars 2021.

De siste årene har vi sett en rivende utvikling innen persontilpasset medisin. Vi er helt i starten av denne utviklingen som på sikt gir oss store muligheter, men også en del utfordringer. Persontilpasset medisin blir noe berørt i kapittel 5 og 9.

1.1 Forholdet mellom volum og kvalitet

Forholdet mellom volum og kvalitet i behandling av kreft har vært fokus for en rekke publikasjoner og offentlige utredninger. For visse diagnoser eller prosedyrer har enkelte publikasjoner vist at høyt volum fører til bedre behandlingsresultat, mens det for andre diagnoser eller prosedyrer ikke er påvist en slik sammenheng. En nasjonal rapport om kreftkirurgi gir anbefalinger om minimumstall per år for operasjoner (2), men det er store forskjeller i anbefalingene mellom tumorgrupper og evidensen for disse kontrastene er svak. I Norge har man valgt å sette et minimumskrav til 50 operasjoner per år for prostatakreft.

1.2 Tverrfaglig team (Multidisiplinært team)

Nytten av tverrfaglige møter/team er dokumentert i litteraturen (3). Det skal være formelle tverrfaglige møter på alle sykehus som utreder og behandler prostatakreft, der utredning og behandling av pasienter med prostatakreft diskuteres. Tverrfaglige møter må ha deltakelse av urolog, radiolog, onkolog og patolog. Der nødvendig kompetanse ikke er fysisk tilgjengelig på institusjonen, må det etableres kvalitativt tilfredsstillende videokonferanseordninger med et annet kompetent fagmiljø, alternativt kan pasienten henvises til annet sykehus for tverrfaglig vurdering. Tverrfaglige møter bør ha mulighet for tilknytning av nucleærmedisiner.

1.3 Kvalitetsindikatorer

Kreftregisteret har utarbeidet eget nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft som inkluderer kvalitetsindikatorer. Dette kan blant annet brukes som grunnlag for å vurdere om anbefalingene i handlingsprogrammet blir fulgt. Arbeidet med å utvikle kvalitetsindikatorer er en kontinuerlig prosess. Følgende kvalitetsindikatorer er utviklet per november 2018:

Kvalitetsindikatorer	Mål
Rapporteringsgrad utredning- og kirurgimelding	>80 %
Dekningsgrad	≥98 %
Andel lavrisikopasienter som er radikalt behandlet	<20 %
Andel høyrisikopasienter som er radikalt behandlet	>70 %
Andel høyrisikopasienter som har fått lymfeknudedisseksjoner under prostatektomi	>80 %
Andel fri rand – pT2	>80 %
Andel kurativt strålebehandlede pasienter som har fått en dose tilsvarende minst 74 Gy	≥95 %

2 Epidemiologi og forebygging

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakraft) er i dag den vanligste kreftformen blant menn i Norge. I perioden 2012–2017 ble om lag 5 000 (2017: 4983) nye tilfeller av prostatakraft diagnostisert hvert år, noe som utgjør ca. 29 % av alle krefttilfeller hos menn (4). Med utgangspunkt i dagens kreftforekomst, vil omtrent hver syvende mann bli diagnostisert med prostatakraft før fylte 75 år i Norge (livstidsrisiko ved fravær av konkurrerende dødsårsaker).

I 2015 døde 1045 personer av prostatakraft i Norge (ca. 18 % av alle kreftdødsårsaker hos menn). Livstidsrisikoen for død av prostatakraft før 75 års alder er på ca. 1,1 % (om lag én av 90 menn). En har observert en nedgang i dødeligheten av prostatakraft i Norge, og i mange andre land, fra begynnelsen av 1990-årene og framover (5;6). Nedgangen i dødeligheten av prostatakraft i Norge har vært på ca. 2,5 % per år de siste 10 årene (7). Som en følge av at mange flere blir diagnostisert med prostatakraft hvert år enn antallet som dør av sykdommen, har antall menn som lever med, og som trenger en eller annen form for oppfølging for sin sykdom, økt fra 23 704 (prevalens 31.12.2006) til 47 088 (prevalens 31.12.2016) i løpet av de siste 10 årene (4).

I Norge har forekomsten (aldersstandardiserte insidensrater) av prostatakraft tredoblet seg siden 1950-tallet. Fra rundt 1990 økte insidensratene betydelig i mange land (5), hovedsakelig som en konsekvens av en kraftig økning i bruken av prostata-spesifikt antigen (PSA) testing som et diagnostisk hjelpemiddel. De siste årene har en sett en stabilisering av insidensratene, og fra femårsperioden 2007–2011 til femårsperioden 2012–2016 har en sett en svak nedgang på ca. 3 %.

Det er betydelig variasjon i insidens av prostatakraft mellom etniske grupper og land i verden, med en høy forekomst i Nord-Amerika, Oseania og Vest-Europa, men betydelig lavere i Asia (8;9). I tillegg til forskjeller i miljø og diagnostisk aktivitet antar en at forskjellene mellom etniske populasjoner skyldes en kombinasjon av genetiske forhold og livsstilsfaktorer. Migrasjonsstudier har vist at når populasjoner flytter fra områder med lav insidens til områder med høy insidens, øker insidensratene deres betydelig (10). Disse observasjonene blir delvis forklart med at en blir «eksponert» for helsevesen med ulik grad av årvåkenhet i forhold til prostatarelaterte symptomer og ulik grad av diagnostisk intensitet (f.eks. ulik bruk av PSA), men en tror også at endringer i livsstilsfaktorer, slik som kostholdsendringer, bidrar til forskjellene i insidensratene.

Det er ikke identifisert sikre spesifikke påvirkbare risikofaktorer for prostatakraft, og menn anbefales derfor å følge de generelle rådene for kosthold og fysisk aktivitet for å forebygge sykdommen.

[EAU20 3.2.3 Summary of evidence and guidelines for epidemiology and aetiology](#)

3 Forløpstider

Fra 1. januar 2015 ble *Pakkeforløp for prostatakreft* innført i helsetjenesten. Pakkeforløpet ble oppdatert i 2019.

3.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at pasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet, skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende, og er ikke en pasientrettighet.

Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 (11) og forskrift om prioritering av helsetjenester (12). Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

3.2 Forløpstider for prostatakreft

I Pakkeforløp for prostatakreft er det utarbeidet følgende forløpstider:

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		10 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		24 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	32 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	3 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	32 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Overvåking uten behandling (aktiv overvåking)	3 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	66 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	37 kalenderdager

Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	66 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Overvåking uten behandling (aktiv overvåking)	37 kalenderdager

Pakkeforløp for prostatakraft finnes på Helsedirektoratets nettsider, og skal etter hvert også publiseres som webversjon. Se www.helsedirektoratet.no

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp.

Diagnoseveileder finnes på www.helsedirektoratet.no

4 Klassifikasjon og staging

Som med alle kreftformer blir også prostatakraft klassifisert og stadiemndelt. Prostatakraft inndeles i kliniske stadier i henhold til den 8. utgave av TNM classification of malignant tumors (13).

UICC International Union Against Cancer 2017 (14).

T	Primær tumor
Tx	Primærtumor kan ikke kategoriseres
T0	Primærtumor kan ikke finnes
T1	Tumor, ikke palpabel
	T1a histologisk påvist kreft i $\leq 5\%$ av transuretralt resekeret prostata vev
	T1b histologisk påvist kreft i $> 5\%$ af transuretralt resekeret prostata vev
	T1c histologisk kreft påvist ved nålebiopsi
T2	Tumor er begrenset til selve prostata
	T2a Tumor involverer halvdelen eller mindre av den ene prostatahalvdel
	T2b Tumor involverer mere end halvdelen av den ene prostatahalvdel
	T2c Tumor involverer begge halvdelene av prostata
T3	Tumor vokser utenfor prostatas kapsel ¹
	T3a Ekstrakapsulær tumorvekst, uni- eller bilateral, inkl. mikroskopisk involvering av blærehals
	T3b Tumor innvekst i vesicula(e) seminalis
T4	Tumor er fiksert eller vokser inn i naboorganer (ikke vesiculae seminalis) eks. externe sphincter, levatorer, rektum, bekkenvegg
N	Regionale lymfeknuter²
Nx	Regionale lymfeknuter kan ikke kategoriseres
N0	Ingen regionale lymfeknutemetastaser
N1	Regionale lymfeknutemetastaser
M	Fjernmetastaser
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser påvist
	M1a nonregionale lymfeknutemetastaser
	M1b knokkelmetastaser
	M1c metastaser andre lokalisasjoner

¹ Invasjonen i apex eller inn mot (men ikke utover) er ikke klassifisert som T3, men som T2.

² Metastase ikke større enn 0,2 cm kan betegnes pNmi.

Etter flere års erfaring og vurdering av eksperter innenfor prostatakraft, er det fra 2014 anbefalt å gruppere prostatakraft i nedenstående graderings-grupper, bl.a. for å synliggjøre at

Gleason score 6 er en lavmalign lidelse, og for å tydeliggjøre forskjellen på Gleason score 3+4 versus 4+3.

Gleason score	ISUP graderings-gruppe
(2)–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4 + 4) or (3 + 5) or (5 + 3)	4
9–10	5

EAUs risikogruppering mht. biokjemisk residiv for lokalisert og lokalavansert sykdom
(Denne inndeling brukes nå i Norge)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

[EAU20, 4 Classification and staging systems](#)

5 Markører

5.1 Biomarkører (blod, urin, vev)

En biomarkør er en kroppsegen markør som kan analyseres i en kroppsvæske, og som ut fra testens svar sier noe om en tilstand i kroppen.

I praksis kombineres to eller flere markører før viktige valg. Et eksempel er risikogradering basert på PSA, Gleason og TNM-stadium. Det er utviklet nomogrammer og kalkulatorer som kan være til hjelp for å estimere individuell risiko i en konkret situasjon.

Biomarkører kan anvendes på forskjellige tidspunkter under utredning og behandling av prostatakreft. Testene kan da bidra med svar på forskjellige spørsmål:

Deteksjon	«Er det sannsynlig at det foreligger kreft?»
Prognose	«Er det sannsynlig at det foreligger klinisk signifikant (behandlingstrengende) kreft?»
Prediksjon	«Er det sannsynlig at en bestemt behandling vil virke?»
Monitorering	«Hvordan har behandlingen virket?»

[EAU20, 5.1 Screening and early detection](#)

5.2 Blodprøver

sPSA (prostata spesifikt antigen)

PSA er en organspesifikk biomarkør, men ikke kreftspesifikk, og kan være forhøyet også ved godartet prostatahyperplasi, prostatitt og andre ikke maligne årsaker. Noen medikamenter, for eksempel 5alfa-reduktase-hemmer som brukes i behandling av prostatahyperplasi, kan halvere PSA-verdien. PSA er et kontinuerlig parameter høyere verdier indikerer høyere sannsynlighet for kreft utgående fra prostata. En lav PSA-verdi indikerer lav sannsynlighet for prostatakreft. En lav PSA-verdi indikerer lav sannsynlighet for å dø av prostatakreft om >20 år. Samtidig forekommer prostatakreft hos noen menn med lave og svært lave PSA-verdier. Det er derfor viktig å undersøke kjertelen i tillegg til PSA-måling.

PSA er svært sensitiv for å detektere tilbakefall. Det brukes forskjellige definisjoner for tilbakefall etter operasjon og strålebehandling:

Residiv etter prostatektomi

PSA forventes å ikke være målbar 6 uker etter operasjon. En kontinuerlig forhøyet PSA indikerer gjenværende tumorceller i prostatasengen, bekken eller kroppen for øvrig. Målbar PSA < 0,2 ng/ml kan forbli stabilt. Et biokjemisk residiv etter prostatektomi defineres fortsatt som bekreftet stigning over 0,2 ng/ml (15).

Residiv etter strålebehandling (med eller uten endrokrin behandling)

PSA-residiv etter strålebehandling, med eller uten endokrin behandling, defineres som økning på 2 ng/ml over PSA nadir etter avsluttet behandling (16). PSA kan falle langsomt, og over flere år, etter strålebehandling, med nadir så sent som tre år etter strålebehandling.

PSA ved metastatisk sykdom

PSA er også styrende for monitorering av metastatisk sykdom, men må alltid brukes som del av en strategi som inkluderer markører for osteoblastaktivitet (Alkalisk fosfatase – ALP) og generell kreftaktivitet (Laktatdehydrogenase – LDH), klinisk vurdering og billeddiagnostikk.

Kastrasjonsresistent sykdom er definert med kastrasjonsnivå av testosteron, og én av to:

1. PSA stigning >50 % over nadir og PSA >2 ng/ml, og/eller
2. radiologisk progresjon (17).

[EAU20, 7.1.3.1 Prostate-specific antigen monitoring](#)

PSA density

PSA density/tetthet (PSAD) = PSA nivå (ng/mL) delt på volumet av prostatakjertelen (mL)

En lav PSA tetthet øker sannsynligheten for at det foreligger en godartet prostatahyperplasi som årsak for PSA-stigningen. En terskel verdi av 0,15 ng/ml brukes som selektor i noen protokoller for aktiv overvåkning, men forblir kontroversielt.

PSA kinetikk (endring av PSA over tid)

Det brukes to mål på PSA kinetikk:

Velocity (hastighet): den absolutte PSA økningen over tid (ng/ml/år)

PSA doblingstid: den eksponentielle økningen over tid (år/dobling)

PSA kinetikk kan øke mistanken om kreftsykdom – men på gruppenivå bidrar kinetikk lite til prognostisering sammenlignet med PSA alene. PSA-doblingstid kan indikere behov for videre utredning, og inngår i oppfølging av prostatakraft.

Kort PSA doblingstid (<3 mnd) etter kurativ primærbehandling indikerer høy sannsynlighet for metastatisk sykdom.

Andre PSA baserte tester

Serum PSA (sPSA) måles som total PSA. Det foreligger nå tester som kan bestemme fraksjoner av den totale PSA (friPSA, intact PSA, ubundet PSA, proPSA – heretter kalt Kallikreiner).

Testene gir ingen tilleggsverdi når total PSA er >10ng/ml. De bidrar til risikostratifisering for menn med PSA mellom 3–10 ng/ml. Tester basert på analyse av flere kallikreiner, og med eller uten kliniske markører, er validert (PHI, 4K) eller under utvikling (f. eks STHLM3, som omfatter >100 genetiske markører (18)). Testene kan veilede valg om å ta en prostatabiopsi, men ingen er foreløpig vurdert sammen med prebiopsi-MR. Når MR inngår i utredningen, er bruken av slike tester ikke anbefalt som nasjonal standard.

5.3 Urinprøver

5.3.1 PCA3

Prostataspesifikt non-coding mRNA kan detekteres i urinen etter prostatomassasje. Testen indikerer kreftrisiko før biopsi og etter negativ biopsi, men korrelerer lite med risiko for klinisk

signifikant kreft. Den vil i teorien kunne bidra til å redusere antall MR-undersøkelser og biopsier, men er ikke direkte sammenlignet med prebiopsi MR.

5.4 Vevsprøver

Vevsprøver er prøver som utføres på kreftvev, enten etter en biopsi eller en operasjon. Det utvikles forskjellige genetiske testpaneler som brukes i tillegg til patologens beskrivelse av preparatet. Slike tester kan hjelpe å selektere menn til rebiopsi, eller indikere klinisk signifikant kreft.

Tester for gener som medfører økt risiko for kreftutvikling

Menn som har en økt risiko for arvelig prostatakreft bør testes for høy penetrans gener. Slike tester bør inngå i en utrednings- og oppfølgingsstrategi for menn med økt risiko for arvelig kreft.

Next generation sequencing for menn med avansert kreftsykdom

ESMO anbefaler bruk av next generation sequencing for metastatisk kreft, inkl. prostatakreft. Det anbefales som et minimum å teste menn med metastatisk kreft for somatiske mutasjoner eller delesjoner i BRCA 1/2 og for microsattelitt instabilitet (MSI-H) (19).

[EAU20, 5.2.2.1–5.2.2.6 Clinical diagnosis](#)

[EAU20, 7.1.3.1 Prostate-specific antigen monitoring](#)

5.5 Bruk av PSA

5.5.1 Populasjonsbasert PSA-screening

Det finnes ingen biologisk grenseverdi for PSA som forteller om en mann har behandlings-trengende prostatakreft eller ikke. Populasjonsbasert screening for prostatakreft er ikke innført av myndighetene i Norge eller de fleste andre land. Studien: European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (20) har vist redusert kreftspesifikk dødelighet blant menn som ble randomisert til PSA-screening. Den store PLCO-studien i USA kunne ikke påvise noe nytte av PSA-screening, men studien er svekket av høy grad av «kontaminasjon» dvs. menn som ikke skulle testes for PSA gjorde nettopp det på eget initiativ. Noen mener at PLCO ikke kunne vise noe nytte av å legge til organisert PSA-screening i en populasjon med høy grad av uorganisert PSA-screening. Ingen studie har kunnet vise en økt totaloverlevelse ved hjelp av PSA-screening. Studier har vist at screeningprogrammer (20) kan redusere kreftspesifikk dødelighet i befolkningen. Ulempen er at man samtidig finner mange krefttilfeller hvor behandling medfører unødvendige bivirkninger uten å forlenge levetiden. Problemstillingen er detaljert diskutert i guidelines fra EAU.

5.5.2 PSA ved generell helsekontroll

5.5.2.1 PSA testing

Beslutning om testing bør tas i samråd med lege, basert på nøktern informasjon om potensielle fordeler og ulemper. PSA bør ikke tas for å avdekke tidlig kreft hos menn som ikke er kandidater for kurativt rettet lokalbehandling pga. høy alder - 75 år, avhengig av biologisk

alder, alvorlig komorbiditet eller forventet levetid under 10 – 15 år. Problemstillingen er detaljert diskutert i guidelines fra [EAU kapittel 5.1](#).

5.5.3 PSA hos menn med symptomer eller funn

I fravær av andre malignitetssuspekterte symptomer eller funn, er det ingen sikker sammenheng mellom obstruktive vannlatningssymptomer og behandlingstrengende prostatakraft (21). Beslutning om PSA-testing bør derfor – på samme måte som hos asymptomatiske menn – bare tas etter nøktern informasjon om potensielle fordeler og ulemper.

PSA skal tas hvis digital rektal eksaminasjon gir mistanke om prostatakraft. Alle med malignitetssuspekterte palpasjonsfunn skal henvises til urolog, uavhengig av PSA-nivå.

PSA skal tas ved utredning av menn med metastaser fra ukjent utgangspunkt, spesielt ved sklerotiske skjelettlæsjoner, glandelsvulst i bekkenet/retroperitoneum eller tumorbetenget urinveisobstruksjon. PSA kan også være nyttig i utredning av symptomer eller funn som gir mistanke om avansert kreft. Eksempler på dette er blødning fra urinrøret eller i sæd, og skjelettrelaterte smerter med usikre radiologiske funn.

5.5.4 PSA hos menn med kjent prostatakraft

I klinisk praksis er PSA en svært nyttig tumormarkør som brukes aktivt i behandling og oppfølging av menn med prostatakraft i alle stadier. PSA-målinger er et supplement, men ikke en erstatning for, kliniske og radiologiske undersøkelser, da PSA-utviklingen ikke alltid reflekterer det kliniske forløpet.

5.6 Arvelig prostatakraft

Mellom 10 og 15 % av alle menn med prostatakraft har/har hatt flere tilfeller av prostatakraft i familien. I tillegg til alder, er det å ha slektninger med prostatakraft den sterkeste risikofaktoren for denne krefttypen. Det er nå beskrevet flere gener som er forbundet med økt risiko for prostatakraft. De fleste av disse er også forbundet med økt risiko for andre krefttyper. Disse genene er de to bryst- og eggstokkreftgenene *BRCA1* og *BRCA2*, de fire Mismatch Reparasjons (MMR) genene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2* som gir arvelig tarmkreftsyndromet Lynch Syndrom og prostatakraftgenet *HOXB13* (22-26).

Risikoestimatene er fortsatt usikre, men studier har vist at livstidsrisiko for prostatakraft kan være opp til 30 % for bærere av genfeil i *BRCA2*, og noe lavere ved genfeil i *BRCA1* (27;28). Risiko varierer sannsynligvis mellom de ulike MMR-genene, men kan være opp mot 30 % (23;24), og mellom 30 og 60 % for bærere av genfeil i *HOXB13* (29;30). Det er også vist at genfeil i *BRCA2* gir økt risiko for tidlig og aggressiv prostatakraft med redusert overlevelse (31).

Det er sannsynlig at rundt 5 % av alle menn med prostatakraft har en genfeil i ett av disse genene. Andelen mutasjonsbærere er høyere i undergrupper av prostatakraftpasienter. For eksempel har mellom 10 og 12 % av menn med metastatisk prostatakraft, og menn med prostatakraft og en annen kreftsykdom, slik genfeil.

European Society for Medical Oncology (ESMO) anbefaler bruk av next generation sequencing for metastatisk kreft, inkl. prostatakreft. ESMO anbefaler som et minimum å teste menn med metastatisk kreft for somatiske mutasjoner eller delesjoner i BRCA 1/2 og for microsattelitt instabilitet (MSI-H) (19).

[EAU20, 3.2.1 Family history / genetics](#)

5.6.1 Utredning for arvelig årsak til prostatakreft

Følgende grupper bør tilbys gentesting av urolog eller onkolog:

- Menn med prostatakreft (Gleason ≥ 7) ≤ 60 år
- Menn med høy-risiko prostatakreft (Gleason score ≥ 8 / PSA ≥ 20 /T3 kreft) ved diagnose, uavhengig av alder
- Menn med metastatisk prostatakreft, uavhengig av alder
- Menn med tilbakefall etter kurativ behandling, uavhengig av alder
- Menn med prostatakreft og annen tidligere kreftsykdom før fylte 60 år

Genetisk utredning bør også tilbys prostatakreftpasienter over 60 år som har flere tilfeller av prostatakreft i familien og/eller nære slektninger med annen kreft før 60 år. Disse pasientene bør henvises til genetisk utredning av behandlende lege eller fastlege for vurdering av om det er grunnlag for gentesting.

Ved undersøkelse for arvelig årsak til prostatakreft bør følgende gener undersøkes: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *HOXB13*. Risiko for prostatakreft ved genfeil i *BRCA1* og *PMS2* er sannsynligvis lav, men inntil dette er nærmere avklart bør pasientene tilbys testing av alle genene.

Pasienten bør få både skriftlig og muntlig informasjon om gentestingen (lenke til informasjonsskriv om gentesting). Den som rekvirerer analysen er ansvarlig for å gi informasjon om resultatet til pasienten. Dersom det påvises sykdomsgivende genfeil, skal pasienten henvises til genetisk veiledning ved medisinsk genetisk avdeling etter at behandlende lege har informert pasienten om svaret. Den medisinsk genetiske avdelingen vil gi råd om oppfølging og testing av slektninger.

Dersom det påvises en genvariant av usikker klinisk betydning (VUS), skal pasienten henvises til genetisk veiledning for nærmere informasjon og diskusjon om muligheter for videre utvikling. En VUS skal ikke tolkes som en sykdomsgivende genfeil.

6 Fastlegens rolle tilknyttet prostatakreft

Forebygging, diagnostikk og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende utgjør en stor del av fastlegenes arbeid.

6.1 Fastlegens rolle i diagnostikk og henvisning til pakkeforløp ved prostatakraft

Prostatakraft gir i tidlige stadier sjelden symptomer. Tidligere var det anbefalt å undersøke alle pasienter med vannlatingsplager med tanke på prostatakraft med rektal eksplorasjon (DRE) og PSA. I fravær av andre malignitetssuspekterte symptomer eller funn, er det ingen sikker sammenheng mellom obstruktive vannlatningssymptomer og behandlingstrengende prostatakraft. Beslutning om PSA-testing og DRE bør derfor – på samme måte som hos asymptomatiske menn – kun tas etter nøktern informasjon om potensielle fordeler og ulemper. Har symptomene utviklet seg i løpet av uker, kan urin undersøkes med hensyn på infeksjon.

Diagnoseveilederen i Pakkeforløp for prostatakraft:

<https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/pakkeforlop-for-kreft-diagnoseveiledere/diagnoseveiledere#prostatakraft> (32).

Fastlegene har en selvstendig og avgjørende rolle knyttet til utredning og diagnostikk av kreftsykdom. Ved mistanke om prostatakraft ivaretas filterfunksjonen av urolog.

Urolog/urologisk poliklinikk (unntaksvis fastlege) vurderer om det er **begrunnet mistanke** om kreft i prostata. Ved begrunnet mistanke henvises pasienten til Pakkeforløp for prostatakraft.

Risiko for overdiagnostikk og unødig sykeliggjøring må hele tiden avveies mot gevinsten ved tidlig diagnostikk. Det er viktig å unngå unødig forsinkelse der hvor kriteriene for utredning av kreft er til stede. På den annen side har fastlegen et ansvar for ikke å skape unødig engstelse for pasienter gjennom en for aktiv utrednings- og henvisningspraksis. Helsetjenesten har et samlet ansvar for å begrense overforbruk og feilbruk av diagnostiske ressurser.

6.2 Fastlegens rolle for pasienter som er i aktiv prostatakraftbehandling

Fastlegens rolle overfor kreftpasienten vil være avhengig av mange forhold. Den etablerte lege-pasient relasjonen, avstanden fra hjem til behandlingssted og pasientens tidligere mestringserfaringer knyttet til endringer i livet, vil være avgjørende for hvor involvert fastlegen vil være i oppfølgingen av pasienten. Ved en godt etablert lege-pasient relasjon vil fastlegen kunne bidra til å kartlegge hvordan kreftsykdommen oppleves av den enkelte, og hvilke prioriteringer pasienten selv vil gjøre. Relasjon til pasienten over tid bidrar til at mange fastleger kan gi pasientene kontinuerlig og langvarig oppfølging. Fastlegene kjenner ofte kreftpasientens familie, og kan derfor også ha en viktig rolle med å ivareta berørte familiemedlemmer.

Fastlegen bør være tilgjengelig for å bistå i oppfølging av behandlingen, der det er hensiktsmessig for pasienten.

Innholdet kan være

- Smerter og komplikasjoner etter prostatakirurgi
- Behandling av infeksjoner som oppstår under utredning og behandling
- Hematologisk overvåking mellom eventuelle cytostatika-kurer
- Håndtere bivirkninger av cytostatika behandling
- Justere smerte- og kvalmebehandling
- Gi råd om ernæring
- Håndtere lokale stråleskader i hud, urinveier og tarm
- Avdekke eventuell tromboembolisk sykdom

Fastlegen kan også bidra i behandling av psykiske plager som angst, depresjon og søvnvansker, og ivaretagelse av berørte familiemedlemmer, spesielt barn. Samarbeid med hjemmetjeneste vil også kunne være noe fastlegen naturlig involverer seg i. Ved behov for sykemelding, bør det avklares i hvert enkelt tilfelle om sykehuset eller fastlegen skal sørge for dette. Pasientens beste bør være førende for valgt løsning. God elektronisk samhandling mellom sykehuset og fastlegen er viktig. For å kunne ha en god og oppdatert dialog med pasienten, er det ønskelig for fastlegen å få fortløpende kopier av sykehusets journalnotater,

6.3 Fastlegens rolle for pasienter som er i kontrollopplegg etter prostatakraftbehandling

Handlingsprogrammet anbefaler at kontrollene etter behandling med kurativ hensikt gjøres i samarbeid mellom fastlege og spesialisthelsetjenesten. For nærmere omtale av kontroller, se

Når kreftkontroller skal videreføres til fastlege, bør overføringen være tydelig i epikrise/poliklinisk notat. Pasienten bør orienteres om hensikt, innhold og hyppighet av kontrollene, og fastlegen bør få kopi av denne informasjonen.

Fastlegene vil med stor sannsynlighet ha kontakt med pasienten i denne tiden: dels på grunn av henvendelser for annen sykdom, dels på grunn av plager og spørsmål som angår kreftsykdommen.

Kontrollaktivitet hos fastlegen vil i hovedsak dreie seg om å:

- Avdekke residiv og metastaser som kan behandles og gi bedre utkomme for pasienten
- Avdekke seneffekter og komplikasjoner som kan behandles eller lindres
- Følge opp samlet helsesituasjon, hvor kreftsykdommen er en del av en helhetlig kontekst for den enkelte pasient

Hyppighet av kontroller, samt bruk av billeddiagnostikk og blodprøver, tilpasses målsettingen. Det bør fremgå i epikrise hvilke funn som skal føre til re-henvisning til sykehus. Dersom sykehuset ønsker billedkontroller på sykehuset, ordner sykehuset dette.

6.4 Fastlegens arbeid med plager og komplikasjoner for kreftpasienter i aktiv behandling

Pasienter som gjennomgår behandling for prostatakraft opplever i ulik grad generelle plager og komplikasjoner knyttet til behandlingen Primært ivaretas pasienter i aktiv behandling i spesialisthelsetjenesten, mens noen følges opp av fastlegen parallelt.

(Jf. [kap 8.7](#) Bivirkninger ved kurativ behandling).

6.5 Fastlegens rolle i rehabilitering av kreftpasienter

Tilbudet til rehabilitering for prostatakreftpasienter er forskjellig rundt om i Norge, og behovet for pasienten varierer også. En del pasienter får tilbud om rehabilitering på sykehus.

Fastlegen kan bidra til å avdekke rehabiliteringsbehov, og tilby medisinsk oppfølging og behandling i rehabiliteringsforløpet. Fastlegen kan bistår pasienten i å finne oversikt over, og henvise til, relevante lærings- og mestringstilbud, og avdekke og behandle psykiske ettervirkninger. Fastlegen kan stimulere til egenaktivitet og egenomsorg (inkl. ernæring), henvise til fysisk behandling og trening, samt veilede pasienten til å bruke egnede felles tilbud i kommunen og nærmiljø. Oppfølging av sykemelding og samarbeid med NAV er vesentlige elementer i rehabiliteringsfasen for yrkesaktive kreftpasienter.

(Se [kap. 11](#), Rehabilitering)

6.6 Fastlegens rolle i palliasjon og omsorg ved livets slutt

Palliasjon defineres som aktiv behandling, pleie og omsorg for pasienter med inkurabel sykdom og kort forventet levetid (33).

Jf. [kap. 12](#), Palliasjon.

Se også [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#)

Symptomer/tegn på mere alvorlig/avansert prostatakraft

- Metastaser
 - Skjelettmetastaser
 - Metastaser til viscerale organer som lever og lunger
- Obstruksjon av uretra, ureter, rektum og/eller ødemer i underekstremitetene ved lokalavansert sykdom
- Anemi
- Uremi

Noen pasienter mottar aktiv og livsforlengende behandling gjennom måneder/år, dels i regi av fastlegen. Andre lever med inkurabel kreftsykdom i lang tid uten å motta aktiv kreftbehandling, før den palliative fasen starter. Fastlegen kan i denne mellomfasen gi relevant behandling, identifisere og håndtere eventuelle bivirkninger, og i samarbeid med sykehuset bidra til riktig behandling ved alvorlige komplikasjoner av sykdommen.

6.7 Omsorg ved livets slutt

Fastlegens tilgjengelighet er avgjørende for at pasienter som ønsker det, kan få dø i eget hjem. For pasienter som ønsker å dø hjemme, eller være hjemme så lenge som mulig, er det ønskelig at fastlegen er tilgjengelig også utenom kontortid. Dette avtales i så fall med pasient og pårørende, i samarbeid med hjemmetjeneste og kreftsykepleier. Det bør alltid lages en plan for hvem som skal kontaktes dersom fastlegen ikke er tilgjengelig.

Når en palliativ pasient utskrives fra sykehus og det forventes at fastlegen skal ta aktiv del av oppfølgingen innen 1 uke, bør fastlegen kontaktes og informeres per telefon i tillegg til epikrise.

Kreftsykepleier, hjemmetjeneste og fastlege bør ha et nært samarbeid rundt den døende pasienten. Teamet bør ved behov ha felles møter sammen med pasienten og pårørende på

fastlegens kontor eller i pasientens hjem. Fastlegen har en koordinerende rolle med tanke på å ivareta pasientens medisinske behov. Andre faggrupper kan trekkes inn ved behov, eksempelvis sosionom, fysio- og ergoterapeut. Teamet skal være oppmerksomme på pasientens behov i tro og livssynsspørsmål, og «*hva er viktigste for deg*» bør være styrende for all oppfølging.

Noen steder finnes spesiell kompetanse i frivillige og private organisasjoner som bidrar med omsorg for alvorlig syke og døende pasienter.

6.8 Fastlegens rolle i oppfølging av overleverer etter prostatakraft. Seneffekter etter kreftbehandling

Mange pasienter med prostatakraft vil leve med små og store seneffekter, som følge av sykdommen eller behandlingen.

Fastlegens oppgaver i denne fasen er blant annet:

- Å bidra til rehabilitering og tilfriskning så langt det er mulig.
- Å bistå med sykemelding og samarbeid med NAV
- Å følge pasienter med klinisk kontroll for å avdekke og behandle senkomplikasjoner
- Å være bevisst på pasientens risikoprofil. Fastlegen har, i samarbeid med spesialisthelsetjenesten, ansvar for å følge opp pasientens risiko for ny prostatakraft, og henvise til nytt pakkeforløp der begrunnet mistanke oppstår.
- Seneffekter og risiko knyttet til behandlingen av prostatakraft

Helsedirektoratets faglige råd knyttet til seneffekter etter kreft:

<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/seneffekter-etter-kreft-faglige-rad> (34)

7 Utredning

Utredning av prostatakraft har som alle andre kreftformer en tverrfaglig tilnærming. I utredningen spiller følgende spesialiteter en viktig rolle; patologi, spesialiteter innen billediagnostikk samt urologer. Dette gjenspeiles i kapittelet som er bygget opp med en patologi del, en del som omhandler billediagnostikk og til slutt en urologisk del. I delen om patologi blir det også beskrevet hvordan prostatectomi preperatet blir beskrevet. Under bildediagnostikk blir også mistanke om residiv beskrevet.

7.1 Patologi

Acinære adenocarcinom graderes ved bruk av Gleason score. Det rapporteres cribriform vekst til stede/ikke til stede både for nålebiopsi og radikal prostatectomi. Intraduktalt prostatacarcinom (IDC-P) angis i tillegg til Gleason score både for nålebiopsi og radikal prostatectomi. Ved funn av kun IDC-P på nålebiopsi, bør kommentar skrives om dens assosiasjon med høygradig prostatacarcinom. Duktalt adenocarcinom gis Gleason grad 4, og ved påvist comedonekrose gis Gleason grad 5. Grad gruppe (1–5) angis alltid sammen med Gleason score.

Øvrige kreft typer gis ikke en Gleason score.

I tillegg rapporteres høygradig prostatisk intraepitelial neoplasi (HGPIN) (skal i seg selv ikke utløse rebiopsiering), perinevral infiltrasjon (PNI), fettinfiltrasjon/ekstraprostatisk ekstensjon, intraduktalt prostatacarcinom (IDC-P), seminal vesikkel infiltrasjon (SVI), lymfovaskulær infiltrasjon (LVI).

[EAU20, 4,2 Gleason score and International Society of Urological Pathology 2014 grade](#)

7.1.1 Immunhistokjemi

PINtrippel/cocktail (CK34beta12/p63/AMACR) anbefales brukt ved funn av kun små tumorfoci (<1 mm eller <5 % av prostata nålebiopsi lengde). PINtrippel farging kan overveies for konfirmasjon av tumorfunn påvist i kun en nålebiopsi ved prostata nålebiopsi serie.

7.1.2 TUR-P

Oppgi type carcinom (acinært adenocarcinom/ annet), Gleason score, prosent Gleason grad 4 (35), grad gruppe, utbredelse (dvs. antall spon med carcinom av totalt antall spon -x/y spon, og ca. prosent av alt innstøpt materiale). Støp inn opptil 8 briketter. Ved større vevsmengde: i tillegg én brikett per hvert 5. gram. Ved påvist kreft innstøpes alt vev. Ikke TNM-klassifisering.

7.1.3 TRUS biopsier

Systematisk biopsitaking (10–12 prostata nålebiopsier).

Prostata nålebiopsier sendes separat på hvert sitt formalingsglass. Hver nålebiopsi parafininnstøpes i hver sin brikett.

Antall prostata nålebiopsier og lengde av disse angis. Utbredelse av adenocarcinom angis i hht. hele lengden av nålebiopsien (x/y mm). Det skal angis om det foreligger diskontinuerlig tumorvekst for hver enkelt nålebiopsi, men oppgi mål for hele tumors utbredelse.

Gleason score og Grad gruppe (1–5) angis for hver enkelt prostata nålebiopsi. Gleason score og Grad gruppe på multiple prostata nålebiopsier lagt på samme glass kan slås sammen så fremt nålebiopsiene er fra samme lokalisasjon i prostata.

Prosent (%) Gleason grad 4 angis ved Gleason score 3+4/4+3 (35;36).

Man trenger ikke å angi % Gleason grad 4 ved Gleason score 9 eller 10, dvs. Grad gruppe 5 (37)

Det er ikke enighet i litteraturen om % Gleason grad 4 skal rapporteres ved tumorutbredelse <10 % av prostata nålebiopsiens lengde (37).

Angi alltid hyppigste Gleason grad og høyeste Gleason grad, som utgangspunkt for Gleason score, $x+y=z$.

Lavere Gleason grad som utgjør <5 % av tumors utbredelse skal ignoreres.

Påvist intraduktalt prostatacarcinom (se kommentar ovenfor), perinevral infiltrasjon, fettvevsinfiltrasjon, infiltrasjon i vesicula seminalis angis (NB! en kan ikke skille intraprostatisk fra ekstraprostatisk vesicula seminalis affeksjon på prostata nålebiopsi).

Angivelse av lymfovaskulær infiltrasjon er valgfritt.

7.1.4 Mettningsbiopsier

Behandles og registreres på samme måte som for TRUS

7.1.5 MRI-guidede biopsier

Behandles og registreres på samme måte som for TRUS.

7.1.6 Radikal prostatektomi

Dersom det er 2–3 mm avstand mellom to tumorfoci skal dette oppfatte som separate. Morfologien av tumor tas også i betraktning ved vurdering av separate tumorfoci.

Størrelse av ledende tumor angis, f.eks. i to dimensjoner; 20 x 12 mm (innmerking av tumor med tusj anbefales). Individuelle tumores, med unntak av multifokale, små og lavgradige cancere, tildeles separate Gleason score.

Grading: Ved prostatakraft med Gleason score 3+4 eller 4+3, og Gleason grad 5 som utgjør <5 % av tumors utbredelse, angis tertiær grad 5. Dersom tumor utgjøres av >5 % Gleason grad 5, blir grad 5 en del av Gleason score, på samme måte som for biopsier (for eksemplet over 3+5 hhv. 4+5).

Prosent Gleason grad 4 rapporteres ved Gleason score 3+4/4+3.

Lavere Gleason grad som utgjør <5 % av tumors utbredelse skal ignoreres, For eksempel: 98 % Gleason grad 4 og 2 % Gleason grad 3 gir Gleason score 4+4=8.

Ved Gleason grad 5 som sekundær grad, skal grad 5 alltid rapporteres som del i Gleason score, f.eks. 98 % Gleason grad 4 og 2 % Gleason grad 5, blir Gleason score 4+5=9, og ikke Gleason score 4+4=8 med tertiær grad 5.

pT stadium: pT2 beskriver at tumor vokser innenfor prostatas ytre begrensning. Tidligere subinndeling i pT2a-c er vist ikke å ha klinisk relevans, pga. likt utfall. Subinndeling må derfor ikke angis, dvs. valgfritt.

Ekstraprostatisk ekstensjon (EPE): Vekst av tumor i periprostatisk fettvev eller mikroskopisk inn i blærehalsmuskulatur, i tilfeller der tumor buker ut/strekker seg tydelig utenom prostatakjertelens mer tette stroma (pT3a), eller infiltrasjon inn i vesikkel/vesikler (pT3b).

Fokal/Etablert – utbredelse av EPE kan vurderes på forskjellige måter. Ingen spesifikk metode er anbefalt av ISUP eller WHO.

1. Epstein metode: fokal EPE – et fåtall neoplastiske kjertler utenfor prostata; etablert EPE – alt mer enn fåtall neoplastiske kjertler utenfor prostata
2. Wheeler definisjonen: fokal EPE – tumor sees i < 1 high power field (x40) på >= 2 separate snitt; etablert EPE – alt mer enn for fokal EPE
3. Måling av radiær utbredelse i millimeter

Angi lokalisasjon hvor EPE påvises.

Reseksjonsrand: Angis som fri / ikke fri. Positiv reseksjonsrand foreligger når tumor sees ut i tusjet reseksjonsrand. Lokalisasjon av ufri reseksjonsrand angis, og angis som lineær

Insisjon intraprostatisk: ikke påvist/påvist, og lokalisasjon.

Karinfiltrasjon: ikke påvist/påvist

Perinevral infiltrasjon i ekstraprostatisk vev: ikke påvist/påvist

7.1.7 Regionale lymfeknuter

Ingen lymfeknuter med i preparatet/ totalt antall lymfeknuter (x).

Angi side/lokalisasjon av lymfeknuter. Antall affiserte lymfeknuter på hver side (x/y). Største utbredelse av metastase angis (x mm). Angi eventuell perinodal vekst.

7.2 Bildediagnostisk utredning

Bilediagnostikk har fått en meget sentral plass i utredning av prostatakreft. Dette gjelder ikke bare ved mistanke om metastaser, men også ved lokalisert sykdom. De siste årene har MR-diagnostikken, samt PET/CT, fått en fremtredende rolle.

7.2.1 Deteksjon og lokalisasjon av prostatakreft

Ved innføring av pakkeforløp for prostatakreft ble MR-diagnostikk av prostata innført som en sentral del av utredningen. Studier har vist at MR-prostata egner seg godt til å detektere prostatakreft (38), er fornuftig å bruke i forkant av biopsi (39), i tillegg til å være samfunnsøkonomisk lønnsomt (40).

I pakkeforløpet tas MR i forkant av konsultasjon/biopsi, for å tilrettelegge for kombinert målrettet og standard-biopsi i samme seanse. Slik unngår man å utsette pasienten for infeksjonsrisiko i to biopsirunder. Det er viktig å understreke at MR-prostata ikke er

tilstrekkelig for å utelukke prostatakraft. Metoden har høy negativ prediktiv verdi (NPV), men det forekommer både falske positive og falske negative forandringer.

Det er ikke vist behandlingsmessig forskjell om en benytter 1.5T eller 3T –MR-maskiner. Det er protokollene/opptaksteknikkene til de enkelte maskinene som er mest relevant. Det viktigste er at protokollene inneholder gode T2-vektede og Diffusjons-vektede opptak, i tillegg er det anbefalt å bruke i.v kontrast.

Protokollene som benyttes til utredning skal være omfattende nok til å kunne besvare alle spørsmålene; deteksjon, lokalisasjon og staging. MR-informasjonen skal ikke bare detektere prostatakraft, men også brukes til korrekt/korrigert TNM--staging. TNM staging er viktig for valg av behandlingsstrategi under MDT møtene: Aktiv monitorering, watchful waiting, tidlig kjemoterapi, stråleprotokoll, bekkenfelt, prostatektomi, nervesparing eller ePLND.

7.2.2 (PET-CT eller PET-MR)

Ved bekreftet høy risiko prostatakraft kan Positronemisjonstomografi (PET-CT eller PET-MR) være en nyttig metode for vurdering av sykdomsutbredelse. PET-undersøkelser krever iv-applikasjon av en radioaktiv markert ligand (tracer). I Norge brukes for tiden primært PSMA. PSMA-PET brukes på selekterte pasienter med antatt terapeutisk behandlingsgevinst ved bedre lokalisering av sykdomsutbredelsen

7.2.3 Biokjemisk residiv

Bildedagnostikk ved utredning av biokjemisk residiv etter kurativ rettet terapi retter seg inn mot å avdekke om pasienten har avgrenset lokalisert fokalt residiv i bekkenet, eller oligometastatisk eller disseminert sykdom. Spredningsmønsteret indikerer valg og omfang av behandling.

PET egner seg godt for å utrede residiv etter primærterapi.

PSMA-PET har vist lovende resultater, særlig for påvisning av små lymfeknutemetastaser som kan være vanskelig å avdekke ved CT og MR (41)

NaF-PET og skjelettscintigrafi kan være egnet for påvisning av skjelettmetastaser, men forutsetter sklerotiske skjelettmetastaser med økt osteblastaktivitet. Utfordringen ved metoden er at lesjonene må være av en viss størrelse før de kan identifiseres, og at det kan foreligge økt opptak i f.eks. traumatiske og degenerative skjelettforandringer. Metodene oppdager ikke metastaser utenfor skjelett.

PSMA-PET kan være egnet for påvisning av både ikke-sklerotiske og sklerotiske skjelettmetastaser (42), men pga. mulighet for uspesifikk PSMA opptak i benigne skjelettforandringer, som f.eks. hemangiomer, bør suspekterte skjelettfunn bekreftes med MR.

PSMA-PET før stråleterapi har vist oppsiktsvekkende resultater med endret behandlingsforløp hos ca. halvparten av undersøkte pasienter (43).

Dersom pasienten ikke egner seg til MR, og PET ikke er tilgjengelig, kan man benytte seg av standard CT-utredning med avbildning av thorax/abdomen/bekken og skjelettscintigrafi. CT vil i noen tilfeller være indisert for å avklare om det foreligger organmetastaser utenfor lymfeknuter/-skjelett, noe som vil ha stor prognostisk verdi.

[EAU20, 5.2.4.4. Clinical diagnosis - Guidelines for imaging in PCa detection](#)

7.2.4 Billeddiagnostikk ved metastatisk sykdom

Nytten av konvensjonell billeddiagnostikk som skjelettscintigrafi og CT-abdomen/bekken for utredning av PSA-residiv etter radikal behandling er liten. Sjansen til positive funn øker med høy PSA-verdi og kort PSA-doblingstid. mpMRI av prostataområdet, med samtidig undersøkelse av axialskjelett og lymfeknuter i bekkenet, øker spesifisitet og sensitivitet, men vil fortsatt ofte være negativt, spesielt ved lave PSA-verdier og ved lang PSA-doblingstid. Noen pasienter kan ha mer utbredt sykdom til tross for lave PSA-verdier, og staging med henblikk på lokalt residiv og metastaser bør gjennomføres før eventuell salvage-behandling.

7.2.4.1 PET-CT/PET-MR

Bruk av PET-CT har i studier vist seg å endre medisinsk behandling hos 18–48 % av pasienter med PSA-residiv etter radikal behandling (44-46). Tidlige studier med PSMA PET har vist lovende data med høye deteksjonsrater selv for pasienter med lav PSA, noe som ofte er tilfelle ved biokjemisk residiv etter radikal behandling. Sammenlignende studier mellom Cholin PET og PSMA PET viser at PSMA er betydelig mer sensitiv. I en stor prospektiv multisenterstudie ble behandling endret grunnet PSMA PET hos 62 % av pasientene sammenlignet med konvensjonell billeddiagnostikk (47).

Utredning med PSMA-PET er ikke anbefalt til alle pasienter med residiv etter radikal behandling, men bør kun brukes til pasienter som vil kunne være kandidater for kurativ lokoregional behandling, og med minimum 10 års forventet levetid.

NaF-PET og skjelettscintigrafi egner seg godt til evaluering av progress ved kjente sklerotiske skjelettmetastaser, da opptaket er relatert til økt osteblastaktivitet. Således skal ny tilkomne lesjoner ved gjentagende undersøkelse tolkes som progress av sykdommen. Utfordringen ved metoden er at lesjonene må være av en viss størrelse før de kan identifiseres. Det er av fordel å bruke tomografisk metode SPECT/CT fremfor planar scintigrafi (48).

Helkropp MR kan også benyttes til evaluering, her vil ny tilkomne lesjoner, økende restriksjon ved diffusjon og ødem være tegn til progress etter f.eks MET-RADS kriteriene (49).

PSMA-PET kan også være egnet for å vurdere skjelettmetastaser (42;43).

Målrettede undersøkelser mot kliniske problemstillinger vil følge normal tilnærming, f.eks MR-columna inkludert bekken ved klinikk på truende tverrsnittslesjon.

7.3 Klinisk utredning

Prostatakreft gir i tidlige stadier sjelden symptomer. I Norge som i Danmark har derfor urologene fått tildelt filterfunksjonen ved pakkeforløp prostata.

7.3.1 Prostatabiopsi

En enkelt lett/ moderat forhøyet PSA-verdi bør ikke i seg selv trigge biopsing av prostata. En bekreftelse på PSA-forhøyning bør tas etter minimum 3 uker og før biopsi av prostata.

Prostatabiopsier tas ultralydveiledet transrektalt, som alternativ kan disse tas transperinealt.

Transperineal biopsitakning er til vurdering i Nye Metoder.

Rettede ultralydveiledete prostatabiopsier mot foci beskrevet ved MR prostata er blitt gradvis introdusert i Norge de siste årene. Det anbefales at det i tillegg til rettede biopsier tas biopsier fra hele prostata slik at hele omfanget dekkes, og til sammen 10–12 biopsier blir tatt.

7.3.2 Antibiotikaprofylakse

Standard antibiotika profylakse ved transrectal biopsitakning er quinoloner ifølge EAU guidelines (1). En vanlig profylakse brukt i Norge er p.o. ciprofloxacin, men også p.o. trimetoprim-sulfa er et alternativ. Resistensmønstret varierer noe mellom sykehusene og valg av antibiotika vil gjenspeiles her.

7.3.3 Antall prostatabiopsier og merking

Det bør tas ≥ 8 prostatabiopsier ved et kjertelvolum på 30–40 ml. Det er dog anbefalt at det tas 10–12 biopsier ifølge EAU guidelines. Det tegnes et kart på biopsiskjema hvor biopsiene er tatt fra, og med tallmerking av hver enkelt biopsi, i tillegg til kliniske opplysninger. Hver biopsi legges på et separat glass med tallmerking og pasient-ID.

7.3.4 Komplikasjoner etter biopsi

Ved feber og frostanfall skal pasienten henvises til nærmeste sykehus. Pasienter bør utredes og behandles etter lokale retningslinjer. Insidensen er varierende mellom sykehusene.

[EAU20, 5.2. Clinical diagnosis](#)

8 Behandling med kurativ intensjon

Behandlingsmuligheter

Prostatakreft har mange fasetter og kan ha et dramatisk aggressivt forløp hos noen, men hos andre kan det være langsomt utviklende, og kan hos mange pasienter forbli ubehandlet uten at det utvikles kliniske symptomer (50). Vi vet at sykdomsutvikling er nøye relatert til PSA,

I de følgende avsnittene er det listet opp risikostratifisering, eksisterende behandlingsteknikker, kliniske studier og evidensgrunnlag for anbefalinger for kurativ behandling av de forskjellige risikogrupperne. Behandlingsanbefalingene må basere seg på pasientens allmenntilstand, sykkelighet, forventete levetid, pasientens egne forventninger til behandlingen, og vurdering av antatt behandlingsnytte opp mot risiko for bivirkninger. Valg av behandling er følgelig en prosess hvor pasienten i samråd med legen må ta stilling til forskjellige behandlingsalternativer. Vi har derfor laget et eget kapittel om samvalg.

[EAU20, 6.Treatment](#)

De forskjellige behandlingsalternativer

- Aktiv overvåkning
- Kirurgisk behandling
- Strålebehandling (ekstern strålebehandling, brachyterapi) med, ev. uten, hormonbehandling
- Utprøvende behandling

Et behandlingsopplegg vil ofte kombinere én eller flere behandlingsstrategier over tid.

8.1 Samvalg

Informasjon og brukermedvirkning, med vekt på informasjon og dialog med pasient og pårørende gjennom hele behandlingsforløpet, er en rettighet hjemlet i pasientrettighetsloven (11), og er en erklært helsepolitisk målsetting i Nasjonal helse- og sykehusplan (51). Dette er videre nedfelt i Helsedirektoratets beskrivelse av pakkeforløp for prostatakreft (52).

Samvalg, engelsk «shared decisionmaking», betegner prosessen hvor pasienten inviteres til å ta et valg basert på informasjon om de forskjellige behandlingsalternativene. Der hvor flere alternativer kan velges, og den individuelle pasientens personlige livsbetingelser kan påvirkes forskjellig av de aktuelle alternativene, vil samvalgsprosessen gi bedre informert pasient og pårørende, og større grad av tilfredshet med behandlingsvalg, og konsekvensen av dette.

Samvalg anbefales brukt som beslutningsprosess for alle tilfeller av prostatakreft hvor flere alternative tiltak er aktuelle. Som støtte i samvalgsprosessen, er det utarbeidet samvalgverktøy for prostatakreft som er tilgjengelig på Helsenorge.no: <https://helsenorge.no/samvalg>

8.2 Aktiv overvåking (active surveillance)

Selv om et populasjonsbasert screeningprogram ikke er innført i Norge, får mange menn i Norge i dag diagnosen prostatakreft med bakgrunn i en forhøyet PSA-test. Dette har medført at flere menn får diagnostisert prostatakreft i et tidligere stadium, noe som igjen er med på å øke den enkelte pasients risiko for overbehandling (20;53). For å redusere overbehandling, er aktiv overvåking tatt inn som alternativ til umiddelbar kurativ behandling. Aktiv overvåking er definert som oppfølging av pasienter med prostatakreft med intensjon om å fange opp og

behandle de pasientene som får en progresjon, og å tilby disse en kurativ behandling. Aktiv overvåking må ikke forveksles med symptomstyrt behandling (watchful waiting).

Aktiv overvåking er rettet mot pasienter som er aktuelle for kurativ behandling. Symptomstyrt behandling er rettet mot pasienter der det ikke er aktuelt med kurativ behandling og som skal behandles med lindrende behandling dersom han utvikler symptomer, enten lokalt eller pga. spredning fra sin prostatakraft.

Det er gjort mange studier som undersøker aktiv overvåking, og aktiv overvåking er tatt inn i internasjonale guidelines (54-56).

Følgende grupper er aktuelle for aktiv overvåking:

8.2.1 Lav risiko

Definisjon: klinisk stadium \leq T2a, Gleason grad 3+3, score 6 (Grad gruppe 1), PSA <10

Aktiv overvåking er **anbefalt tilnærming** for denne gruppen pasienter, da risiko for overbehandling er svært stor. For disse pasientene er det svært god dokumentasjon på at det er trygt med aktiv overvåking. Disse studiene har nå lang oppfølgningstid (57-62).

8.2.2 Intermediær – lav risiko

Definisjon: Pasienter med et intermediært risikokriterium, dvs. Gleason grad 3+4, score 7 (gradgruppe 2) med en liten andel grad 4, og/eller PSA 10–20, og/eller klinisk stadium T2b.

Pasienter med primær Gleason grad 4 (gradgruppe 3 eller høyere) er i utgangspunktet *ikke* egnet for aktiv overvåking.

Det er vist i studier at pasienter med kun en liten andel Gleason grad 4 har samme lave risiko for progresjon som pasienter med kun Gleason grad 3+3, score 6 (63). Det samme gjelder pasienter med kun en PSA på 10–20. Hos mange er dette et uttrykk for en forstørret prostata, snarere enn en større tumor (63).

Aktiv overvåking anses som en alternativ tilnærming til disse pasientene spesielt hos pasienter eldre enn 65–70 år (54;56).

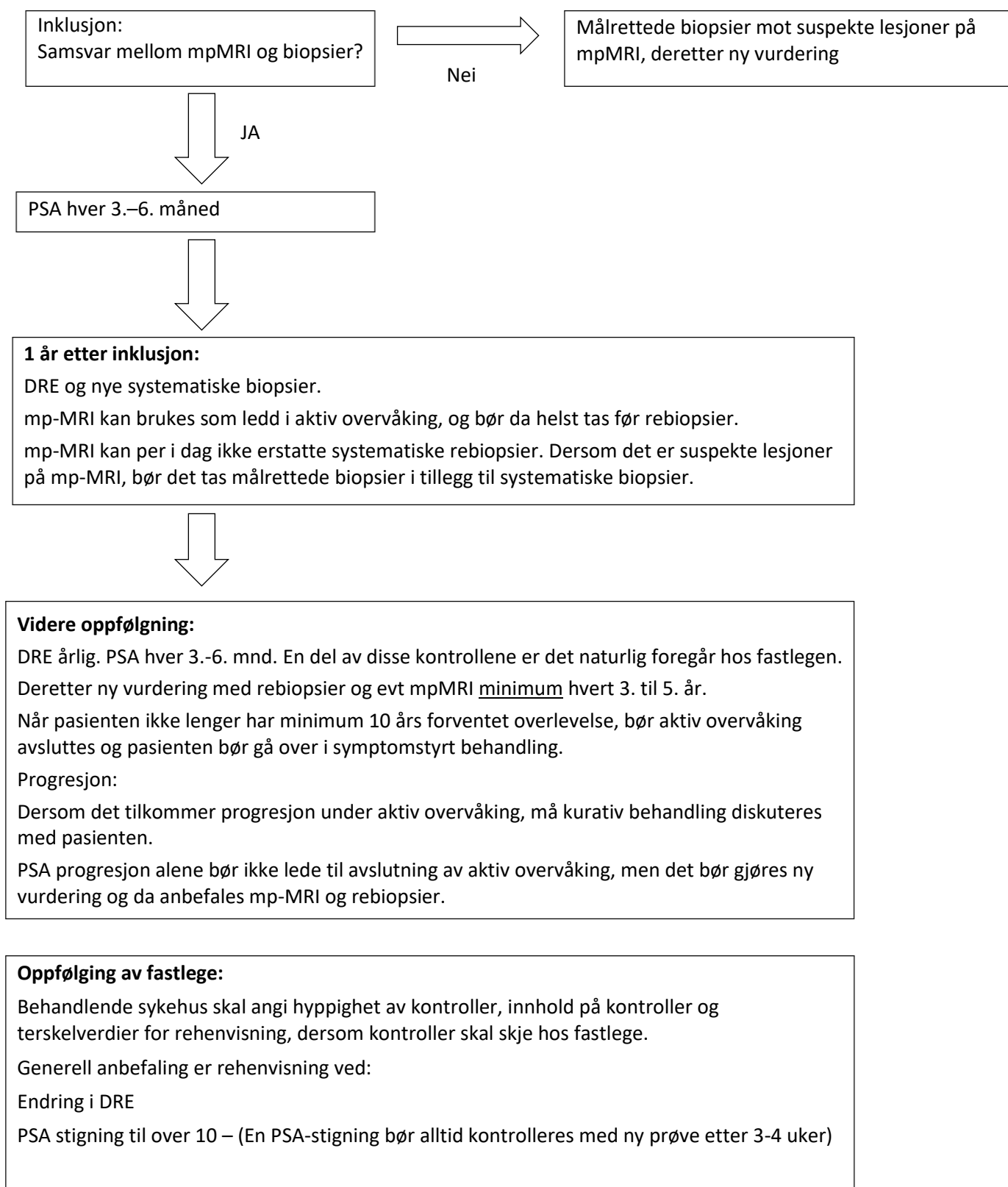
8.2.3 Oppfølging av pasienter i aktiv overvåking

Normalt sett har norske menn allerede fått tatt mp-MRI av prostata før biopsi, i henhold til pakkeforløpet for prostatakraft. Dersom dette ikke er tatt, anbefales mp-MRI før inklusjon i aktiv overvåking.

Dersom mpMRI gir mistanke om understaging eller undergradering, anbefales restaging med målrettede biopsier mot suspekterte lesjoner før beslutning om inklusjon tas.

Under aktiv overvåking kan også mpMRI brukes før rebiopsier. Det vil da kunne gi tilleggsmasjjon om eventuell progresjon.

Forslag til oppfølgingsprogram er angitt under:



[EAU20, 6.1.1 Deferred treatment \(active surveillance/watchful waiting\)](#)

8.3 Radikal prostatektomi (RP)

Ved kurativt rettet kirurgisk behandling av kreft i prostata gjennomføres inngrepet som radikal prostatektomi (RP). De siste årene har robotassistert laparoskopisk teknikk overtatt som hoved operasjonsmodalitet. Metoden er vist å gi mindre blodtap, kortere sykehusopphold og kortere kateterbehandlingstid enn tidligere åpen teknikk (64;65). Det er imidlertid ikke vist bedret overlevelse sammenlignet med åpen kirurgisk teknikk (64;66-69). Målet med inngrepet er å fjerne hele prostata, inkludert sædblærer med frie reseksjonsflater og best mulig bevart kontinens og erektil funksjon.

Det kirurgiske inngrepet utføres enten med nervesparende eller ikke-nervesparende teknikk. Ved nervesparende teknikk reduseres risiko for erektil dysfunksjon (70) og for varig urininkontinens (71). Nervesparende kirurgi bør tilbys så lenge det anses som onkologisk trygt, avhengig av risiko for ekstraprostatisk ekstensjon. Risikoen for ekstraprostatisk ekstensjon vurderes skjønnsmessig ved vurdering av klinisk stadium av prostatakreften, preoperativ mpMRI-prostataundersøkelse og tumorvolum/ISUO/WHO grad gruppe (ISUP GG).

Inngrepet kan suppleres med utvidet lymfeknutetoilette i bekkenet (ePLND) hos pasienter med >5 % risiko for lymfeknutemetastaser. Det er ikke vist overlevelsesgevinst av ePLND, men prosedyren gir prognostisk informasjon, og vil kunne ha betydning for valg av tilleggsbehandling (72). Hvis det påvises lymfeknutemetastaser i bekkenlymfeknutetoiletet, bør endokrin behandling drøftes med pasienten (1).

Momenter som taler for valg av RP som metode for radikalbehandling:

- Stor prostatakjertel (<90 ml)
- infravesikalt avløpshinder
- striktur i bakre urethra
- inflammatorisk tarmsykdom (UC, Mb Chron)
- lav alder (> 15–20 års forventet levetid, risiko for sekundærcancer)

8.3.1 Lav risiko prostatakraft

Aktiv overvåkning (AS) er standardbehandling ved lav-risiko prostatakraft. Dette fordi studier indikerer at risiko for metastaser er mindre hos opererte pasienter først ved observasjonstid >10 år, og fordi overlevelse ikke forskjellig mellom opererte og ikke-opererte pasienter ved observasjonstid < 13 år ([EAU20, 6.1.1.3 Watchful waiting](#) og [6.1.1.4 The ProtecT study](#)).

Radikal behandling, herunder RP, kan vurderes hos pasienter som ikke ønsker AS etter informasjon og individuell vurdering.

Utvidet bilateralt bekkenlymfeknutetoilette er ikke anbefalt å utføre ved RP for lavrisiko prostatakraft. ([EAU20 6.2.1.2 Treatment - low risk disease](#)).

8.3.2 Intermediær risiko prostatakraft

Denne pasientgruppen er stor og heterogen. Risiko for død innen 10–15 år for gruppen samlet er angitt til 20 % med klassifiseringsmetodene som ble brukt før innføring av MRI (73). Radikal behandling anbefales til pasienter med forventet levetid > 10 år. Utvidet bilateralt bekkenlymfeknutetoilette anbefales dersom risiko for affeksjon er høyere enn 5 %

8.3.3 Høy risiko prostatakraft

Ubehandling høyrisiko prostatakraft gir en risiko for død av sykdommen på 20–30 % innen 5 år (73). Det er vist kreftspesifikk overlevelse 15 år etter RP hos 60 % med ISUP-grad 5 i biopsi, og

hos 70 % med PSA >20 når RP gjøres som ledd i et multimodalt behandlingsforløp. ([EAU20, 6.2.3.1.1., 6.2.3.1.2](#))

Hvis pasienten tilhører høyrisikogruppen, anbefales bilateralt utvidet lymfeknutetoilette, siden pasienter i denne gruppen har risiko for lymfeknutemetastaser <5 % (74). Pasienter bør derfor informeres om sannsynlighet for behov for tilleggsbehandling.

8.3.4 Klinisk T3 kreft

Prostatakreft med begrenset ekstrakapsulær vekst kan i utvalgte tilfeller egne seg for RP og utvidet bilateralt bekkenglandeltoilette. Pasientene diskuteres i tverrfaglig møte. De bør også informeres nøye om dette opplegget, og at videre postoperativ strålebehandling, og eventuelt hormonbehandling, kan bli aktuelt. Biologisk yngre pasienter er ofte kandidater for denne tilnærmingen.

Argumenter for kirurgi ved kliniske T3a tumores er:

- I 13–27 % av tilfellene foreligger pT2
- Klinisk T2 kreft oppstages til pT3 i 30–40 % av tilfellene.
- Kirurgi kan bedre eventuell obstruktive vannlatingsplager.
- Det kan gjøres et bilateralt utvidet bekkenglandeltoilette i samme seanse som det gjøres prostatektomi

Det pågår en randomisert prospektiv studie vedrørende behandling av pasienter med klinisk T3 prostatakreft i regi av Skandinavisk prostata cancer gruppe (SPCG-15 studie), hvor pasienter randomiseres til behandling med radikalrettet strålebehandling og hormonbehandling versus radikal prostatektomi med lymfeglandeltoilette. Pasienter med klinisk T3 prostatakreft prostatakreft under 75 år med minst Gleason 4 komponent bør informeres om og søkes inkludert i denne studien.

8.3.5 Prostatakreft med cN+ sykdom

Det er begrenset evidens for RP og utvidet bilateralt bekkenglandeltoilette hos pasienter med klinisk mistanke om spredning til regionale (bekken) lymfeknuter. Anbefalingen er derfor at RP med bilateralt utvidet bekkenglandeltoilette utføres som del av et multimodalt behandlingsopplegg, og at dette må diskuteres med pasientene på individuell basis. Ifølge EAU-guidelines, kan selekterte pasienter som er operert for prostatakreft med lymfeknutemetastaser ha nytte av adjuvant hormonbehandling eller strålebehandling (75).

[EAU20, 6.1.6 General guidelines for active treatment](#)

[EAU20, 6.2 Treatment by disease stages](#)

8.3.6 Antikoagulasjon i forbindelse med robotassistert prostatektomi (RP)

Anbefalingene baserer seg på EAU-guidelines vedrørende tromboseprofylakse innen urologi (76). Ifølge disse deles pasienter inn i tre risikokategorier.

	Risiko
Lav Risiko	Ingen risiko faktorer
Middels Risiko	En av følgende: Alder over 75 år; BMI over 35;

	Venøs tromboembolisme hos førstegradsslektning (forelder, søsken, barn)
Høy Risiko	Tidligere venøs tromboembolisme Pasienter med to eller flere risikofaktorer

All profylakse som anbefales gis i fire uker. Farmakologisk profylakse gis som lav-molekylært heparin (LMH), ved eksempelvis Fragmin 5.000 IE daglig.

	Risiko	Evidens for/mot LMH	Evidens for/mot kompresjonsstrømper
Robotassistert RP	Lav	Sterk mot	Svak mot
	Middels	Svak mot	Svak for
	Høy	Svak mot	Svak for

	Risiko	Evidens for/mot LMH	Evidens for/mot kompresjonsstrømper
Robotassistert RP med ePLND	Lav	Svak mot	Svak for
	Middels	Svak for	Svak for
	Høy	Sterk for	Svak for

Da RP er et inngrep beheftet med risiko for komplikasjoner, og funksjonsforstyrrelser som urininkontinens og erektil dysfunksjon, er informasjon om disse meget viktig. Pasientene bør derfor informeres om viktigheten av – og også instrueres i – å gjennomføre bekkenbunnsøvelser. Ifølge EAU-guidelines foreligger det ikke noen klare anbefalinger, dog er trenden å bruke PDE-5 hemmere tidlig i rehabiliteringen (1). Informasjon om muligheter for henvisning til seksualmedisinsk rådgivning anbefales å inngå i den postoperative oppfølgingen.

8.3.7 Oppfølging av pasienter etter robotassistert prostatektomi (RP)

Spesialisthelsetjenesten har ansvar for å planlegge oppfølging av pasienter etter RP. Oppfølgingen kan med fordel skje i samarbeid med fastlegen. Kontroller bør gjennomføres 3, 6, 12 måneder etter operasjon. Videre kontroller hver 6. måned i andre og tredje år, og deretter årlig ([EAU20 7.1.](#)).

8.4 Kurativ Strålebehandling

Strålebehandling er et aktuelt behandlingsvalg for alle pasienter som skal gjennomføre kurativ behandling av prostatakraft. Kloge behandlingsvalg er avhengig av kontinuerlig multidisiplinært samarbeid mellom urolog, onkolog, MR-radiolog og uro-patolog.

8.4.1 Stråleteknikk

Strålebehandling av prostatakraft i Norge utføres enten med ekstern teknikk eller transperineal-interstitiell som høy-doserate brachyterapi.

Ekstern strålebehandling utføres med høy energi foton-stråling. Det skal brukes konformal (organfigurert) planlegging basert på CT eller MR. Tredimensjonal konformal planlegging (3D-CRT) er fortsatt akseptabel for standartfraksjonert behandling av prostatakjertelen, mens

intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT/VMAT) kreves brukt ved planlegging av bekkenfelt og hypofraksjonert behandling

Det skal brukes bildeveiledet strålebehandling med daglig posisjonskontroll (IGRT). For å visualisere prostata benyttes gullmarkører implantert i prostata før doseplanlegging.

Transperineal interstitiell brachyterapi benytter som strålekilde radionuklider plassert i prostatakjertelen. Avhengig av doserate (stråleenergi/tid), omtales behandlingen som lav- eller høy-doserate brachyterapi. Prosedyren er invasiv og krever bedøvelse (spinalpunksjon, narkose). Høydoserate brachyterapi brukes i kombinasjon med ekstern strålebehandling for intermediær og høyrisiko kreft, og kan også anvendes som fraksjonert monoterapi for lav og intermediærrisiko kreft.

Lav-doserate brachyterapi er et behandlingsalternativ som ikke er tilgjengelig i Norge.

Om ekstern strålebehandling med protoner har fordeler over behandling med fotoner er ikke vist. Protonterapi betraktes derfor som en eksperimentell behandling ([EAU20 6.1.3.2](#)).

8.4.2 Valg av doseringsvolum

8.4.2.1 Prostata og sædblærene

Målvolum for kurativ strålebehandling av prostatakreft inkluderer hele prostata, på grunn av histologisk multifokalitet. Sædblærene inkluderes ved påvist infiltrasjon (T3b), eller etter en individuell risikovurdering for infiltrasjon (T1-3a).

8.4.2.2 Profylaktisk behandling - Bekken lymfeknuter(cN0)

EAU avstår fra å gi en behandlingsanbefaling på grunn av manglende dokumentasjon på klinisk effekt. Det gjelder både ved klinisk fravær av lymfeknutespredning (cN0) og ved begrenset spredning (c/pN1).

På den ene siden har strålebehandling av regionale lymfeknuter vært studert lenge uten at det har kunnet vises en overlevelsesgevinst for pasienter med cN0 sykdom (77;78). På den annen side har studier av høy-risiko kreft lenge inkludert et bekkenfelt

[EAU20 6.2.3.2.2 Lymph node irradiation in cN0](#).

Relative kontraindikasjoner mot å inkludere et bekkenfelt i behandlingsplanen er inflammatorisk tarmsykdom, uttalt aterosklerose, diabetes mellitus, tidligere abdominalkirurgi og tidligere strålebehandling mot bekkenet.

8.4.2.3 Behandlingsvalg for cN1 sykdom

Ved påvist lymfeknutespredning henviser EAU-guidelines til at lokal strålebehandling kombinert med antihormonell behandling gir bedre overlevelse sammenlignet med monoterapi ([EAU20 6.2.4.2](#); [6.2.4.3](#)).

Antihormonell behandling, kombinert med strålebehandling av prostata og bekkenlymfeknutene, kan øke både sykdomsfritt intervall og overlevelse sammenlignet med antihormonell behandling alene (79;80).

8.4.3 Fraksjonering

Behandling med 1.8–2.2 Gy per fraksjon omtales som standardfraksjonering. Større fraksjonsdoser betegnes som hypofraksjonering. For en biologisk ekvivalent dose medfører hypofraksjonering en betydelig reduksjon av antall fremmøter og behandlingstid. Moderat hypofraksjonering betegner fraksjonsdoser mellom 2.5 og 4.0 Gy. For doser over 5.0 Gy brukes begrepet ekstrem - eller ultrahypofraksjonering.

Moderat hypofraksjonert behandling er et alternativ til standard fraksjonert behandling av prostatakjertelen, men brukes foreløpig ikke i kombinasjon med bekkenfelt utenfor studier. Behandlingsteknikken må følge en av de publiserte studieprotokollene (81;82). Betydelige vannlatingsplager og behandling mot store volum fremstår i dag som relative kontraindikasjoner for hypofraksjonering.

Ekstrem hypofraksjonering skal bare utføres i studier.

8.4.4 Kombinasjon med antihormonell behandling

For intermediær og høyrisiko kreft anbefales antihormonell behandling i kombinasjon med strålebehandling (83;84). Kreftens risikoprofil (uavhengig av dose) indikerer kort-, langvarig eller livslang antihormonell behandling (se neste avsnitt).

I tillegg til å bedre effekten av strålebehandling, benyttes også hormonbehandling før strålebehandling der man ønsker volumreduksjon av prostata før behandlingsstart, uavhengig risikogruppe, vanligvis for 3 mnd.

8.4.5 Lokalisert prostatakraft (T1-2 N0 M0)

8.4.5.1 Lav risiko kreft

Overvåkning: Det anbefales primært aktiv overvåkning ([Kap.8.2 Aktiv overvåkning](#)).

Behandlingsvalg: Pasienter som avviser aktiv overvåkning, eller av annen grunn ikke er kandidat for aktiv behandling, kan eventuelt behandles radikalt med enten strålebehandling eller operasjon.

Dose og fraksjonering: Moderat hypofraksjonert behandling (3 Gy x 20) er standard i Norge. Behandling med 60 Gy /20 fraksjoner er non-inferior/ikke underlegen på effekt og toleranse sammenlignet med 74 Gy/37f og 78 Gy /39f (81;82).

Antihormonell behandling anbefales ikke brukt ved lavrisiko kreft, annet enn om volumreduksjon av prostatakjertelen er nødvendig.

8.4.5.2 Intermediær risiko kreft

Behandlingsvalg: Både operasjon og strålebehandling må drøftes med pasienten. Aktiv overvåkning kan vurderes for selekterte pasienter som en alternativ tilnærming.

Dose og fraksjonering: 78 Gy/39f. Moderat hypofraksjonering med 60 Gy /20f sidestilles (81) for behandling mot prostata uten bekkenfelt.

Antihormonell behandling: Det anbefales kortvarig antihormonell behandling i 6 mnd.

8.4.5.3 Høy risiko, lokalisert kreft

Behandlingsvalg: Både operasjon og strålebehandling må drøftes med pasienten.

Dose og fraksjonering: 78 Gy/39f er standard behandling. EBRT med høy-dose brachyterapi boost er en alternativ tilnærming (85).

Antihormonell behandling: Det anbefales langvarig antihormonell behandling i 2-3 år.

8.4.6 Lokalavansert, ikke metastatisk prostatakraft (T3 N0 M0)

Behandlingsvalg: Strålebehandling er standardbehandling. Alle pasienter med lokalavansert prostatakraft bør vurderes for inklusjon i SPCG15 (86). Studien er åpen for rekruttering ved de fleste norske sentra. Studien inkluderer pasienter med lokalavansert kreft (palpatorisk eller radiologisk sikker T3, påvist Gleason grad 4 komponent, PSA < 100 og alder <76 år). SPCG15 randomiserer mellom strålebehandling mot prostata, vesikler og ev. bekkenlymfeknuter, kombinert med 2 års hormonbehandling i standardarmen, mot radikal prostatektomi med LK-disseksjon i den eksperimentelle armen. Pasienter som velger operasjon, eller ønsker inklusjon i SPCG15 studien, må informeres om høy risiko for postoperativ strålebehandling etter kirurgi (Gleason score 7a, PSA < 10 → 32 %; Gleason score ≥8, PSA ≥20 → 71 %; (87).

Dose og fraksjonering: 78 Gy/39f. EBRT med høy-dose brachyterapi boost er en alternativ tilnærming ved kapselinfiltrasjon, mens betydelig vesikkelinfiltrasjon er som regel en kontraindikasjon.

Antihormonell behandling: Det anbefales langvarig antihormonell behandling i minst 2 år.

8.4.7 Høydosert lokoregional strålebehandling ved N1/M1 sykdom

Pasienter med primærmestastatisk sykdom skal vurderes for induksjonsterapi. (Jf. [Kap. 9 Systembehandling ved metastatisk prostatakraft](#)).

Pasienter med begrenset tumorvolum (definisjon etter Chaarted studien (88)) har nytte av å kombinere systembehandling med høydosert strålebehandling mot prostata (89).

8.4.8 Høydosert strålebehandling av metastaser

Ablativ strålebehandling (eller reseksjon) av metastaser kan ev. utsette behov for antihormonell systembehandling (90). En slik tilnærming betraktes som eksperimentell.

8.4.9 Oppfølging

Spesialisthelsetjenesten har ansvar for å planlegge oppfølging av pasienter etter radikal strålebehandling. Oppfølgingen kan med fordel skje i samarbeid med fastlegen. Kontroller bør gjennomføres 3, 6, 12 måneder etter avsluttet strålebehandling. Videre kontroller hver 6. måned i andre og tredje år, og deretter årlig.

[EAU20, 6.1.3 Radiotherapy](#)

[EAU20, 6.2 Treatment by disease stages](#)

8.5 Kurativ behandling annen terapi

Annen lokalbehandling enn radikal prostatektomi, radikal stråleterapi og aktiv overvåkning anses som eksperimentell. Dette gjelder for high-intensity focused Ultrasound (HiFu), kryoterapi og all fokal behandling. All slik behandling bør kun gis i regi av kliniske studier.

I regi av Dr. Eduard Baco, Urologisk avd. ved OUS-Aker sykehus, foregår det en prospektiv randomisert nasjonal studie, hvor pasientene randomiseres mellom RP versus HIFU for lokalisert kreft i prostata (91).

[EAU20, 6.1.5 Investigational therapies](#)

8.6 Behandling av PSA-residiv etter radikal behandling

[EAU20, 6.3 Management of PSA-only recurrence after treatment with curative intent](#)

8.6.1 PSA-residiv

Etter radikal prostatektomi skal PSA ikke være målbar. PSA-residiv etter radikal prostatektomi er definert som PSA $\geq 0,2$ ng/l. Etter radikal strålebehandling er PSA-residiv definert som stigning i PSA med ≥ 2 ng/l sammenlignet med laveste verdi under strålebehandling, med eller uten hormonbehandling (16;92). Det er kommet svært sensitive metoder for måling av PSA, og enhver stigning av PSA etter prostatektomi bør vurderes av spesialist. Der er relativt hyppig med benign kjertelnev i operasjonsmarginene, noe som kan gi en vedvarende, men vanligvis svært lav PSA etter kirurgi (93). Således er ikke målbar PSA etter operasjon alltid entydig residiv.

8.6.2 Forventet forløp etter PSA-residiv

Om et PSA-residiv utvikler seg videre til et klinisk residiv, som etter hvert gir morbiditet og økt mortalitet, er vanskelig å forutse. Pasienter PSA-residiv med langt intervall fra radikal behandling (>3 år), lav Gleason score (<7) og lang PSA-doblingstid (over 12 måneder) vil sjelden utvikle metastaser, og har dermed liten risiko for å dø av prostatakraft selv uten behandling. Derimot har pasienter med primært høy Gleason score (8–10), PSA-doblingstid <3 måneder, T3b eller kort intervall fra radikal behandling (<3 år) stor risiko for å utvikle metastaser, og dermed økt risiko for å dø av prostatakraft (94;95). Tid fra PSA-residiv til eventuelle metastaser vil variere mye avhengig av overnevnte risikofaktorer, men er i snitt mellom syv og åtte år.

8.6.3 Billeddiagnostikk ved PSA-residiv

Nytten av konvensjonell billeddiagnostikk som skjelettscintigrafi og CT-abdomen/bekken for utredning av PSA-residiv etter radikal behandling er liten. Sjansen til positive funn øker med høy PSA-verdi og kort PSA-doblingstid. mpMRI av prostataområdet, med samtidig undersøkelse av axialskelett og lymfeknuter i bekkenet, øker spesifisitet og sensitivitet, men vil fortsatt ofte være negativt, spesielt ved lave PSA-verdier og ved lang PSA-doblingstid. Noen pasienter kan ha mer utbredt sykdom til tross for lave PSA-verdier, og staging med henblikk på lokalt residiv og metastaser bør gjennomføres før eventuell salvage-behandling.

For fylldig informasjon, se [punkt 7.2.4 Billeddiagnostikk ved metastatisk sykdom](#).

8.6.4 Behandling av lokalt residiv

8.6.4.1 Residiv etter prostektomi

Tidlig ekstern salvage-strålebehandling øker sjansen for kurasjon ved persisterende eller stigende PSA etter RP, og er standardbehandling av biokjemisk residiv etter RP. Behandling bør

kun tilbys pasienter med forventet levetid på over 10 år. Alle pasienter som er kandidater for radikal salvage-behandling bør diskuteres i MDT.

Over 60 % av pasienter behandlet med strålebehandling vil oppnå ikke-målbar PSA-verdi dersom behandlingen gis før PSA stiger over 0,5 (96;97).

Pasienter med langt intervall fra radikal behandling (>3 år), lav Gleason score (<7) og lang PSA-doblingstid (over 12 måneder), kan følges tett, og eventuelt tilbys utsatt salvage-strålebehandling.

8.6.4.2 Residiv etter radikal strålebehandling (RT)

Kurativ behandling etter radikal strålebehandling vil alltid være lokalisert behandling som radikal salvage prostatektomi, brachyterapi, HIFU eller cryoterapi. Alle anførte behandlingsoptimaliteter er vist å kunne resultere i ikke målbar PSA-verdi hos rundt 50 % av pasientene. Behandling bør kun tilbys pasienter med forventet levetid på over 10 år, og kun etter histologisk verifisering av lokalt residiv. Det foreligger ikke god nok dokumentasjon til å anbefale noen metoder fremfor andre. Alle pasienter som er kandidater for radikal salvage-behandling bør diskuteres i MDT.

Salvage-RP er best dokumentert, men risikoen for bivirkninger er mye høyere enn ved primær RP, og resultatene er best hos selekterte pasienter, i.e. lav PSA før RT (<10), T1/T2 og N0.

Salvage brachyterapi, HIFU og cryoterapi er alle mulige opsjoner. Grunnet behov for mer dokumentasjon, bør alle pasienter som planlegges behandlet med disse modaliteter inkluderes i prospektive behandlingsprotokoller/studier.

8.6.5 Salvage-strålebehandling

Standard behandling er 2 Gy fraksjoner 66 til 70 Gy (98;99). Målvolum vil være prostatalosje.

Pasienter med høy risiko for lymfeknutemetastaser kan tilbys elektiv strålebehandling mot bekkenfelt med fraksjonering 2 Gy x 25 til 50 Gy. For å vurdere risiko kan man benytte nomogram. Det er lite dokumentasjon på effekt av behandlingen og hvor høy risiko pasienter skal ha før man tilbyr elektivt bekkenfelt, men pasienter med preoperativ risiko på for eksempel over 20 % kan vurderes for bekkenfelt, samt pasienter som ikke er operert med glandeltoilette. Grunnet dårlig dokumentasjon må fordeler og ulemper av behandlingen diskuteres grundig med pasienten, om mulig bør behandlingen gis innenfor protokoll.

8.6.6 Kombinasjon med hormonbehandling

For kurativ strålebehandling er det godt dokumentert effekt av å kombinere hormonbehandling og strålebehandling for å oppnå kurasjon av sykdom. For salvage-behandling foreligger det dokumentasjon på bedret overlevelse ved å kombinere 24 måneder ADT med salvage-strålebehandling for pasienter med PSA-residiv etter operasjon for T3 og T2(ufri margin), samt bedret PFS ved å kombinere 6 måneders ADT med salvage-strålebehandling (100;101). Studiene bekrefter prinsippet med at kombinasjonen av hormonbehandling og strålebehandling har synergistisk effekt ved radikal strålebehandling av prostatakraft. For pasienter som har residiv etter behandling for intermedieær og høy risikokraft, anbefales hormonbehandling som ledd i den kurative salvage-strålebehandling etter samme prinsipper som ved primær strålebehandling, dvs. 6 måneder ADT hos pasienter operert for intermedieær sykdom, og 24 måneder ADT for pasienter operert for høy risiko sykdom.

8.6.7 Adjuvant strålebehandling versus salvage-strålebehandling

Adjuvant-strålebehandling innebærer postoperativ konsoliderende strålebehandling, uten at man har påvist et residiv. Salvage-strålebehandling innebærer strålebehandling etter påvist residiv av sykdom. Det foreligger ingen prospektive studier på adjuvant versus salvage-strålebehandling. Foreløpige retrospektive data tyder på at tidlig salvage-strålebehandling er like effektiv for adjuvant strålebehandling, og man unngår overbehandling av de pasienter som aldri ville utviklet biokjemisk residiv. Hos pasienter som er operert, og der det foreligger moderat spredning til lymfeknuter (under 4 lymfeknuter), tyder data på at adjuvant strålebehandling i tillegg til ADT kan gi en gevinst på overlevelse (102).

8.6.8 Oppfølging

Pasienter behandlet for PSA-residiv med kurativ intensjon bør følges på samme måte som pasienter behandlet med primær radikal strålebehandling. Spesialisthelsetjenesten har ansvar for å planlegge oppfølging av pasienter behandlet med radikal strålebehandling. Oppfølgingen kan med fordel skje i samarbeid med fastlege. Første kontroll bør gjennomføres 3 måneder etter avsluttet strålebehandling, videre kontroller hver 6. måned.

Jf. [EAU20 6.3.5.2 Salvage radiotherapy combined with androgen deprivation therapy](#)

8.7 Bivirkning ved kurativ behandling

Kurativ behandling av prostatakraft er ofte assosiert med flere bivirkninger, som kan være lokaliserte og / eller generelle. De hyppigste bivirkningene av behandling påvirker seksuelle, urinære og tarmfunksjoner.

8.7.1 Seksuelle bivirkninger

Seksuell dysfunksjon er den vanligste bivirkning etter helbredende behandling av prostatakraft (103). Flere studier av menn som hadde tilfredsstillende erektil funksjon før kirurgi viser at 29 –100 % utvikler erektil dysfunksjon etter kirurgi (103;104). Erektil dysfunksjon kan også være forårsaket av RT, fordi neurovaskulær bunt, indre pudendal arterie og proksimal penile struktur er utsatt for stråling, noe som fører til en eventuell utvikling av langsom ødeleggelse av vev, fibrose og innsnevring av arteriediametere (105). I motsetning til dysfunksjonen som oppstår kort tid etter operasjonen, øker forekomsten av erektil dysfunksjon etter RT de første 5 årene (106).

8.7.2 Bivirkninger fra urinveiene

Både RP og RT påvirker urinfunksjonen, men på forskjellige måter. Etter RT kan akutt inflammatorisk prostatitt og/eller blærekatarr føre til symptomer som økt frekvens, haster, inkontinens, retensjon og dysuri. Disse symptomene er ofte forbigående, men kan følges av langsiktige bivirkninger som blærefibrose, strikturer, sfinkterskader og kronisk irriterende uretritt og/eller blærekatarr. Pasienter gjennomgikk RP har en tendens til å oppleve urinlekkasje oftere enn menn behandlet med RT (107).

8.7.3 Bivirkning fra endetarmen

Tarmfunksjonen påvirkes først og fremst av RT fordi den fremre veggen i endetarmen er inkludert i strålingsfeltet til prostata. Tarmdysfunksjon kan ofte deles inn i akutte og kroniske faser. Akutte bivirkninger er forårsaket av epitelskader, noe som kan føre til diaré og smertefull

avføring. Kroniske strålingseffekter på endetarmen inkluderer fibrose og vaskulære skader, noe som kan føre til symptomer som økt flatulens, rektal blødning, diaré, smertefulle avføring, hastighet i endetarmen, økt frekvens og fekal lekkasje (108). Symptomene er mer alvorlige hvis lymfeknuter også blir bestrålt, og risikoen for bivirkning av sen tarm øker med høyere stråledoser.

8.7.4 Fatigue og endokrin påvirkning

Fatigue er et vanlig symptom på kreft og kreftbehandling. Det ses mer etter RT enn ved kirurgi. Man antar at dette er multifaktoriant, betinget av at strålebehandling gir mer frigjøring av proinflammatoriske cytokiner, samt at disse mennene i noe større utstrekning har mer komorbiditet (109;110). Dersom pasienten får hormonterapi neo og adjuvant i forbindelse med RT øker risikoen noe for osteoporose og annen endokrin påvirkning. Disse bivirkningene er som oftest reversibel når man slutter med denne behandlingen.

8.7.5 Sekundærkreft etter radikal strålebehandling

Strålebehandling mot prostata gir på sikt en økt risiko for sekundærcancer. Risikoen ligger rundt 2–4 % og rettes spesielt mot organer i bekkenet, colon/rektum og blære. Sekundærcanceren ses etter 10–15 år eller mer. Selv om risikoen er lav bør dette tas med i betraktning ved valg av behandling, spesielt hvor lang levetid er forventet (111)

[EAU20, 8.2. Adverse effects of prostate cancer therapies](#)

[EAU20, 8.3.1.2. Guidelines for quality of life in men undergoing local treatments](#)

9 Systembehandling ved metastatisk prostatakraft

Metastatisk prostatakraft defineres som spredning til lymfeknuter over delingsstedet til arteria iliaca interna, skjelettet og/eller andre organer. I det følgende omtales et skjønnsmessig utvalg av klinisk relevante problemstillinger. For fullstendig oversikt vises til EAU-guidelines.

9.1 Metastatisk «hormonsensitiv» prostatakraft

«Hormonsensitiv prostatakraft» betegner ubehandlet sykdom og sykdom som holdes under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (serumtestosteron < 1.7 ng/L).

Livslang kastrasjon med medikamenter eller orchiektomi danner grunnlaget for å oppnå sykdomskontroll. Annen behandling kommer i tillegg.

Alle pasienter som starter kastrasjonsbehandling mot metastatisk prostatakraft bør innen 3 mnd. vurderes for induksjonskjemoterapi med 6 kurer docetaxel 75 mg/kvm hver 3. uke (112). Nytteeffekt på gruppenivå i form av forlenget overlevelse, progresjonsfrihet og tid til symptomutvikling, sammenlignet med kastrasjonsbehandling alene, må vurderes opp mot ulempen ved å eksponeres for kjemoterapi tidlig i sykdomsforløpet, spesielt hos eldre og/eller komorbide. Overlevelsesgevinst er best dokumentert ved metastaser på diagnosetidspunktet og mer usikker ved langsomt progredierende metastaser flere år etter påvist lokalisert sykdom.

De nye antihormonelle medikamentene abirateron (113), apalutamid (114) og enzalutamid (115) har vist sammenlignbar overlevelsesgevinst som docetaxel når de kombineres med kastrasjonsbehandling ved hormonsensitiv metastatisk prostatakraft. Regulatorisk pr. juli 2020 foreligger markedsføringstillatelse for abirateron og apalutamid. Beslutningsforum besluttet 28.01.19 at Abirateron (Zytiga) ikke innføres til behandling av nylig diagnostisert høyrisikometastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi. Apalutamid er til vurdering i nye metoder.

Pasienter med primærmestastatisk prostatakraft og lav metastasebyrde (<5 skjelettmetastaser på skjelettscintigrafi og fravær av viscerale metastaser) bør vurderes for strålebehandling mot prostata med «kurativ» fraksjonering etter oppstart kastrasjonsbehandling og eventuell gjennomført induksjonskjemoterapi. Behandlingen er assosiert med 7 % bedring av 3-års-overlevelse i denne pasientgruppen (116).

9.2 Kastrasjonsresistent prostatakraft

«Kastrasjonsresistent prostatakraft» defineres som sykdomsprogresjon på tross av serumtestosteron i kastrasjonsnivå (<1.7 ng/L).

Kastrasjonsbehandling skal kontinuieres livslangt på tross av progresjon.

9.2.1 Kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft

«Kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft» betegner biokjemisk progresjon med PSA-stigning under pågående kastrasjonsbehandling uten at det er påvist metastaser ved CT og skjelettsintigrafi. Ved PSA-doblingstid < 10 mnd er det dokumentert gjennom 3 randomiserte kontrollerte studier at de nye antiandrogenene enzalutamid (117), apalutamid (118) og darolutamid (119) bidrar til å forsinke utviklingen av synlige metastaser sammenlignet med placebo. Lengere oppfølgingstid har også dokumentert overlevelsesgevinst (120-122). Regulatorisk har medikamentene markedsføringstillatelse for denne indikasjonen. Beslutningsforum besluttet 31.08.2020 at Apalutamid kan innføres til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), forutsatt at prisen er lik eller lavere enn prisen som lå til grunn ved beslutningen. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020. Darolutamid er til vurdering i Nye metoder.

I klinisk praksis vil man hos de fleste påvise metastaser ved mer sensitive metoder som MR og PSMA-PET-CT. Disse vil da kunne behandles i henhold til anbefalingene for metastatisk kastrasjonsresistent sykdom.

Ved kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft, og symptomgivende eller raskt progredierende lokoregional sykdomsprogresjon, bør lokalbehandling vurderes (strålebehandling, ev. prostatektomi i selekterte tilfeller, palliativ TUR-P). Når lokalbehandling er forsøkt, eller ikke tilrådelig, bør man forsøke å oppnå sykdomskontroll med systembehandling etter de samme prinsippene som for kastrasjonsresistent metastatisk sykdom, selv om evidensgrunnlaget er hentet fra studier av metastatisk sykdom.

9.2.2 Kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft

Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter (abirateron eller enzalutamid, docetaxsel, kabazitaxsel og radium 223). Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon. Førstevalg er et av de nye antihormonelle medikamentene abirateron eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaxsel. I klinisk praksis velger man ofte abirateron eller enzalutamid pga. bedre toleranse sammenlignet med kjemoterapi. Effekten av rebehandling med docetaxsel der det er gitt i hormonsensitiv fase er ikke undersøkt i kontrollerte studier, men kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall. Pasienter som tidligere har mottatt docetaxsel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med abirateron eller enzalutamid, bør tilbys annen-linjes kjemoterapi med kabazitaxsel fremfor det alternative anihormonelle medikamentet, basert på dokumentert overlevelsesgevinst i en randomisert kontrollert studie (123). Radium 223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er forsøkt eller kontraindisert (124).

9.3 Medikamentell behandling mot prostatakraft

9.3.1 Endokrinterapi

Antiandrogenet enzalutamid og androgensyntesehemmeren abiraterone i kombinasjon med prednisolon har tilsvarende indikasjonsstillinger ved behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft; ved progresjon hos pasienter som ikke har fått kjemoterapi (125;126) eller ved progresjon under eller etter docetaxsel (127;128). Medikamentene anses å ha likeverdig effekt. Ca 25 % oppnår sykdomskontroll i mer enn 2 år. Førstevalg styres i Norge

av LIS-anbudene, og har de siste årene vært enzalutamid. Ulik bivirkningsprofil og ulikt interaksjonspotensiale kan likevel gi grunnlag for individuelt tilpassede behandlingsvalg. Ved enzalutamid må man spesielt være oppmerksom på interaksjoner med mange vanlige legemidler, inkludert perorale antikoagulantia, risiko for funksjonstap inkludert fatigue, øket søvnbehov, redusert matinntak, negativ kognitiv påvirkning (hukommelse, konsentrasjon), falltendens og senket krampeterskel. Dosereduksjon kan i mange tilfeller bedre toleranse samtidig som sykdomskontroll opprettholdes. Ved abirateron/prednisolon må man spesielt være oppmerksom på interaksjon med metoprolol, væskeretensjon/forverring av hjertesvikt og transaminasestigning. Etter forbigående respons på abirateron/prednisolon, kan det oppnås ny biokjemisk respons ved å endre prednisolon 10 mg/døgn til deksametason, 0.5 mg x 1, samtidig som abirateron kontinueres (129).

Kortikosteroider kan alene gi gode og langvarige responser via sekundære hormonelle mekanismer. Overlevelsesevinst er ikke dokumentert. Deksametason, 0.5 mg x 1, er mer effektivt enn prednisolon 10 mg/døgn (130). Behandlende lege må ha klart for seg om steroider brukes som spesifikk tumorrettet behandling eller mot paraneoplastiske symptomer.

Eldre antiandrogener som bicalutamid, flutamid og nilutamid kan også gi responser uten at overlevelsesevinst er dokumentert. Enzalutamid er vesentlig mer potent og bør rutinemessig foretrekkes som antiandrogen ved kastrasjonsresistens (131). Eldre antiandrogener skal alltid seponeres ved progredierende sykdom pga. potensiell agonistisk effekt.

9.3.2 Kjemoterapi

Docetaxel 75 mg/kvm hver tredje uke (D-21), eller docetaxel 50 mg/kvm hver annen uke (D-14), er indisert som livsforlengende kjemoterapi i første linje ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft. D-21 har siden 2004 vært standard (132;133). D-14 er senere vist å være minst like effektivt, med lavere risiko for hematologiske bivirkninger (134). Docetaxel ukedose 30 mg/kvm i 5 av 6 uker kan tilbys de som ikke forventes å tåle D-21 eller D-14. Ukedose + pred. har gitt dårligere totaloverlevelse enn D-21 + prednisolon (132), men en klar trend mot forlenget overlevelse sammenlignet med prednisolon alene i en norsk fase-II studie (135).

Kabazitaksel 20 mg/kvm, eller 25 mg/kvm, hver 3. uke er indisert som livsforlengende kjemoterapi hos pasienter som tidligere har fått docetaksel (136). 25 mg/kvm var tidligere standard-dosering. En randomisert kontrollert studie har imidlertid vist at 20 mg/kvm er «non-inferior» for primærendepunktet totaloverlevelse, samtidig som det gir mindre hematologisk toksisitet (137). 25 mg/kvm ga høyere sannsynlighet for objektiv respons. I praksis vil mange av pasientene være sårbare for toksisitet. Faggruppen foreslår derfor 20 mg/kvm som standard-dosering. 25 mg/kvm kan gis etter en individuell vurdering til unge pasienter med gode benmargsreserver og behov for objektiv respons. Kabazitaksel gir tilnærmet lik totaloverlevelse som docetaksel hos pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft som ikke tidligere har fått kjemoterapi (138). På grunn av betydelig prisforskjell, anses docetaksel som førstevalg, med mindre det foreligger gode medisinske grunner til å velge kabazitaksel. Dette vil først og fremst gjelde pasienter med nevropati eller andre nevrologiske sykdommer og de som har fått docetaksel i hormonsensitiv fase.

9.3.3 Radiofarmaka

Radium-223 er indisert ved symptomgivende skjelettmetastaser fra kastrasjonsresistent prostatakraft. Overlevelsesevinst sammenlignet med «best supportive care» er dokumentert

ved inntil 6 infusjoner hos pasienter uten viscerale metastaser som tidligere hadde fått docetaxel, eller som ikke var aktuelle for kjemoterapi (124). Pasienter uten kontraindikasjoner bør også ha vært gjennom behandling med abirateron eller enzalutamid før man velger radium-223.

Kombinasjon med andre kreftmedikamenter, unntatt kastrasjonsbehandling og benresorpsjonshemmer, skal kun gis innenfor rammene av eksperimentelle studier.

9.3.4 Persontilpasset behandling

Det foreligger pr. juli 2020 ingen etablerte biomarkører som kan styre behandlingsvalg av godkjente medikamenter i Norge mot metastatisk prostatakraft. European Society for Medical Oncology (ESMO) anbefaler bruk av next generation sequencing for metastatisk kreft, inkl. prostatakraft. Det anbefales som et minimum å teste menn med metastatisk kreft for somatiske mutasjoner eller delesjoner i BRCA 1/2 og for microsattelitt instabilitet (MSI-H) (19). Faggruppen stiller seg bak denne anbefalingen fra ESMO

Omtrent 20 % av pasienter med metastatisk prostatakraft har nedarvede eller ervervede mutasjoner i DNA-reparasjonsgener, inkludert BRCA1 og BRCA2, som kan påvises ved molekylærbiologiske tester i tumorvev (og normalvev ved nedarvede mutasjoner). PARP-hemmerene olaparib og rucaparib er godkjent av FDA for bruk i USA hos pasienter med gitte mutasjoner. Olaparib er til vurdering i Nye metoder for pasienter med mCRPC med HRR-genmutasjon etter ny antiandrogen hormonbehandling.

I PROFOUND-studien ble pasienter som tidligere hadde fått enzalutamid eller abirateron randomisert til olaparib eller det alternative antihormonelle medikamentet (139). Studien var positiv for primærendepunktet progresjonsfri overlevelse og sekundærendepunktet totaloverlevelse hos en undergruppe med mutasjoner i BRCA1, BRCA2 eller ATM. Resultatene ble drevet av pasienter med BRCA2-mutasjoner. Det antas at DNA-reparasjonsgenmutasjoner også kan predikere effekt av karboplatin ved metastatisk prostatakraft.

Det er økende evidens for at mikrosatelittinstabilitet (MSI) predikerer effekt av immunsjekk-punkthemmere, også ved prostatakraft (140). MSI kan påvises i tumorvev hos ca 3 %. FDA har godkjent pembrolizumab ved mikrosatelittinstabil metastatisk kreftsykdom uavhengig av lokalisasjon for primærtumor.

9.4 Benhelse

Langvarig kastrasjonsbehandling disponerer for osteoporose. Kosttilskudd med kalsium og D-vitamin bør tilrås, og regelmessig bentetthetsmålinger bør vurderes. Sekundær osteoporose i fravær av skjelettmetastaser bør behandles etter vanlige retningslinjer for osteoporose.

Benresorpsjonshemmere forebygger skjelettrelaterte hendelser ved skjelettmetastaser ved kastrasjonsresistens (blant annet patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, behov for strålebehandling og hyperkalsemi) (141). Zoledronsyre 4 mg iv hver 4. uke har tidligere vært standard. Behandling hver 12. uke har senere vist like god beskyttelse i en randomisert studie, og fremstår som ny standard (142). Denosumab 120 mg sc. hver 4. uke gir noe bedre beskyttelse mot skjelettrelaterte hendelser enn zoledronsyre, men samtidig høyere risiko for kjeveosteonekrose og hypokalsemi (143).

Zoledronsyre har de siste årene vært førstevalg i Norge pga. LIS-anbud. Denosumab kan velges ved kontraindikasjoner (nyresvikt eller dårlig toleranse for zoledronsyre). Optimalt

starttidspunkt og behandlingstidspunkt for benresorpsjonshemmere er ukjent. Risiko for kjeveosteonekrose øker ved langvarig behandling. Pga. depoteffekt av zoledronsyre, kan det være fornuftig med en behandlingspause etter 2 år om det foreligger god sykdomskontroll. Rebehandling kan vurderes ved senere progresjon.

9.5 Oppfølging av pasienter med metastatisk prostatakraft

Levetiden ved metastatisk prostatakraft varierer fra noen måneder til flere tiår. Oppfølgingen må derfor individualiseres. Dersom det oppnås god sykdomskontroll etter initial systembehandling ved hormonsensitiv sykdom, bør pasientene minimum kontrolleres hver 3. – 4. mnd. Hensikten med kontrollene er å avdekke progresjon, og fange opp negative effekter av behandlingen. Kontrollene bør minimum bestå av symptomvurdering og PSA, eventuelt med tillegg av nyreprøver, hematologiske prøver og ALP (Alkalisk fosfatase). Regelmessig billediagnostikk er ofte ikke nødvendig i fravær av biokjemisk eller klinisk mistanke om progresjon. Regelmessig bildeevaluering kan likevel være fornuftig ved eksempelvis viscerale metastaser, og/eller initialt lav PSA. Ved PSA-stigning og/eller klinisk/radiologisk progresjon, bør pasienten uten forsinkelse vurderes for utvidet systembehandling iht. avsnittet om kastrasjonsresistent sykdom.

Antihormonell behandling er forbundet med økt risiko for metabolsk syndrom og kardiovaskulære hendelser (144;145) som bør hensynstas ved vurdering av behov for livstilintervensjon og annen forebyggende tiltak.

Antihormonell behandling er blant annet forbundet med svekket seksuallfunksjon, redusert vitalitet, redusert muskelstyrke og depresjon. Plagsomme hetetokter kan forsøksvis behandles med catapresan, 75µg tabletter 2 ganger daglig.

9.6 Standarddosering av kjemoterapi ved metastatisk prostatakraft

Induksjonskjemoterapi ved hormonsensitiv sykdom:

Docetaxel-21: 75 mg/kvm hver 3. uke, med eller uten kontinuerlig prednisolon 10 mg/døgn, totalt 6 kurer

Kastrasjonsresistent sykdom: Første kjemoterapilinje

Docetaxel-21: 75 mg/kvm hver 3. uke + prednisolon 10 mg/døgn
Docetaxel-14: 50 mg/kvm hver 2. uke + prednisolon 10 mg/døgn
Docetaxel ukedose: 30 mg/kvm ukentlig i 5 av 6 uker + prednisolon 10 mg/døgn

Kastrasjonsresistent sykdom: Andre kjemoterapilinje

Kabazitaxel: 20 mg/kvm eller 25 mg/kvm hver 3. uke + prednisolon 10 mg/døgn

10 Behandling av prostatakreft hos eldre

Blant norske menn som i 2016 fikk påvist prostatakraft var 48 % 70 år eller eldre (146). Frem til 2040 forventes en dobling av antall menn i Norge >70 år (147).

Behandling av prostatakraft hos eldre bør baseres på individuell helsetilstand og ikke på kronologisk alder.

«The International Society of Geriatric Oncology» anbefaler systematisk utredning av alle over 70 år ved hjelp av validerte screeningverktøy for å identifisere de som trenger mer omfattende geriatrisk utredning (148).

10.1 Lokalisert/lokalavansert prostatakraft

Pasienter uten komorbiditet og med godt funksjonsnivå («fit patients»), og forventet levetid > 10 år, bør tilbys standardbehandling. Det samme gjelder vanligvis de med komorbiditet og funksjonsnedsettelse som lar seg kontrollere/reversere med intervensjon («vulnerable patients»). Behandlingen bør individualiseres hos pasienter med alvorlig komorbiditet eller ikke-reversibel funksjonsnedsettelse («frail patients»).

Det er risiko for *overbehandling* av eldre med lokalisert prostatakraft (T1-2) og lav Gleason-score. Disse har lav risiko for symptomgivende progresjon eller prostatakraft-relatert død innen 10 år, uavhengig av om de får aktiv behandling eller ikke (149;150).

Det er risiko for *underbehandling* av eldre med lokalisert prostatakraft og høy Gleason-score eller lokalavanserte svulster (T3-4). Disse kan profitere på kurativt rettet lokalbehandling selv om forventet levetid er mindre enn 10 år (151).

Nytteverdien av adjuvant endokrinterapi ved strålebehandling mot «høyrisiko» lokalisert eller lokalavansert prostatakraft må hos eldre veies opp mot potensielle skadevirkninger, spesielt i form av negativ påvirkning på hjerte/karsykdom, diabetes og bentetthet. Post-hoc analyser fra en studie som viste at adjuvant endokrinterapi ga overlevelsesgevinst tydet på at dette ikke gjaldt for dem med moderat eller alvorlig komorbiditet (84).

Vurdering av kurativt rettet lokalbehandling kompliseres av den pågående forskyvningen innenfor risikogrupper. Dette gjelder spesielt hos eldre med begrenset forventet levetid. Det foreligger ingen validerte systemer for inndeling i prognosegrupper som baseres på moderne diagnostikk med MR og målrettede biopsier. Svulster som tidligere ville blitt kategorisert som lokaliserte (T1-2) basert på palpasjon og ultralyd blir nå oftere kategorisert som lokalavanserte (T3-4) basert på MR. Målrettede biopsier øker sannsynligheten for å finne små områder med høy Gleason-score. Mange pasienter som i dag klassifiseres som «høy-risiko» har dermed en prognostisk profil som i realiteten svarer til lav- eller intermediær-risiko i de tradisjonelle nomogrammene.

10.2 Metastatisk prostatakraft

Alle pasienter med symptomgivende sykdom, uavhengig av alder, skal vurderes for lindrende behandling.

Alle selvhjulpne pasienter med funksjonsnivå ECOG 2 bør uavhengig av kronologisk alder tilbys meningsfull tumorrettet medikamentell behandling (Se [Kap.9.3 om medikamentell behandling](#)).

Eldre uten alvorlig komorbiditet og med godt funksjonsnivå kan ha god toleranse for kjemoterapi (152). Det finnes validerte verktøy for å predikere bivirkninger for kjemoterapi, eksempelvis «CRASH-Score (153).

De ikke-cytotoksiske medikamentene som brukes ved kastrasjonsresistent sykdom (abiraterone, enzalutamid og radium-223) har generelt god toleranse hos eldre (124;152-154). Komorbiditet og medikamentinteraksjoner kan ha betydning for behandlingsvalg (155).

[EAU20, 5.4. Evaluating life expectancy and health status](#)

11 Rehabilitating

Etter kurativ rettet behandling opplever flere menn bivirkninger på kort og lang sikt. Spesielt opplever mange tap av ereksjonsevne, libido, urinlekkasje/obstruksjon. Rehabiliteringen må derfor tilpasses avhengig av hvilken behandling som er gitt.

Det vurderes individuelt om pasienten har behov for kontakt med uroterapeut, fysioterapeut, sexolog, ernæringsfysiolog eller andre relevante fagpersoner.

Fra behandlingsstart skal urologisk/onkologisk poliklinikk informere pasient, og eventuelt pårørende, om hvordan sykdom og behandling kan påvirke livskvaliteten.

Psykiske reaksjoner kan også komme lang tid etter avsluttet behandling.

Behov for profesjonell hjelp i rehabiliteringsfasen kan være de samme som i behandlingsfasen.

Mange pasienter kan ha nytte av et institusjonsbasert rehabiliteringsopplegg. Flere institusjoner har i dag tilbud til kreftpasienter med spesifikke diagnoser.

Flere norske studier har konkludert med at fysisk trening under behandling av prostatakraft førte til bedre kondisjon, muskelmasse og livskvalitet (156-158). For pasienter med avansert prostatakraft er det også funnet bedring av livskvalitet og at fysisk aktivitet er assosiert med bedre prognose. Denne effekten ser ut til å være størst ved tidlig igangsetting.

Det er utarbeidet faglige råd om seneffekter etter kreftbehandling i regi av Helsedirektoratet (34) <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft>, og flere sykehus bygger nå ut et tilbud for pasienter med betydelige plager etter behandling.

12 Palliasjon

Det er utarbeidet et eget [Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen](#) (33). I dette kapitlet omtales kun noen av tyngdepunktene som kan skape utfordringer for palliative prostatakreftpasienter, for øvrig vises det til nevnte handlingsprogram.

Andelen pasienter med fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt har sunket betydelig de senere år. I Norge har andelen med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet sunket til ca 10–15 % etter innføringen av PSA.

Pasienter med påvist fjernspredning har en median overlevelse på 2–3 år, mens 5 og 10 års overlevelse er på henholdsvis 20 % og 10 % (159) Det er sannsynlig at leveutsiktene vil øke, ettersom nye behandlingstilbud tas i rutinemessig bruk.

12.1 Truende medullakompresjon, vurderinger og anbefalinger

Inntil 8 % av pasienter med kreft i prostata får nevrogene kompresjonssymptomer. Dette er en av de få onkologiske akutte tilstander hvor tidlig diagnose er avgjørende for mulig nytte av behandling, og tilstanden er en medisinsk øyeblikkelig-hjelp situasjon

Terskelen for å utføre MR-undersøkelse ved progredierende skjelettmetastaser, og spesielt ved ryggsmarter, bør være lav. Ved kraftsvikt, f. eks. vansker med å reise seg fra stol, eller ved andre nevrologiske utfall, skal MR totalcolumna inkludert bekken vurderes.

Ved truende medullakompresjon, eller mistanke om dette, startes høydose steroider (dexametason 4mgx4 eller metylprednisolon16mgx4, ev. prednisolon) iv/po umiddelbart.

Ved nylig oppstått medullakompresjon bør pasienten initialt vurderes av ortoped eller nevrokirurg med tanke på kirurgi hvis det ikke er spesielle kontraindikasjoner. Spesielt ved solitære lesjoner må primær kirurgisk behandling vurderes.

Strålebehandling bør startes raskest mulig hvis pasienten ikke er aktuell for kirurgi. Behandling gjennom helg og høytid bør overveies. Det bør vanligvis gis fraksjonert stråleterapi, f. eks. 3 Gy x 10, eventuelt bør en-fraksjonsregime vurderes.

12.2 Hematuri

Det finnes flere behandlingsalternativer ved hematuri hos pasienter med prostatakreft. TUR-P, cyklokapron, skylling med aluminiumsløsning og stråleterapi kan gi bedring i symptomene.

12.3 Obstruksjon urinveier

Kreatinin må følges hos pasienter med langt kommet prostatakreft. Stigende verdier og/eller residiverende urinveisinfeksjon (UVI), og/eller flankesmerter, bør foranledige utredning med tanke på urinveishinder.

Ved obstruksjon av urinveier (urethra/ureteres) må ulike avlastinger vurderes. Intermitterende kateterisering (RIK/SIK), permanent blærekateter, suprapubisk kateter, intern ureterstent eller eksternt nefrostomi er aktuelt.

Mulighet for palliativ strålebehandling vurderes etter akutt avlastning

12.4 Lymfødem

Lokal vekst som gir avklemming av lymfedrenasjen kan gi store og plagsomme lymfødem i underekstremitetene og eventuelt genitalia. Dette påvirker bevegelsesmuligheter og sirkulasjon. Aktuell behandling kan være fysioterapi med lymfedrenasje, og/eller tumorrettet palliativ systembehandling. Stråleterapi kan være aktuelt for noen pasienter.

13 Metode og prosess

13.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helse- og sykehusplan (2015-2019) (51) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer, bør en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

13.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

13.3 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen på kreftområdet går raskt. Innholdet i Nasjonale faglige retningslinjer vurderes derfor årlig, og oppdateres om nødvendig. Revisjonen gjøres av en oppdateringsgruppe.

Helsedirektoratet mottar forslag til representanter i oppdateringsgruppen fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe, og sender en forespørsel til alle RHFene om utnevnelse. Gruppen oppnevnes deretter av Helsedirektoratet. Etter behov foretas det utskiftninger av representanter, eller det oppnevnes en ny oppdateringsgruppe.

13.4 Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten (Nye metoder)

De siste årene er det utviklet flere nye medikamenter til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom. Det er det siste året tatt flere beslutninger i Beslutningsforum i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Disse gjengis her:

19.05.2014: **Kabazitaxel (Jevtana®)** innføres ikke.

17.11.2014: **Enzalutamid (Xtandi®)** og **abiraterone acetat (Zytiga®)** vurderes som medisinsk likeverdige medikamenter ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft. Xtandi skal med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft.

17.11.2014: **Denosumab (Xgeva®)** skal ikke brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved benmetastaser fra solide tumorer med mindre zoledronsyre ikke kan brukes av medisinske årsaker.

23.02.2015: **Radium 223 (Xofigo®)** kan innføres til behandling ved kastrasjonsresistent prostatakraft med symptomgivende benmetastaser.

15.06.2015: **Abirateron (Zytiga®)** kan innføres til førstelinje behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

2. Beslutningen gjelder kun dersom kostnadene holdes på samme nivået eller lavere enn det som er gitt i LIS-anslaget gjeldende fra 1. november 2015.

3. Tidligere rangering mellom Zytiga og Xtandi for 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft i sak 28-2014 og 29-2014 oppheves med denne beslutningen (jf. møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 19. november 2014).

15.06.2015: **Enzalutamid (Xtandi®)** kan innføres til førstelinje behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

2. Beslutningen gjelder kun dersom kostnadene holdes på samme nivået eller lavere enn det som er gitt i LIS-anslaget gjeldende fra 1. november 2015.

3. Tidligere rangering mellom Zytiga og Xtandi for 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft i sak 28-2014 og 29-2014 oppheves med denne beslutningen (jf. møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 19. november 2014).

21.08.2017 **Kabazitaksel (Jevtana®)** kan innføres til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft etter førstelinjebehandling. Kabazitaksel (Jevtana) kan inngå i LIS-anslag for onkologi. Framtidig bruk må da styres av rangering i LIS-anslag.

28.01.2019: **Abirateron (Zytiga®)** innføres ikke til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi

21.10.2019: **Enzalutamid (Xtandi®)** innføres ikke til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC). Det er ikke vist overlevelsesgevinst ved bruk av Enzalutamid (Xtandi) i ikke-metastatisk stadium.

31.08.2020: **Apalutamid (Erleada®)** kan innføres til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC).

1. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.
2. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020.

13.5 Nasjonalt handlingsprogram - 8. utgave (11/2020 – IS-2861)

Denne 8. oppdateringen av nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft er helt endret jf. tidligere utgaver. Innholdet og anbefalingene ligger tett opp til de europeiske retningslinjene (<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>) (1), og er direkte koblet til de relevante kapitlene i den europeiske retningslinjen hvor dette er hensiktsmessig. Kunnskapsgraderingen følger derfor EAU-retningslinjen (jf. [EAU20, 2 Methods](#)). Neste oppdatering er planlagt kort tid etter at EAU har gjort sin oppdatering i mars 2021.

Oppdateringsgruppe for Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft

Leder		
Andreas Stensvold PhD	onkolog, avd.sjef SØ	andreas.stensvold@so-hf.no
Urolog		
Tore Knudsen	urolog, UNN	Tore.Knudsen@unn.no
Bjørn Brennhovd	urolog, OUS	BJORB@ous-hf.no
Yngve Nygård, PhD	urolog, Haukeland	yngve_nygaard@yahoo.no
Karol Axcrona, PhD	urolog, Ahus	Karol.Axcrona@Ahus.no
Epidemiolog		
Rune Kvåle, PhD	onkolog, epidemiolog,	Rune.kvale@krefregisteret.no
Onkolog		
Arne Berg, PhD	onkolog, Vestre Viken, Drammen	arne.stenrud.berg@gmail.com
Jan Oldenburg, PhD	onkolog, Ahus	oldenburg.jan@gmail.com
Torgrim Tandstad, PhD	onkolog, St. Olav	torgrimtandstad@gmail.com
Christoph Muller, PhD	onkolog, Sørlandet Sykehus	Christoph.Muller@sshf.no
Wolfgang Lilleby PhD	onkolog, OUS (DNR)	wll@ous-hf.no
Patolog		
Ulrica Axcrona, PhD	patolog, OUS (DNR)	UAXCRONA@ous-hf.no
Vebjørn Kvikstad, PhD	patolog, SUS	vebjorn.kvikstad@sus.no
MR/rtg lege nukleærmedisin		

Lars A R Reisæter, PhD	rtg.lege	lars.anders.rokne.reiseter@helse-bergen.no
Andreas Tulipan, PhD	nukleærmedisin, OUS/Haukeland	andreas@tulipan.org
Allmenntmedisin		
Eirik Viste	allmennpraktiker, Stavanger	eirik@byhaugen.com
Kjell-Olav B. Svendsen	allmennpraktiker, Oslo	kjell.olav.svendsen@gmail.com
Konsultativ bistand		
Lovise O Mæhle, PhD	genetiker, OUS	LOM@ous-hf.no
Eli Marie Grindedal, PhD	genetiker, OUS	ELIGR@ous-hf.no

Referanser

1. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Santis MD, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. rev. utg. Arnhem: European Association of Urology; 2020. Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Helsedirektoratet. Kreftkirurgi i Norge. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2284. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/kreftkirurgi-i-norge?download=false>
3. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2016;42:56-72.
4. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2016: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/en/General/Publications/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2016/>
5. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010;46(17):3040-52.
6. Kvåle R, Myklebust T, Engholm G, Heinävaara S, Wist E, Møller B. Prostate and breast cancer in four Nordic countries: A comparison of incidence and mortality trends across countries and age groups 1975-2013. *Int J Cancer* 2017;141(11):2228-42.
7. NORDCAN – Kreftstatistikk for de nordiske landene. Version 8.0 [database]. [s.l.]: Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society [oppdatert 2017; lest 20. februar.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
8. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61(6):1079-92.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
10. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 1999;161(1):152-5.
11. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. Sist endret i: LOV-2019-12-20-104 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63>
12. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. Sist endret i: FOR-2020-02-04-119 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208>
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. TNM classification of malignant tumors. 8. utg. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
14. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-42.
15. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):382-90.
16. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74.
17. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630-42.
18. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen Ø, Nordström T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care* 2020;38(3):315-22.
19. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;Aug 24:[Epub ahead of print].
20. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35.

21. Østerø Í Jákupsstovu J, Brodersen J. Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer? *BMJ* 2018;361:k1202.
22. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(8):1230-4.
23. Grindedal EM, Møller P, Eeles R, Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Landrø SM, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2460-7.
24. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(18):1363-72.
25. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141-9.
26. Chen H, Ewing CM, Zheng S, Grindedaal EM, Cooney KA, Wiley K, et al. Genetic factors influencing prostate cancer risk in Norwegian men. *Prostate* 2018;78(3):186-92.
27. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1-12.
28. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106(10):1697-701.
29. MacInnis RJ, Severi G, Baglietto L, Dowty JG, Jenkins MA, Southey MC, et al. Population-based estimate of prostate cancer risk for carriers of the HOXB13 missense mutation G84E. *PLoS One* 2013;8(2):e54727.
30. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;65(1):169-76.
31. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010;103(6):918-24.
32. Helsedirektoratet. Prostatakraft. I: Pakkeforløp for kreft: diagnoseveiledere [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 2. august 2018; lest 12. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/pakkeforlop-for-kreft-diagnoseveiledere/diagnoseveiledere#prostatakraft>
33. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 26. mars 2015; lest 3. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-i-kreftomsorgen-handlingsprogram>
34. Helsedirektoratet. Seneffekter etter kreftbehandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2872. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/seneffekter-etter-kreftbehandling>
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-52.
36. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4. utg. Lyon: International Agency for Research on Cancer;; 2016. WHO Classification of Tumours, Volume 8.
37. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):e1-e7.
38. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol* 2017;27(12):5204-14.
39. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815-22.
40. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* 2018;73(1):23-30.
41. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-targeted PET Imaging Studies. *Eur Urol* 2018;73(4):485-7.
42. Petersen LJ, Nielsen JB, Dettmann K, Fisker RV, Haberkorn U, Stenholt L, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastasis in recurrent prostate cancer and a PSA level <2 ng/ml: Two case reports and a literature review. *Molecular and clinical oncology* 2017;7(1):67-72.
43. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):34-41.
44. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol* 2013;189(4):1308-13.
45. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(6):936-43.

46. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):878-86.
47. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018;59(1):82-8.
48. Oldan JD, Hawkins AS, Chin BB. (18)F Sodium Fluoride PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Quantification of Normal Tissues, Benign Degenerative Lesions, and Malignant Lesions. *World J Nucl Med* 2016;15(2):102-8.
49. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh D-M, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71(1):81-92.
50. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-80.
51. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal helse- og sykehusplan (2016–2019). 2015. Meld. St. 11 (2015–2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/7b6ad7e0ef1a403d97958bcb34478609/no/pdfs/stm201520160011000dddpdfs.pdf>
52. Helsedirektoratet. Prostatakreft [pakkeforløp]. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/prostatakreft>
53. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107(6):882-91.
54. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):171-8.
55. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29.
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Prostate Cancer. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2018.
57. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1672-7.
58. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(6):976-83.
59. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011;(204):1-341.
60. Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, et al. Low-risk Prostate Cancer: Identification, Management, and Outcomes. *Eur Urol* 2017;72(2):238-49.
61. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;67(6):993-1005.
62. van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2013;64(2):204-15.
63. Thostrup M, Thomsen FB, Iversen P, Brasso K. Active surveillance for localized prostate cancer: update of a prospective single-center cohort. *Scand J Urol* 2018;52(1):14-9.
64. Gandaglia G, Trinh QD, Hu JC, Schiffmann J, Becker A, Roghmann F, et al. The impact of robot-assisted radical prostatectomy on the use and extent of pelvic lymph node dissection in the "post-dissemination" period. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1080-6.
65. Wallerstedt A, Tyrizis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(4):660-70.
66. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405-17.
67. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216-25.
68. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):382-404.
69. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431-52.

70. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol* 2016;70(2):301-11.
71. Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, Axén E, Carlsson S, Stranne J, et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol* 2015;67(3):559-68.
72. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72(1):84-109.
73. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013;63(1):88-96.
74. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480-7.
75. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2(3):294-301.
76. Tikkinen KAO, Cartwright R, Gould MK, Naspro R, Novara G, Sandset PM, et al. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Arnhem: European Association of Urology; 2018. Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>
77. Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1052-63.
78. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
79. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA oncology* 2016;2(3):348-57.
80. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800-7.
81. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884-90.
82. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60.
83. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516-27.
84. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95.
85. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA* 2018;319(9):896-905.
86. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15) [pågående studie]. 2017-2027. NCT02102477. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477>
87. Vatne K, Stensvold A, Myklebust T, Møller B, Svindland A, Kvåle R, et al. Pre- and post-prostatectomy variables associated with pelvic post-operative radiotherapy in prostate cancer patients: a national registry-based study. *Acta Oncol* 2017;56(10):1295-301.
88. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
89. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353-66.
90. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446-53.
91. Focal Prostate Ablation Versus Radical Prostatectomy (FARP) [pågående studie]. 2017-2024. NCT03668652. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03668652>

92. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol* 2016;195(6):1754-9.
93. Odisho AY, Washington SL, 3rd, Meng MV, Cowan JE, Simko JP, Carroll PR. Benign prostate glandular tissue at radical prostatectomy surgical margins. *Urology* 2013;82(1):154-9.
94. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(6):1160-7.
95. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol* 2015;67(6):1009-16.
96. Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(6):1034-43.
97. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3864-71.
98. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Lohm G, Miller K, Bartkowiak D, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2011;187(8):467-72.
99. Bernard JR, Jr., Buskirk SJ, Heckman MG, Diehl NN, Ko SJ, Macdonald OK, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):735-40.
100. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417-28.
101. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):747-56.
102. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939-47.
103. Stensvold A, Dahl AA, Brennhovd B, Småstuen MC, Fosså SD, Lilleby W, et al. Bother problems in prostate cancer patients after curative treatment. *Urol Oncol* 2013;31(7):1067-78.
104. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(5):436-45.
105. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007;84(2):107-13.
106. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;116(2):291-6.
107. Penson DF, Litwin MS. Quality of life after treatment for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):185-95.
108. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. Defining pelvic-radiation disease for the survivorship era. *Lancet Oncol* 2010;11(4):310-2.
109. Kyrdalen AE, Dahl AA, Hernes E, Cvancarova M, Fosså SD. Fatigue in hormone-naïve prostate cancer patients treated with radical prostatectomy or definitive radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(2):144-50.
110. Wood LJ, Nail LM, Gilster A, Winters KA, Elsea CR. Cancer chemotherapy-related symptoms: evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(3):535-42.
111. Aksnessæther BY, Lund J, Myklebust T, Klepp OH, Skovlund E, Roth Hoff S, et al. Second cancers in radically treated Norwegian prostate cancer patients. *Acta Oncol* 2019;58(6):838-44.
112. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):Cd012816.
113. Ryzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:88-101.
114. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
115. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31.
116. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Ryzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115-24.
117. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74.

118. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
119. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46.
120. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5514.
121. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Giorgi UD, Penson DF, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5515.
122. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5516.
123. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-18.
124. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
125. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
126. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152-60.
127. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
128. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
129. Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. *Br J Cancer* 2014;111(12):2248-53.
130. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(4):673-9.
131. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):153-63.
132. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
133. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
134. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):117-24.
135. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691-8.
136. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
137. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3198-206.
138. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3189-97.
139. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102.
140. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA oncology* 2019;5(4):471-8.

141. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68.
142. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(1):48-58.
143. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
144. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-56.
145. Haque R, UlcickasYood M, Xu X, Cassidy-Bushrow AE, Tsai HT, Keating NL, et al. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localised prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2017;117(8):1233-40.
146. Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft. Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak. Oslo: Kreftregisteret; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_prostatakreft.pdf
147. Syse A, Pham DQ, Keilman N. Befolkningsframskrivinger 2016 - 2100: Dødelighet og levealder. *Økon Anal* 2016;(3):25-36.
148. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15(9):e404-14.
149. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
150. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol* 2013;63(3):428-35.
151. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8.
152. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzebec P, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(6):1368-75.
153. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118(13):3377-86.
154. Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014;65(5):875-83.
155. Graff JN, Beer TM. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging* 2014;31(12):873-82.
156. Bøhn SH, Fosså SD, Wisløff T, Thorsen L. Physical activity and associations with treatment-induced adverse effects among prostate cancer patients. *Support Care Cancer* 2019;27(3):1001-11.
157. Gjerset GM, Kiserud CE, Loge JH, Fosså SD, Wisløff T, Gudbergsson SB, et al. Changes in fatigue, health-related quality of life and physical activity after a one-week educational program for cancer survivors. *Acta Oncol* 2019;58(5):682-9.
158. Thorsen L, Nilsen TS, Raastad T, Courneya KS, Skovlund E, Fosså SD. A randomized controlled trial on the effectiveness of strength training on clinical and muscle cellular outcomes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy: rationale and design. *BMC Cancer* 2012;12:123.
159. Yu EY, Gillissen S, Mottet N. What Do the Guidelines Say for Metastatic Prostate Cancer Starting Androgen Deprivation Therapy? National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, and European Association of Urology recommendations. *European urology focus* 2019;5(2):162-4.

