

SMM-rapport Nr. 2/2002

Brakyterapi ved prostatakreft

Medisinsk metodevurdering basert på egen litteraturgransking



SINTEF RAPPORT

SINTEF Unimed

Postadresse: Boks 124, Blindern
0314 Oslo

Besøksadresse: Forskningsveien 1
Telefon: 22 06 73 00
Telefaks: 22 06 79 09

Foretaksregisteret: NO 948 007 029 MVA

TITTEL

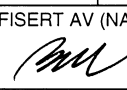
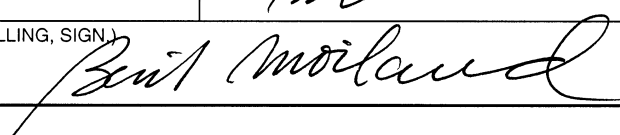
Brakysterapi ved prostatakraft

FORFATTER(E)

Johansen, Truls Bjerklund; Dahl, Olay; Heikkilä, Reino ; Høisæter, Per A. ; Klepp, Olbjørn; Olsen, Dag Rune; Wæhre, Håkon; Norderhaug, Inger I.

OPPDRAKSGIVER(E)

SMMs fagpanel

RAPPORTNR. STF 78A02402	GRADERING Åpen	OPPDRAKSGIVERS REF.	
GRADER. DENNE SIDE Åpen	ISBN 82-14-02762-4	PROSJEKTNR.	ANTALL SIDER OG BILAG 66
ELEKTRONISK ARKIVKODE Document2	PROSJEKTLEDER (NAVN, SIGN.) Berit Mørland	VERIFISERT AV (NAVN/SIGN.) 	
ARKIVKODE	DATO 2002-04-19	GODKJENT AV (NAVN, STILLING, SIGN.) Berit Mørland 	

SAMMENDRAG

En utredningsgruppe har i regi av Senter for medisinsk metodevurdering kritisk vurdert det vitenskapelige grunnlaget for nytten av brakysterapi ved tidlig prostatakraft.

STIKKORD	NORSK	ENGELSK
GRUPPE 1	Brakysterapi	Brachytherapy
GRUPPE 2	Prostatakraft	Prostate cancer
EGENVALGTE		

Forord

Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) besluttet høsten 2000, etter oppfordring fra SMMs faglige rådgivere, å vurdere den vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter av brakyterapi ved behandling av prostatakrefte.

Utredningsgruppen som har gjennomført dette arbeidet ble etablert oktober 2000, og har bestått av følgende personer:

Prof. dr. med. Truls Bjerklund Johansen, Norsk Institutt for Urologi (leder)
Prof. dr. med. Olav Dahl, Haukeland sykehus
Avdelingsoverlege dr. med. Reino Heikkilä, Sentralsjukehuset i Rogaland
Prof. dr. med. Per A. Høisæter, Haukeland sykehus
Prof. dr. med. Olbjørn Klepp, St. Olavs Hospital
Prof. dr. philos. Dag Rune Olsen, Det Norske Radiumhospital
Seksjonsoverlege Håkon Wæhre, Det Norske Radiumhospital

Seniorforsker Prof. dr. med. Ivar Sønbo Kristiansen har utført de helseøkonomiske vurderinger og beregninger.

Dr. philos. Inger Norderhaug fra SMM har vært prosjektkoordinator for gruppen.

Professor Odd Søreide har fungert som intern veileder i forbindelse med utarbeidelse av rapporten.

SMM takker ekspertgruppen for et godt gjennomført arbeid.

Alle medlemmer i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet. Ivar Sønbo Kristiansen som har gjort økonomiske beregninger, har eid aksjer i Amersham Health fra 2000 (d.v.s. før han ble involvert i de aktuelle analyser).

Rapporten er godkjent av styringsgruppen for SMM.

Berit Mørland
Direktør

Inger Norderhaug
Medisinsk fagkonsulent

Innhold

FORORD	3
INNHold	5
1. SMMS KOMMENTAR	7
2. INNLEDNING	10
2.1 MANDAT	11
2.2 PROSTATAKREFT	11
2.3 DIAGNOSTIKK AV PROSTATAKREFT	12
2.4 BEHANDLINGSPRINSIPPER FOR PROSTATAKREFT	14
2.4.1 ORGANLOKALISERT SYKDOM	14
2.4.2 PROSTATAKREFT MED SPREDNING	15
2.5 BRAKYTERAPI.....	15
3. METODE OG ARBEIDSFORM	19
3.1 IDENTIFISERING AV LITTERATUR	19
3.2 INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER	19
3.3 VURDERING AV LITTERATUR	20
3.4 ENDEPUNKT	21
3.5 VURDERING AV KOSTNADER OG KOSTNADSEFFEKTIVITET	22
4. RESULTATER.....	23
4.1 KLINISKE EFFEKTER AV BRAKYTERAPI	23
4.1.1 BRAKYTERAPI SAMMENLIGNET MED RADIKAL PROSTATEKTOMI	24
4.1.2 BRAKYTERAPI SAMMENLIGNET MED EKSTERN STRÅLEBEHANDLING.....	24
4.1.3 BRAKYTERAPI SOM TILLEGG TIL EKSTERN STRÅLEBEHANDLING	25
4.2 OPPSUMMERING	26
4.3 PÅGÅENDE RANDOMISERTE STUDIER	28
5. KOSTNADSEFFEKTIVITET OG RESSURSBRUK	29
5.1 OPPSUMMERING KOSTNADSSTUDIER	29
5.2 KOSTNADER VED BRAKYTERAPI, EKSTERN STRÅLEBEHANDLING OG RADIKAL PROSTATEKTOMI I NORGE....	30
6. ORGANISATORISKE FORHOLD	34
7. ETISKE VURDERINGER	37
8. NOEN JURIDISKE BETRAKTNINGER.....	39
9. VITENSKAPELIG SAMMENDRAG	41
10. ENGLISH SUMMARY	44
11. REFERANSER.....	47
12. EVIDENSTABELLER	53
12.1. INKLUDERTE STUDIER.....	53
12.2 INKLUDERTE STUDIER UTEN TILSTREKkelig VALIDITET	56
12.3 EKSKLUDERTE STUDIER	64

1. SMMs kommentar

Formål

Prostatakreft er den vanligste kreftformen som rammer norske menn. Rundt 2900 menn får diagnosen hvert år. Sykdommen rammer hovedsakelig de eldste mennene, og 70 % er eldre enn 70 år på diagnosetidspunktet.

Prostatakreft vil hos svært mange pasienter utvikles langsomt uten å forårsake symptomer og uten å redusere livslengden. For andre vil kreften forløpe mer aggressivt og utvikle seg til en alvorlig livstruende sykdom. Omlag 40 % av de som får prostatakreft dør som følge av sykdommen. Det er per i dag vanskelig å skille mellom hurtigvoksende og langsomtvoksende prostatakreft.

Teoretisk vil man forvente at tidlig påvisning og behandling av prostatakreft bedrer leveutsiktene. I praksis er det stor usikkerhet om eksisterende primærbehandling med operasjon (radikal prostatektomi) eller strålebehandling i det hele tatt påvirker livslengden for pasienter med prostatakreft. Slik behandling gir ofte pasientene bivirkninger, de vanligste er impotens, urininkontinens og endetarmsplager.

Et alternativ, spesielt for pasienter med høy alder, er derfor oppfølging uten å gi primærbehandling så lenge sykdommen ikke gir symptomer.

Brakyterapi er en alternativ form for lokal strålebehandling der radioaktive kilder føres inn i prostata. Med denne teknikken prøver man å avgrense stråledosen til kreftcellene i prostata og redusere strålebelastningen av organene som ligger nær kjertelen. Metoden kan også benyttes i kombinasjon med ekstern strålebehandling for å øke stråledosen.

Resultater

Utredningsgruppen har vurdert vitenskapelig litteratur som har sammenlignet brakyterapi med annen behandling for lokalisert prostatakreft. Det er gjennomført mange studier av brakyterapi ved prostatakreft, men kun et fåtall av disse har sammenlignet brakyterapi med annen behandling.

Kunnskapsgrunnlaget om nytten av brakyterapi er i hovedsak basert på relativt små studier preget av betydelige metodologiske svakheter. Det finnes ikke resultater fra randomiserte kliniske studier. Resultatene fra mange av studiene (kohort, kasus-kontroll og pasientserier) er påvirket av at gruppene som sammenlignes er forskjellig med hensyn til viktige prognostiske faktorer (spesielt alder og sykdommens alvorlighetsgrad).

Resultatene fra de fem studiene som etter kritisk vurdering er lagt til grunn for denne utredningen viser følgende:

- det foreligger ikke sikre resultater som gir informasjon om overlevelse etter brakyterapi sammenlignet med annen primærbehandling eller behandling kun ved plagsom progresjon.
- det er ingen dokumentert forskjell i tid til tilbakefall av kreftsykdommen basert på PSA-måling for pasienter behandlet med brakyterapi, ekstern strålebehandling eller radikal prostatektomi.
- det er ingen holdepunkter for at brakyterapi gir mindre komplikasjoner enn ekstern strålebehandling.
- det finnes ikke gode studier som har sammenlignet pasientenes livskvalitet ved brakyterapi, ekstern strålebehandling, radikal prostatektomi eller behandling kun ved plagsom progresjon.
- det finnes ingen kost-nytte studier som kan benyttes i en beslutnings- eller prioriteringssammenheng

Kommentar

Denne gjennomgangen viser at det foreligger begrenset kunnskap om den kliniske nytten av brakyterapi ved prostatakraft. Selv om dokumentasjonen av nytten av brakyterapi er begrenset, mangler det også god dokumentasjon om de kliniske effekter av de andre behandlingsformene (radikal prostatektomi og ekstern strålebehandling).

Brakyterapi med permanente implantater (LDR) kan utføres poliklinisk i én seanse, mens ekstern strålebehandling utføres fem dager i uken i ca. syv uker. Radikal prostatektomi er et relativt omfattende kirurgisk inngrep, med et gjennomsnittlig sykehusopphold på ni dager. Det er derfor betydelige forskjeller i behandlingsopplegget for disse metodene, og pasientens preferanse for behandling vil kunne påvirkes av disse.

Teoretisk kan forbedrede teknikker for ekstern strålebehandling gi bedre målstyring av stråledosen og skjerming av omkringliggende vev, som ligner på de muligheter som brakyterapi gir. Den praktiske forskjellen mellom disse to behandlingsformene kan derfor bli mindre i årene fremover.

En studie som sammenligner brakyterapi med radikal prostatektomi er planlagt, men ingen større randomiserte studier pågår som vil kunne gi svar på sentrale kliniske spørsmål om overlevelse, komplikasjoner og livskvalitet for pasienter behandlet med brakyterapi. Det vil derfor ikke foreligge noen vesentlig ny kunnskap som grunnlag for beslutninger de neste tiår.

Fordi brakyterapi for prostatakraft ikke er et behandlingstilbud i Norge, reiser utredningen spørsmål om i hvilken grad legene har plikt til å informere om dette behandlingstilbudet, og eventuelt hjelpe pasientene til å realisere behandlingen. Norske

fagmiljø regner brakyterapi som utprøvende behandling, men som denne utredningen viser er brakyterapi hverken bedre eller dårligere enn den behandling som tilbys i Norge.

Brakyterapi er også et eksempel på en ny strategi for organisering av kreftbehandling, ved at behandlingen kan utføres poliklinisk. Brakyterapi brukes i økende grad i andre vestlige land som et alternativ til radikal prostatektomi, ekstern strålebehandling eller behandling kun ved sykdomsprogresjon. Denne rapporten tar ikke stilling til hvorvidt dette er en metode som norsk helsevesen bør etablere eller prøve ut. Men det er noen betraktninger som bør ligge til grunn for slike vurderinger.

- Brakyterapi er et behandlingstilbud som er etablert flere steder i utlandet, og omfanget av denne behandlingsmetoden øker.
- Brakyterapi synes likeverdig med de eksisterende behandlingsmetoder, men pasientenes preferanser for valg av behandling er lite kjent.
- Brakyterapi er en spesialisering av strålebehandling og forutsetter kompetanse i strålefysikk og urologi. Det bør vurderes om denne typen kompetanse bør bygges opp også i vårt land.
- De estimerte kostnadene ved brakyterapi skiller seg ikke vesentlig fra annen radikal behandling for prostatakreft, og langtidskostnadene er ikke kjent.
- Ved innføring av nye metoder bør det legges til rette for å etablere kunnskap om metodens resultater: effekt på overlevelse og bivirkninger som kan sammenlignes med de eksisterende behandlingsmetoder.

2. Innledning

Prostatakreft er den vanligste kreftformen blant menn i den vestlige verden. I Norge diagnostiseres omlag 2900 nye tilfeller av prostatakreft hvert år, hvilket utgjør 24 prosent av alle nye krefttilfeller blant menn. Forekomsten (insidensen) av prostatakreft øker i de fleste vestlige land, også i Norge (1), mens dødeligheten har vært relativt konstant de senere årene. Det er flere årsaker til denne insidensøkningen; økt levealder, økt testing for prostatakreft, og trolig også en reell økning i antall tilfeller innen de enkelte årsklasser.

Teoretisk vil man forvente at tidlig påvisning og behandling av prostatakreft bedrer leveutsiktene for pasienter med prostatakreft. I praksis viser det seg at det er usikkert om behandling av tidlig prostatakreft påvirker livslengden (SMM-rapport 3/1999 Screening for prostatakreft (2)).

De etablerte behandlingstilbud for pasienter med lokalisert prostatakreft er kirurgi eller strålebehandling og/eller hormonbehandling. I tillegg er oppfølging uten aktiv behandling et aktuelt alternativ for pasienter med asymptomatisk prostatakreft, og en forventet levealder under 10 år. Behandling av prostatakreft, enten med strålebehandling eller kirurgi, er ikke uten bivirkninger (se kap. 3.4). De vanligste er impotens, endetarmsplager og inkontinens.

Strålebehandling ved prostatakreft gis vanligvis ved hjelp av en strålemaskin (lineæraksellerator). Ved denne behandlingen rettes høyenergetiske røntgenstråler fra maskinen inn mot prostatakjertelen. Fordi pasienten og prostatakjertelen kan bevege seg noe under behandlingen, er det nødvendig å inkludere prostatakjertelen og noe av området rundt kjertelen i strålefeltet.

Brakyterapi er en annen form for strålebehandling der de radioaktive kildene implanteres direkte i tumor. Teoretisk åpner dette for nye muligheter fordi strålingen fra slike kilder har kort rekkevidde og dermed vil kunne gi mindre skade på omkringliggende friskt vev. Det er derfor et spørsmål om behandling med brakyterapi er mer skånsomt for pasienten og gir mindre bivirkninger. Brakyterapi benyttes også i kombinasjon med ekstern strålebehandling for å økte stråledoser.

Brakyterapi ved prostatakreft er ingen ny teknikk, men metoden har tidligere vært relativt lite standardisert, mht. plassering og dosering av de radioaktive strålekildene i prostata. Nye framskritt innenfor moderne billedbehandling, doseplansystemer og bruk av radioaktive kilder, har bidratt til utvikling og forbedring av teknikken. American Cancer Society har publisert retningslinjer for brakyterapi ved prostatakreft for å redusere variasjon i behandlingsparametere og bedre rapportering av data (3;4).

Brakyterapi er ikke et behandlingstilbud ved norske sykehus. Metoden benyttes imidlertid i økende grad i Europa og Nord Amerika som alternativ til radikal prostatakтоми eller ekstern strålebehandling for pasienter med lokalisert prostatakreft (5;6). Norske pasienter som ønsker denne behandlingen må oppsøke klinikker i utlandet (Sverige, Danmark eller USA). Behandlingen gir ikke grunnlag for refusjon, og hver enkelt pasient må derfor selv finansiere utgifter til reise, opphold og behandling.

De kliniske effekter, både med hensyn til varig helbredelse og komplikasjoner/senfølger, er lite dokumentert. Det er på denne bakgrunn fremmet forslag om at erfaringene med brakyterapi systematisk identifiseres og vurderes.

2.1 Mandat

Utredningsgruppen fikk følgende mandat fra SMMs styre:

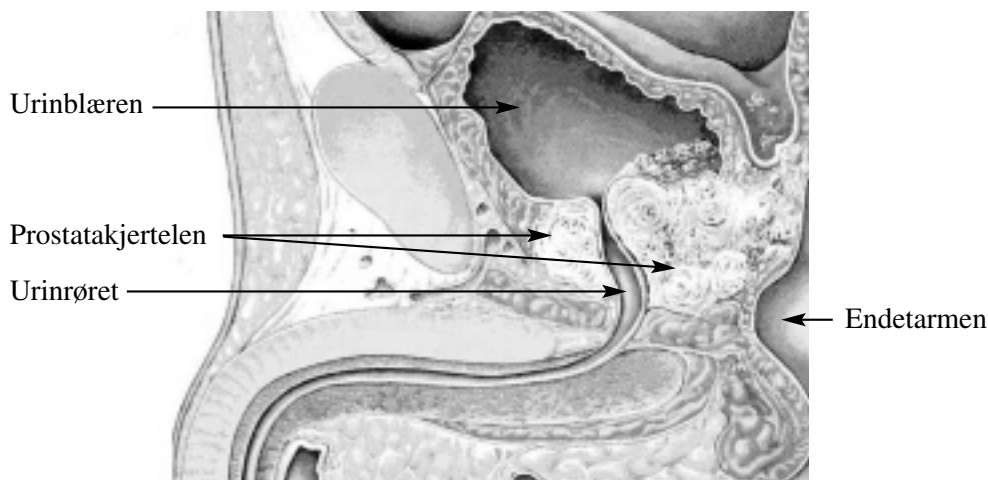
Basert på foreliggende vitenskapelig dokumentasjon vurdere de kliniske effekter av brakyterapi ved prostatakreft.

- Med klinisk effekt menes overlevelse eller andre relevante kliniske holdepunkter for effekt, komplikasjoner og/eller senfølger ved bruk av metoden.
- Ikke-kliniske endepunkt (surrogate endepunkt) som biokjemisk karakterisering (PSA-nivå) av krefttilstand skal kun vektlegges ved sammenligning med andre aktuelle behandlingsformer.
- Ved vurdering av den vitenskapelige dokumentasjonen må det fremgå hvilke grupper av pasienter som kan ha nytte av brakyterapi.

Utredningsgruppen bes også vurdere organisatoriske, ressursmessige og økonomiske konsekvenser ved en eventuell innføring av metoden, samt beskrive etiske problemstillinger knyttet til dette.

2.2 Prostatakreft

Prostata er en kjertel på størrelse med en valnøtt, men vokser og blir større med alderen. Prostatakjertelen består av tre soner. Den perifere sonen er den største, og det er her de fleste tilfeller av prostatakreft utvikles. Transisjonssonen er den minste, 5-10% av kjertelvevet, og gir opphav til 20-30% av krefttilfellene. Sentralsonen omfatter rundt 25% av kjertelvevet, og gir sjelden opphav til kreft. Prostatakjertelen er lokalisert foran endetarmen, like under urinblæren, og omslutter øvre del av urinrøret (Figur 1). I tillegg til disse sentrale organene er også nervene som regulerer ereksjonsevnen lokalisert nær prostata.



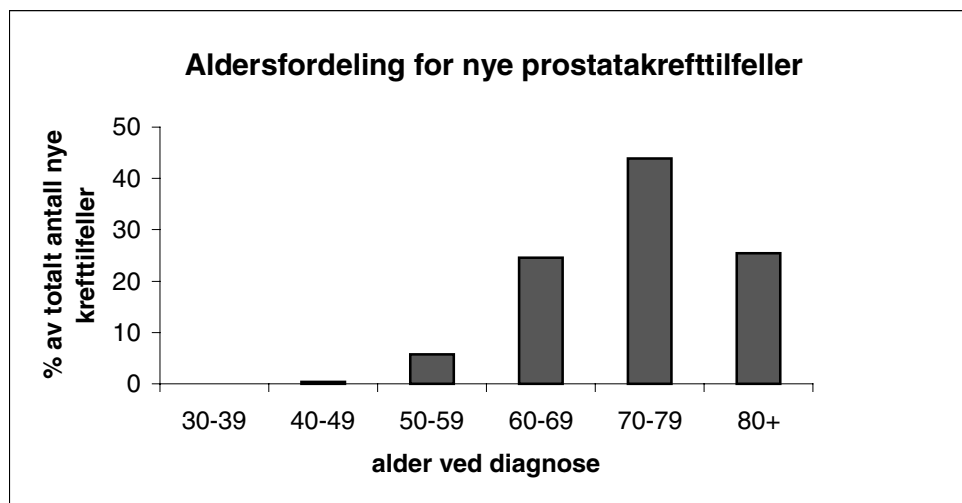
Figur 1: Prostata og omkringliggende organer

Undersøkelser (autopsi) av menn over 50 år har vist at mange menn kan ha prostatakrefte eller forstadier til kreft som kan påvises mikroskopisk (7-9). For noen vil kreften utvikles langsomt uten å forårsake symptomer, og uten å redusere livslengden. For andre vil kreften utvikles mer aggressivt til en alvorlig livstruende sykdom. Det er i dag vanskelig å skille mellom hurtig- og langsomtvoksende prostatakrefte. Prostatakrefte sprer seg først og fremst til lymfeknuter i bekkenet og til skjelettet.

Data fra Kreftregisteret fra perioden 1991-95 viser at omlag 60% av de som diagnostiseres med prostatakrefte er i live etter 5 år (10). Prognosen er imidlertid avhengig av utbredelsen av sykdommen på diagnosetidspunktet. Fem års relativ overlevelse er betydelig bedre for pasienter med organlokalisert prostatakrefte (ca. 80%) enn for pasienter med fjernspredning (ca. 20%) (10).

Som regel er det først når kreften har spredt seg utenfor prostatakapselen at pasienten opplever symptomer (vannlatningsbesvær og/eller smerter). Data fra USA viser at over 50% av pasientene har spredning gjennom prostatakjertelen på diagnosetidspunktet (11). Det foreligger ikke gode data fra Norge fordi innrapportering etter TNM-stadium til Kreftregisteret har vært ufullstendig (T3 stadium er feilaktig registrert som lokalisert prostatakrefte (1). Antall pasienter som har fjernspredning på diagnosetidspunktet er sannsynligvis betydelig høyere enn de 25% som dataene fra registeret viser (1).

De fleste som får diagnosen prostatakrefte er mellom 60 og 80 år på diagnosetidspunktet (median 75 år) (1). Som vist i Figur 2 er 70% av nye prostatakrefte-pasienter 70 år eller eldre på diagnosetidspunktet. Behandling med kurativt siktemål er først og fremst aktuelt for pasienter under 70 år med prostatakrefte uten spredning.



Figur 2: Aldersfordeling for nye tilfeller av prostatakrefte. Figuren er basert på publiserte data fra Kreftregisteret (1).

2.3 Diagnostikk av prostatakrefte

Symptomer på sykdom i prostata som fører til at pasienten oppsøker lege er ofte vannlatningsbesvær eller smerte, uavhengig av om årsaken er godartet eller ondartet (kreft). Etter vurdering hos primærlege henvises pasienten eventuelt til spesialist-

undersøkelse hos en urolog, og utredes ved å ta en blodprøve: prostataspesifikt antigen (PSA). I tillegg undersøkes prostatakjertelen ved rektal palpasjon (via endetarmen) og med ultralyd.

Prostatakreft kan også diagnostiseres som et tilfeldig funn etter en PSA-test. Etter introduksjon av denne testen ble det registrert en sterk økning av prostatakrefttilfeller i Kreftregisteret (1).

Den avgjørende undersøkelsen for å skille mellom prostatakreft og benigne tilstander er vevsprøver (biopsi) for å undersøke cellenes morfologi (vekstmønster) under mikroskop. For å beskrive alvorlighetsgrad og utbredelse av sykdom benyttes Gleason score, TNM-stadium og PSA-nivå (Tabell 1). For å finne ut om det foreligger spredning til lymfeknuter, må det foretas et operativt inngrep der lymfeknuter fra bekkenet fjernes og undersøkes i mikroskop. Spredning til skjelettet kan påvises ved skjelettsintigrafi som er en nukleærmedisinsk undersøkelse.

Tabell 1: kriterier for beskrivelse av prostatakreft stadium og spredning

PSA:	Prostatakjertelen produserer et protein, prostataspesifikt antigen eller PSA, som kan påvises ved en blodprøve. Ved sykdom i prostata øker PSA-nivået i blod ofte, men ikke alltid.
Gleason score:	Prostatakreft graderes ut fra cellenes morfologi og vekstform. Det finnes flere scoringsystemer, men det mest brukte er Gleason. Etter dette systemet graderes prostatakreft fra 2-10, der høyere score er assosiert med mer aggressiv sykdom.
TNM-klassifisering Ved TNM systemet graderes prostatakreft i henhold til størrelse på svulsten og grad av spredning. Initialene står for "tumor, nodes, metastasis" og er et universelt akseptert og benyttet system for gradering av maligne tilstander (UICC 5 utgave 1997)	<p><i>T1: Tumor kan ikke påvises med palpasjon eller bildetaking</i></p> <p>T1a: tumor påvises tilfeldig ved prostatareseksjon¹ i 5% eller mindre av reseksjonsmaterialet</p> <p>T1b: tumor påvises tilfeldig ved prostatareseksjon i mer enn 5% av reseksjonsmaterialet</p> <p>T1c: tumor påvises med nålebiopsi</p> <p><i>T2: Tumor er lokalisert innenfor prostata</i></p> <p>T2a: tumor involverer én lapp</p> <p>T2b: tumor involverer begge lappene</p> <p><i>T3: Tumor har vokst gjennom prostatakapselen</i></p> <p>T3a: unilateral eller bilateral kapselgjennomvekst</p> <p>T3b: tumor invaderer sædblære</p> <p><i>T4: Tumor er fiksert eller vokser inn i andre nabostrukturer enn sædblære</i></p>

¹ Prostatareseksjon: Operasjon der prostatakjertelen fjernes.

For at en pasient skal være egnet til behandling med kurativt siktemål (radikal behandling) må han ha såkalt organlokalisert sykdom, dvs. at det er rimelig grunn til å anta at det ikke foreligger sykdom utenfor prostatakjertelen. Grenseverdiene for å tilby radikalbehandling av prostatakreft er vanligvis: T-stadium \leq T2b, PSA $<$ 10 ng/ml og Gleason score $<$ 7. Det er disse pasientene som kan være aktuelle for behandling med brakyterapi.

2.4 Behandlingsprinsipper for prostatakreft

2.4.1 Organlokalisert sykdom

For pasienter med organlokalisert prostatakreft er kirurgi og strålebehandling radikale behandlingsalternativer. Hos pasienter som antas å ha sykdom med liten fare for spredning kan oppfølging uten aktiv behandling inntil symptomgivende progresjon også være aktuelt.

Veksten av de fleste typer prostatakreft er avhengig av mannlige kjønnshormoner (androgener). Dette kan utnyttes i behandlingen av prostatakreft ved å hemme produksjonen eller virkningen av de mannlige kjønnshormoner. Det foreligger per i dag begrenset kunnskap fra sammenlignende studier om kliniske effekter av disse behandlingsalternativene.

Om behandling skal iverksettes og eventuelt hvilken behandlingsmetode som skal benyttes, er avhengig av hvor avansert sykdommen er, pasientens alder og forventet levetid, andre sykdommer, samt legens og pasientens preferanser (12).

- **Klinisk oppfølging uten primærbehandling** er et alternativ for alle pasienter som har lokalisert prostatakreft uten symptomer. Dette alternativet er spesielt aktuelt for pasienter med høy alder og med en forventet levealder på under 10-15 år, og for pasienter med annen kompliserende sykdom.
- **Kirurgisk behandling (radikal prostatektomi)** har til hensikt å kurere prostatakreft ved å operere bort hele kjertelen samt noe omkringliggende vev. Radikal prostatektomi er først og fremst et behandlingstilbud til pasienter med organlokalisert prostatakreft, og er ikke aktuelt for pasienter som har prostatakreft med spredning.

Radikal prostatektomi er et omfattende inngrep, som kan gi komplikasjoner. Inngrepet kan føre til skade på nervene som regulerer ereksjonsevnen med påfølgende svikt i ereksjonsevnen. Det er utviklet en kirurgisk teknikk som sparer nervene som regulerer ereksjonsevnen (13). Dokumentasjonen om nytten av denne teknikken er imidlertid begrenset. En annen komplikasjon som følge av dette inngrepet er inkontinens.

- **Strålebehandling** kan gis som ekstern bestråling eller i form av radioaktive kilder som plasseres i det området som skal bestråles (brakyterapi). Hvilken stråledose som velges vil være en avveining mellom å drepe flest mulig kreftceller, og en dose lav nok til å begrense skade på normalt vev.

Strålebehandling med kurativt siktemål er først og fremst et behandlingstilbud for pasienter med organlokalisert prostatakreft enten behandlingen gis eksternt eller i form av implantater. Hormonbehandling benyttes i en viss utstrekning i kombinasjon med strålebehandling. Brakyterapi kan også gis i kombinasjon med reduserte doser ekstern

strålebehandling. Høyere doser vil gi økt risiko for bivirkninger. Komplikasjoner etter strålebehandling er inkontinens, impotens og plager fra endetarm.

- **Hormonbehandling** har tradisjonelt blitt gitt som supplement til radikal prostatakтоми eller strålebehandling. Norge har imidlertid godkjent et nytt medikament (Casodex) for primærbehandling av lokalisert prostatakraft.

2.4.2 Prostatakraft med spredning

Når det foreligger spredning er det som regel ikke aktuelt å tilby radikalbehandling. Hos slike pasienter vil siktemålet være å lindre symptomer, såkalt palliativ behandling. Hormonbehandling, palliativ strålebehandling og smertelindring er aktuelle behandlingsmetoder. Vurdering av behandling for denne pasientgruppen ligger utenfor mandatet for denne utredningen og vil ikke bli diskutert nærmere.

2.5 Brakysterapi

Brakysterapi er en form for strålebehandling der radioaktive kilder plasseres i prostatakjertelen. Denne behandlingen kan gis alene eller i kombinasjon med ekstern strålebehandling, noe som gjør det mulig å gi økte stråledoser mot svulstområdet. Det er to forskjellige prinsipper for brakysterapi: høydosebehandling (HDR) og lavdosebehandling (LDR).

Behandlingsforløp ved brakysterapi

Nedenfor er behandlingsforløp for brakysterapi skissert, dette er basert på ESTRO/EAU/EORTC og American Brachytherapy Society retningslinjer for brakysterapi (4,14). Disse er basert på empirisk erfaring og pasientserier.

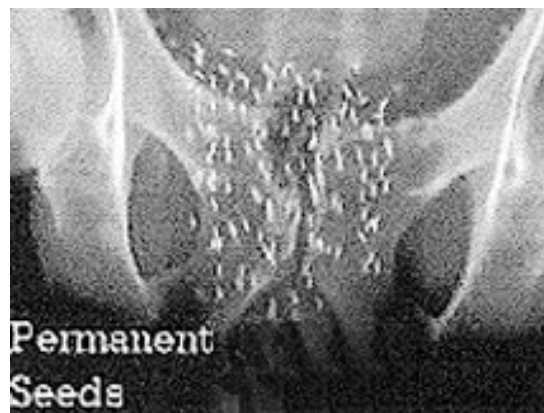
Behandling av prostatakraft med brakysterapi er først og fremst aktuell for pasienter med organlokalisert prostatakraft og forventet levetid på mer enn 5 år. Pasienten bør ikke ha alvorlige vannlatningsproblemer eller for stor prostatakjertel (>35 m²). Pasienter med større prostatakjertel kan være aktuelle for behandling etter hormonell reduksjon av kjertelstørrelsen. Andre pasienter kan også inkluderes for behandling etter særskilt vurdering.

Før behandlingen gjennomføres transrektal ultralydundersøkelse (alternativt CT-undersøkelse) for å beregne prostatakjertelens volum. Denne undersøkelsen er nødvendig for å planlegge stråledosen, dvs antall og plasseringen av strålekilden, og kan utføres poliklinisk.

Selve implanteringen av kildene utføres i narkose eller med spinalbedøvelse. De radioaktive kildene føres inn perkutant¹ med veiledning fra et templat og transrektal ultralyd eller CT. Ved hjelp av transrektal ultralyd og bruk av kontrastveske kan prostatakjertelen og nærliggende organer visualiseres under prosedyren.

Anbefalt dose for behandling med brakysterapi alene er 125 Gy Palladium-103 og 144 Gy for Iod-125. Dersom brakysterapi gis som tillegg til ekstern strålebehandling anbefales 40-50 Gy ekstern stråling kombinert med 100 Gy Palladium-103 eller 100-110 Gy Iod-125. Det anbefales at kontakten med barn og gravide begrenses for halve halveringstiden til isotopene.

¹ Perkutant: Gjennom huden.



Figur 3: viser CT scan av implanterte kilder

Etter at kildene er plassert kan det utføres en cystoskopi for å fjerne feilplasserte kilder, men dette er ikke absolutt påkrevet. Det er anbefalt å utføre en CT-undersøkelse 4-6 uker etter implantasjonen for å visualisere kildenes posisjon og beregne den faktiske dosen som er gitt prostatakjertelen (Figur 3).

Lavdose eller høydose brakyterapi

HDR-brakyterapi gis vanligvis som tillegg til ekstern strålebehandling, men alternative behandlingsformer kan forekomme. Ved HDR-brakyterapi føres den radioaktive kilden, som oftest Iridium-192, inn i prostatakjertelen gjennom et kateter. Behandlingen repeteres 4-6 ganger (fraksjoner) før den avsluttes.

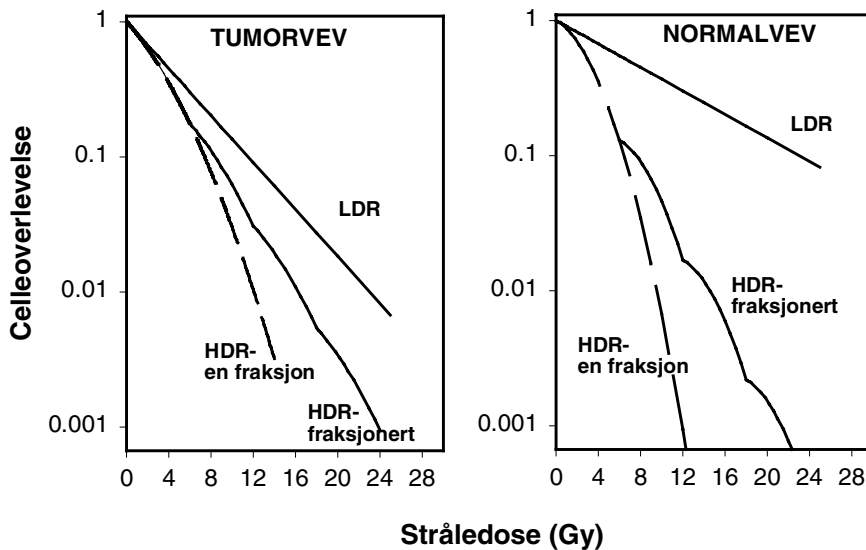
LDR-brakyterapi gis vanligvis som monoterapi, men kan også inngå som kombinasjonsbehandling. Ved LDR-brakyterapi opereres de radioaktive kildene, som oftest Iod-125 eller Palladium-103, permanent inn i prostata. Behandlingen gis dermed kontinuerlig. Den radioaktive bestråling svekkes over tid, halveringstiden er ca. 17 dager for Palladium-103 og 60 dager for Iod-125.

Prinsipp for strålebehandling

Optimalisering av strålebehandling er en avveining mellom å gi så høy dose som mulig for å drepe kreftcellene, samtidig som skaden på normalt vev begrenses.

Dette kan oppnås gjennom:

- 1) Fysikalsk optimalisering som f.eks. ved tredimensjonal konform radioterapi og brakyterapi hvor det er mulig å avgrense stråledosen mot kreftvevet i større grad enn tidligere. Dermed reduserer man andel normalvev som inkluderes i strålefeltet. Stråling fra både Palladium-103 og Iod-115 har en begrenset rekkevidde, noe som gir en optimal avgrensning av stråledosen til det aktuelle vev.
- 2) Biologisk optimalisering ved å utnytte forskjeller i evne til reparasjon av stråleinduserte DNA-skader i henholdsvis kreftceller og normalvev. Normale celler vil oftest ha større kapasitet til å reparere skader påført DNA gjennom bestråling. Dersom behandlingen deles i flere fraksjoner med et tidsintervall på minst 6 timer, vil stråleskadene i en viss grad kunne repareres og færre celler vil dermed dø. Normale celler kan nyttegjøre seg denne effekten i større grad enn kreftceller, og man får dermed en større biologisk effekt i kreftvev enn i normalvev ved å 'fraksjonere' strålebehandlingen (Figur 4).



Figur 4: Overlevelse for celler i en svulst påvirkes av om behandlingen gis fraksjonert som ved HDR-brakyterapi eller kontinuerlig som ved LDR-brakyterapi. Fraksjonert behandling (HDR) og kontinuerlig bestråling (LDR) påvirker relativ celleoverlevelse i normalvev i større grad enn kreftceller.

Biologisk optimalisering forutsetter ulik reparasjonskapasitet mellom normalvev og kreftceller. Dette gir seg utslag i ulik form av celleoverlevelseskurven for hhv. kreftceller og normale celler. Nye data antyder imidlertid at kreftceller fra prostata kan være mer lik normalceller med hensyn til strålefølsomhet (15). Dersom dette er tilfelle vil effekten av fraksjonering eller bruk av LDR-bestråling ikke gi utslag i bedret terapeutisk ratio¹. Biologisk optimalisering vil derfor ikke være mulig. Det må imidlertid presiseres at disse data er avledet av kliniske studier med PSA som endepunkt der celleoverlevelse ikke er studert direkte.

Ved ekstern strålebehandling gis normalt stråledoser på ca. 70 Gy [1 Gy]1 Joul/kg], delt i fraksjoner på 1.8-2.0 Gy mot prostata og noe av det omkringliggende vevet. LDR-brakyterapi er et spesialtilfelle av fraksjonert behandling. Ved LDR gis det uendelig mange og uendelig små fraksjoner, dvs. kontinuerlig strålebehandling. Cellene eksponeres og påføres dermed skade kontinuerlig, samtidig initieres cellulære mekanismer for å reparere disse skadene. Biologisk effekt vil dermed være et resultat av konkurransen mellom indusert og reparert DNA-skade. Ved brakyterapi er det mulig å gi nominelle stråledoser på 120-160 Gy mot prostata, avhengig av hvilken strålekilde som brukes.

HDR-brakyterapi gis med stråledoser i størrelsesorden 5 Gy pr fraksjon og 4–6 repeterte behandlinger, som tillegg til ekstern strålebehandling (ca 45 Gy). Mellom hver behandling avsettes tid til fullstendig reparasjon av subletale² stråleskader. Fraksjonert ekstern strålebehandling og HDR fraksjonert brakyterapi vil derfor være strålebiologisk forskjellig fra LDR-brakyterapi. Én og samme fysiske dose kan i disse tilfellene lede til svært forskjellig biologisk effekt, noe som gjør sammenligning mellom metodene ytterligere vanskelig.

¹ Terapeutisk ratio: forholdet mellom respons i tumorvev og normalvev for en gitt stråledose

² Subletal: Skadelig men ikke dødlig

Doseplan og dosekontroll

Plasseringen av de radioaktive kildene er avgjørende for optimal bestråling av svulstområde. Selve plasseringen kan være vanskelig å kontrollere fordi prostatakjertelen er bevegelig. Utviklingen av nye teknikker for å visualisere prostata med transrektal ultralyd og CT-scan, har gjort det mulig å kontrollere prostatakjertelens volum både før, under og etter implantering. Dette er spesielt viktig for å beregne total radioaktivitet og fordeling i forhold til prostatavolum før behandling, og for å kontrollere den faktiske stråledosen som blir avgitt under behandling.

Kildenes posisjon er avgjørende for fordelingen av stråledosen i prostatakjertelen. Ved LDR-brakyterapi er dette et større problem enn HDR-brakyterapi. Kildene er relativt små (0.5 x 5 mm), og det er teknisk krevende å operere kildene inn i en gitt, fast avstand i forhold til hverandre. Samtidig kan kildene bevege seg slik at posisjonen og den faktiske stråledosen endres. Radiografiske undersøkelser har vist at strålekildene kan migrere til andre organer (eks. lunge, hjerte), uten at dette gir symptomer eller problemer for pasientene (16).

Tidligere ble strålekildene operert inn med frihåndsteknikk, med påfølgende store variasjoner i innbyrdes plassering. Det finnes nå såkalte kildetog eller "rapid strands" der kildene er fiksert i en dimensjon. Dette gir bedre kontroll med kildeplassering og stråledose ved LDR-brakyterapi. Den enkelte kilde kan nå lettere visualiseres med ultralyd, fordi kildeoverflaten er endret for å gi større refleksjon av ultralydbølger og dermed bedre signal.

Et problem knyttet til brakyterapi er at stråledosen ikke fordeles jevnt i prostata. Nær kilden vil stråledosen være meget høy, mens den mellom to kilder vil være relativt mye lavere. I tillegg vil stråledosen i den sentrale sonen være høyere enn i den perifere sonen. Dette skyldes at sentrale områder bestråles både av sentrale og perifere kilder, mens perifere områder i hovedsak bestråles av perifere kilder. Som beskrevet tidligere oppstår de fleste tilfeller av prostatakreft i den perifere sonen (kap 2.2). Det kan synes lite hensiktsmessig at den effektive stråledosen er redusert i dette området. En mulighet for å øke stråledosen i dette området er å benytte kilder med høyere aktivitet i den perifere sone.

I USA benyttes både HDR- og LDR-brakyterapi, men det er den sistnevnte stråleform som dominerer i den vitenskapelig litteraturen. I Sverige benyttes HDR-brakyterapi. En pasientserie er gjennomført ved Radiumhospitalet. Disse pasientene ble behandlet med LDR-brakyterapi.

3. Metode og arbeidsform

3.1 Identifisering av litteratur

Systematiske litteraturoversikter ("systematic reviews") ble identifisert ved søk i NHS-HTA databasen (<http://agatha.york.ac.uk/welcome.htm>). To systematiske oversikter ble identifisert om brakyterapi ved prostatakrefte.

1. Brachytherapy and prostate cancer (Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du la Quebec, 2000) (17).
2. Brachytherapy for prostate cancer (The Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1999) (18).

Det var ingen aktuelle litteraturoversikter fra Cochrane library om brakyterapi for prostatakrefte. (<http://www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html>).

Primærlitteratur (litteratur fra kliniske studier) tom 1999 ble identifisert via disse to systematiske oversiktene. Særskilt søk etter primærlitteratur publisert etter 1999 ble derfor begrenset til perioden jan 2000 - aug 2001, for å supplere HTA-rapportene med nyere litteratur. Disse studiene ble identifisert ved søk i databasene Medline og Embase med søkestrategien: prostat* and (brachytherap* or seed* or internal* or implant*). Søk i Medline ga 563 treff, og søk i Embase ga 476 treff. På grunn av noe overlapping mellom Medline og Embase ble det totale antall treff 839 artikler.

Etter gjennomgang av prosjektkoordinator ble 266 mulig relevante abstrakt sendt til utredningsgruppen for vurdering. Disse abstraktene ble vurdert i henhold til relevans (jfr. inklusjonskriteriene i kapittel 3.2), og 59 artikler med tilstrekkelig relevans ble bestilt for vurdering i fulltekstformat. I neste vurderingsrunde ble studier uten tilstrekkelig kontrollgruppe ekskludert. Dette resulterte i 37 aktuelle artikler, hvorav syv omfattet organisatoriske eller økonomiske forhold og 30 artikler omtalte kliniske studier. Av disse 30 studiene var det en dobbeltpublikasjon, og 14 studier som omhandlet andre aspekter ved brakyterapi enn det som var relevant for utredningen eller som viste seg å ikke ha tilstrekkelige kontroller (tabell 5). Til slutt ble 16 studier som har sammenlignet de kliniske effekter av brakyterapi med annen behandling inkludert og kritisk vurdert.

3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Ved gjennomgang av resultatene etter litteratursøket ble studier vurdert i henhold til definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Den trinnvise inklusjonen og eksklusjonen av artikler er gjort rede for i 3.1. De 16 studiene som er presentert i tabellform (se tabell 3 og 4), og de syv organisatoriske/økonomiske artiklene som representerer hovedgrunnlaget for gruppens konklusjoner, er et samlet resultat av følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier

- Studier som har sammenlignet de kliniske effekter av brakyterapi ved prostatakrefte med annen eller ingen behandling. Dette omfatter også studier som har sammenlignet resultatene med publiserte data fra andre studier.

- Studier som omhandler organisatoriske eller økonomiske aspekter ved brakyterapi ved prostatakreft (uten krav til sammenligning).

Ekklusjonskriterier

- studier som kun beskriver teknisk gjennomføring av brakyterapi
- studier som omhandler betydningen av brakyterapi i kombinasjon med annen behandling som ikke er omfattet av mandatet.
- pasientserier og studier som har vurdert den kliniske effekten av brakyterapi uten sammenligning med annen behandling.
- sammenlignende, retrospektive studier med store ulikheter mellom behandlingsgruppene eller sammenblanding av behandlingsformer (se 3.3).

3.3 Vurdering av litteratur

Det er flere feilkilder som man må være oppmerksom på ved vurdering av behandlingsmetoder. Systematiske feil, også kalt bias, forårsaker at gruppene som sammenlignes er forskjellige på viktige prognostiske faktorer. Bidraget fra slike feil reduseres i randomiserte kliniske studier, fordi forsøkspersonene fordeles tilfeldig til gruppene som sammenlignes. Ved gjennomgang av litteraturen er studiene rangert i henhold til risiko for feilkilder som beskrevet i tabell 2.

Tabell 2: Gradering av evidensnivå

Evidensnivå	Studiedesign	Validitet
1	Resultater fra metaanalyser (MA), systematiske oversikter (SR) eller randomiserte kontrollerte studier (RCT)	++ eller + : meget god eller god MA, SR eller RCT med liten risiko for påvirkning av feilkilder - : MA, SR eller RCT med stor risiko for påvirkning fra feilkilder
2	Resultater fra kontrollerte studier med pseudorandomisering eller uten randomisering, kohortstudier og kasus-kontroll studier	++ eller + : meget godt eller godt gjennomført studie med liten risiko for påvirkning av feilkilder - : kontrollert studie, kohort eller kasus kontroll med stor risiko for påvirkning av feilkilder
3	Resultater fra populasjonsstudier og pasientserier	+ : relativt godt gjennomført studie med korreksjon for mulige feilkilder - : studien har stor risiko for påvirkning av feilkilder

Tabell 2 viser hvordan studiene er rangert i henhold til studiens kvalitet (evidensnivå). Generelt vil studiens kvalitet være en funksjon av studiens design, mens studiens validitet reflekterer hvor godt studien er beskyttet mot systematiske feil. I evidenstabellene er studietype, evidensnivå og validitet beskrevet. Ved oppsummering av dokumentasjonen er studier som har stor risiko for feilkilder ekskludert.

Feilkilder

I studier om brakyterapi er seleksjonsbias et vanlig problem. Kirurgisk behandling med radikal prostatektomi anbefales ofte til de yngste og friskeste pasientene (forventet levealder > 10 år). Tilsvarende er det ofte pasienter med god prognose (lokalisert prostatakraft) som får tilbud om behandling med brakyterapi. Pasienter med dårligere prognose behandles oftere med ekstern strålebehandling. På denne måten skjer fordeling til de ulike behandlingsalternativene på grunnlag av kliniske vurderinger. Gruppene som sammenlignes har stor risiko for å være systematisk forskjellig på viktige prognostiske faktorer slik som alder, andre kompliserende sykdommer og kreftstadium.

Et annet problem som vanskeliggjør vurderingen av studiene er at pasientene innenfor et behandlingsregime ikke nødvendigvis får samme type behandling. Eksempler på dette er at pasienter som får brakyterapi også kan få ekstern strålebehandling, noen kan i tillegg ha fått hormonbehandling. Slike sammenblandinger av behandlingsregimer gjør det vanskelig å vurdere hva den kliniske effekten egentlig er et resultat av.

Ved oppfølging av behandling av prostatakraft er serum PSA nivå et av de mest brukte endepunktene. Serum PSA nivå er en surrogat markør for sykdomsfri overlevelse eller respons på behandling. Dette endepunktet er ikke nødvendigvis sammenlignbart for pasienter som har gjennomgått strålebehandling og radikal prostatektomi. PSA produseres av celler i prostata og pasienter som har fjernet prostatakjertelen (radikal prostatektomi) vil følgelig ikke ha noen PSA-produksjon før en eventuell progresjon av kreften. Pasienter som er behandlet med strålebehandling vil kunne ha en annen PSA-kinetikk, bla. med PSA-svingninger som beskrevet i kapittel 4.3.

3.4 Endepunkt

Total og kreftspesifikk overlevelse er de mest relevante endepunktene ved vurdering av klinisk effekt av behandling for prostatakraft. I sammenlignende studier vil total overlevelse påvirkes av forskjeller i alder mellom gruppene. Dette er et problem i flere av de studiene som er vurdert. Som beskrevet tidligere er rundt 80% av pasienter med organlokalisert sykdom i live etter 5 år. Det er denne pasientgruppen som kan være aktuell for behandling med brakyterapi. Det kreves derfor sammenlignbare grupper, en oppfølgingstid på 10-15 år, eller stort antall pasienter for å få god sikkerhet for om behandlingen påvirker overlevelsen.

Komplikasjoner etter behandling for prostatakraft knytter seg først og fremst til skader på urinblære, urinrør, endetarm og nervene som regulerer ereksjonsevnen. Komplikasjoner kan være registrert av lege eller av pasienten selv. Gruppen vurderer komplikasjoner som er registrert av pasienten selv som mer pålitelige enn de som er registrert av lege. Det kan være ulik oppfatning, vektlegging og rapportering av komplikasjoner avhengig av om det er legen eller pasienten som registrerer informasjonen. Dette kan medføre at leger underrapporterer komplikasjoner i forhold til de som er selvrapporert (19,20).

Livskvalitet belyser effekter av behandling som ikke dekkes av overlevelse, men er til en viss grad overlappende med komplikasjoner. Det finnes validerte spørreskjema utarbeidet for å belyse livskvalitet generelt RAND-36 (21), for kreftpasienter FACT-G (22) og for pasienter med prostatakraft (23-25).

Sykdomsfrihet basert på prostatabiopsier er et endepunkt som benyttes ved oppfølging av behandling for prostatakrefte. Selv om dette endepunktet er mer presist enn serum PSA, kan det være en viss usikkerhet knyttet til treffsikkerhet.

PSA er det vanligste endepunkt ved behandling av prostatakrefte. PSA benyttes som en indikator for metastasefri eller total overlevelse (dvs. surrogat endepunkt), og som markør for sykdomsprogresjon eller regresjon. Surrogat endepunkt benyttes for å analysere effekter av behandling før det kan foreligge resultater fra harde endepunkt.

Definisjon av tilbakefall av sykdom basert på PSA-målinger varierte betydelig før American Society for Therapeutic Radiology (ASTRO) kom med en konsensus definisjon (26). I denne defineres tilbakefall av sykdom som tre påfølgende PSA-stigninger etter nadir². Det er imidlertid ikke enighet om hvilket nadir som er komplett remisjon (behandlingsrespons), eller hva som defineres som stigning i PSA (0.2, 0.5 eller 1.0 ng/ml).

Stigning i serum PSA etter radikal prostatektomi er alltid ensbetydende med residiv (tilbakefall av sykdom), mens PSA-stigning etter stråleterapi ikke er så enkel å tolke. For det første kan fall i PSA-nivå og eventuell senere stigning etter strålebehandling (ekstern eller brakyterapi) ta lang tid. For det andre varierer definisjonene av hvilket PSA-nadir nivå etter strålebehandling som må være oppnådd for å klassifisere responsen som komplett. For det tredje er det usikkerheter knyttet til midlertidige PSA-stigninger som følger av behandling (PSA-bouncing). Dette kan sees i lang tid spesielt etter brakyterapi.

Selv om PSA er en indikator på sykdomsaktivitet og markør for tilbakefall/progresjon av prostatakrefte er den ikke validert i prospektive studier som et surrogat endepunkt for sykdomsfri- eller total overlevelse. På grunnlag av denne usikkerheten rangeres PSA som endepunkt lavere enn de andre endepunktene ved vurdering av de kliniske effekter av brakyterapi.

3.5 Vurdering av kostnader og kostnadseffektivitet

Det ble lett etter artikler om kostnadsvurderinger ved hjelp av de samme søkekriteriene som beskrevet i 3.1. De identifiserte studier ble gjennomgått etter kriterier angitt av Drummond (27). Kostnader ved behandling av prostatakrefte uten spredning ble beregnet for de første 4 måneder etter diagnosen blir stilt. Identifikasjon av kostnadskomponenter og kvantifisering av helsetjenestebruk ble gjort av ekspertgruppens medlemmer. Enhetskostnader ble estimert på grunnlag av Rikstrygdeverkets taksthefte for sykehuspoliklinikker, Legeforeningens taksthefte for privat legepraksis og Sosial- og helsedepartementets prisliste for sykehusbehandling (DRG-takster).

² Nadir er laveste registrerte serum PSA-nivå etter behandling

4. Resultater

Det er publisert mange studier om brakyterapi ved prostatakraft, men kun et fåtall studier har sammenlignet brakyterapi med annen primærbehandling eller kun nøye etterkontroll inntil plagsom progresjon. Det finnes ikke resultater fra randomiserte kliniske studier, eller store prospektive kontrollerte studier. I denne utredningen er det kun lagt vekt på resultater fra kontrollerte studier.

Etter vurderingene ble 30 studier som har vurdert brakyterapi mot annen eller ingen behandling inkludert. To artikler var dobbeltpublikasjon av samme studie, og 14 av studiene ble ekskludert fordi de omfattet andre aspekter ved brakyterapi enn det som var sentralt for denne utredningen (oversikt og begrunnelse for eksklusjon er gitt i tabell 5).

Resultatene fra pasientserier som ikke sammenligner brakyterapi med annen behandling er lest og vurdert på samme måte som de kontrollerte studiene. Informasjonsverdien i disse studiene er liten, og resultatene fra disse studiene er ekskludert.

Ved gjennomgang av de to HTA-rapportene ble det klart at utredningsgruppen ønsket å vektlegge andre vurderingselementer enn det som fremkommer i disse, spesielt informasjon om klinisk stadium og alder. Gruppen gikk igjennom og vurderte de fem studiene fra disse rapportene som tilfredsstilte våre inklusjonskriterier.

Til slutt ble 16 studier kritisk vurdert. Fakta og resultater fra disse studiene er oppsummert i evidensstabellene (tabell 3 og 4). Der hvor HDR-brakyterapi er benyttet er dette beskrevet, alle andre studier har benyttet LDR-brakyterapi.

4.1 Kliniske effekter av brakyterapi

Det foreligger kun et fåtall studier som har vurdert de kliniske effekter av brakyterapi sammenlignet med annen behandling av prostatakraft. Denne gjennomgangen viste at det er klare metodologiske svakheter (dårlig validitet) ved mange av studiene, slik som forskjeller i alder, sykdommens alvorlighetsgrad og komorbiditet. Ved oppsummering av kunnskapsgrunnlaget om de kliniske effekter av brakyterapi er studier med dårlig validitet ekskludert.

De 16 studier som ble inkludert omfatter følgende problemstillinger (flere studier har flere behandlingsgrupper):

- syv studier har sammenlignet brakyterapi med radikal prostatektomi, hvorav én har tilfredsstillende validitet
- fem studier har sammenlignet brakyterapi med ekstern strålebehandling, hvorav tre har tilfredsstillende validitet
- seks har vurdert brakyterapi gitt som tillegg til ekstern strålebehandling, hvorav to har tilfredsstillende validitet

4.1.1 Brakyterapi sammenlignet med radikal prostatektomi

Det foreligger resultater fra syv studier som har sammenlignet brakyterapi med radikal prostatektomi (28-34). I disse studiene var det en klar seleksjon av de yngste og friskeste pasientene til radikal prostatektomi. Pasienter som ble behandlet med radikal prostatektomi var om lag 8 år yngre (median) enn pasienter som ble behandlet med brakyterapi.

Fem studier har vurdert sykdomsfri overlevelse med PSA som surrogat markør. Kun resultatene fra én av disse kan benyttes. Stokes og medarbeidere hadde i utgangspunktet behandlingsgrupper med forskjellig risiko, men analyserte resultatene ved å dele pasientene inn i risikogrupper (PSA, klinisk stadium og Gleason score). For pasienter med lav og intermediaer risiko var det ingen forskjell i residivfri overlevelse etter fem år (PSA-endeppunkt) (34). For høyrisikopasienter var resultatene bedre for pasienter behandlet med radikal prostatektomi sammenlignet med brakyterapi (34). Selv om pasientene er inndelt i risikogrupper og analysert i henhold til disse, kan det ikke utelukkes at resultatene er påvirket av at pasientene hadde forskjellig risiko i utgangspunktet.

Resultatene fra de andre studiene er ikke holdbare fordi det er eller kan være vesentlige forskjeller av prognostisk betydning mellom behandlingsgruppene (28-33).

To studier har vurdert livskvalitetsaspekter etter behandling for prostatakraft. Studien gir nyttig informasjon om livskvalitet etter behandling. Resultatene kan imidlertid være betydelig påvirket av seleksjon mellom gruppene, slik at de ikke gir pålitelig informasjon om eventuelle livskvalitetsforskjeller mellom ulike behandlingsformer (28,31).

Brakyterapi versus radikal prostatektomi: syv studier vurdert	
Én studie fant ingen forskjell i residivfri overlevelse (basert på PSA-måling) for pasienter behandlet med radikal prostatektomi eller brakyterapi (34) (se tabell 3).	Seks studier hadde ikke tilstrekkelig validitet pga. forskjeller mellom gruppene i alder og klinisk stadium (28-33) (se tabell 4).

4.1.2 Brakyterapi sammenlignet med ekstern strålebehandling

Det er gjennomført fem studier som har sammenlignet resultater etter brakyterapi med ekstern strålebehandling (29,30,34-37).

Zeleftsky og medarbeidere sammenlignet sykdomsfri overlevelse (PSA-surrogat) og komplikasjoner etter 5 år for to relativt godt sammenlignbare kohorter med pasienter (35). Det var ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse for pasienter behandlet med brakyterapi eller ekstern strålebehandling, men oppfølgingstiden er for kort til å gi meningsfull informasjon om eventuelle forskjeller i overlevelse. I denne studien fant man ingen signifikant forskjell mellom pasienter behandlet med brakyterapi versus ekstern strålebehandling med hensyn til redusert ereksjonsevne (53% versus 43%) eller utvikling av endetarmsplager (11% versus 6%).

En annen relativt stor kohortstudie med over 2000 pasienter fant ingen forskjell i 7 års sykdomsfri overlevelse (PSA-endeppunkt) for pasienter behandlet med brakyterapi eller

ekstern strålebehandling (36,37)¹. Resultatene er publisert to ganger (36,37), men vurderes her samlet som én publikasjon. Pasientene valgte selv behandling, men gruppene var likevel sammenlignbare på alder og klinisk stadium.

En tredje studie hadde behandlingsgrupper med svært forskjellig risiko pga. seleksjon av pasienter til behandling basert på kliniske vurderinger (34). Pasienter som fikk ekstern strålebehandling var noe eldre og hadde mer avansert sykdom (kreft stadium T2C og T3) enn pasienter som fikk brakyterapi (kreft stadium T1C og T2A). Analyse av resultatene etter inndeling i tre risikogrupper viste at det ikke var noen forskjell i residivfri overlevelse etter 5 år (PSA endepunkt) for noen av risikogruppene. Det kan imidlertid ikke utelukkes at resultatene kan være påvirket av forskjeller i risiko og komorbiditet i utgangspunktet.

To studier tillegges ikke betydning fordi behandlingsgruppene var forskjellige på prognostiske faktorer (29,30).

Brakyterapi versus ekstern strålebehandling: fem studier vurdert	
<ul style="list-style-type: none"> • Tre studier viser ingen forskjell i residivfri overlevelse basert på PSA-endepunkt (34-37). • En studie fant ingen forskjell i andel pasienter med endret ereksjonsevne eller prokitt (34) (se tabell 3). 	<p>To studier hadde ikke tilstrekkelig validitet pga. forskjeller mellom gruppene i alder og klinisk stadium (29,30) (se tabell 4).</p>

4.1.3 Brakyterapi som tillegg til ekstern strålebehandling

Brakyterapi kan gis som tillegg til ekstern strålebehandling for å øke stråledosen. Det er gjennomført seks studier som har vurdert brakyterapi gitt som tillegg til ekstern strålebehandling sammenlignet med ekstern strålebehandling alene (38-40) eller brakyterapi alene (31,41,42).

Én kasus-kontroll studie fant at pasienter behandlet med HDR-brakyterapi og ekstern strålebehandling hadde bedre residivfri overlevelse (PSA-endepunkt) enn pasienter som fikk ekstern strålebehandling alene (38). Det er ikke mulig å avgjøre om dette er en dose-respons effekt eller resultat av den aktuelle metoden. Studien hadde for kort oppfølgingstid (2.5 år) til å vurdere overlevelse. Selv om denne studien er relativt godt gjennomført mangler det informasjon om komorbiditet og komplikasjoner.

En annen studie fant at pasienter som ble behandlet med brakyterapi og ekstern strålebehandling hadde noe mer endetarmsplager etter 8 mnd (Grad 1 proktitt) enn pasienter som kun fikk brakyterapi (40). Etter 3 ½ år var det ingen rapporterte komplikasjoner. Det ikke mulig å si om forskjellen i komplikasjoner skyldes økt strålebelastning eller om det er en konsekvens av behandlingsmetodene.

¹ Referanse 36 og 37 er dobbeltpublikasjon av samme studie.

Fire studier er preget av seleksjonsbias og det er ikke mulig på grunnlag av disse å trekke konklusjoner om overlevelse eller livskvalitet når brakyterapi gis som tillegg til ekstern strålebehandling (31,39,41,42). Pasienter behandlet med ekstern strålebehandling hadde gjennomgående mer avansert sykdom (høyere T stadium, høyere Gleason score og høyere alder) sammenlignet med pasienter som fikk brakyterapi.

Én studie viste at økt strålebehandling ved kombinasjon av brakyterapi og ekstern stråling ikke kompenserte for dårlig prognose (42).

Brakyterapi som tillegg til ekstern strålebehandling: seks studier vurdert	
<ul style="list-style-type: none"> • Én studie fant lengre residivfri overlevelse (PSA) for pasienter behandlet med HDR-brakyterapi og ekstern strålebehandling (38) • Én studie fant at pasienter behandlet med brakyterapi og ekstern stråling hadde mer komplikasjoner enn pasienter som kun fikk brakyterapi (40). (se tabell 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fire studier hadde ikke tilstrekkelig validitet pga forskjeller mellom gruppene i alder og klinisk stadium (31,39,41,42). (se tabell 4)

4.2 Oppsummering

Samlet sett er effektvurderingen av brakyterapi basert på små studier med relativt omfattende metodologiske svakheter. Det finnes ingen randomiserte studier om de kliniske effekter av brakyterapi.

Kunnskapen om nytten av brakyterapi er fra observasjonstudier (kohort, kasus-kontroll og pasientserier). Mange av disse studiene er påvirket av at behandlingsgruppene som sammenlignes er forskjellige, fordi viktige prognostiske faktorer som alder og klinisk stadium, er skjevt fordelt mellom gruppene.

Fordi dødeligheten ved prostatakraft er lav kreves lang observasjonstid (10-15 år) for å synliggjøre endringer i overlevelse og langtidseffekter av komplikasjoner. Det er ingen studier som har tilstrekkelig lang oppfølgingstid

Kort oppsummert viser resultatene at brakyterapi av pasienter med organlokalisert prostatakraft og relativt ”god” prognose gir samme kliniske resultat som annen behandling for prostatakraft. Men, vi vet lite om nytten av denne behandlingen sammenlignet med alternativet ingen primær lokalbehandling.

Total- og sykdomsfri overlevelse:

Det er kun én studie som har total- og sykdomsfri overlevelse som endepunkt. Denne har ikke tilstrekkelig lang oppfølgingstid til å kunne gi valide resultater om overlevelse (38).

Residivfri overlevelse basert på PSA-måling (PSA som surrogat endepunkt):

For pasienter med organlokalisert prostatakraft er det ingen forskjeller mellom behandlingsoalternativene brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi etter 5-10 år når PSA benyttes som et surrogat mål for overlevelse (34-38).

For høyrisiko pasienter kan det se ut som om brakyterapi alene er noe mindre effektivt enn ekstern strålebehandling eller radikal prostatektomi (36).

Komplikasjoner:

Komplikasjoner etter brakyterapi er i stor grad de samme som etter ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi. Det er ingen holdepunkter i litteraturen for at komplikasjonene er mildere ved brakyterapi, enn for annen behandling for prostatakraft. Komplikasjoner etter brakyterapi er urininkontinens, impotens, proktitt og urinrørsforsnevring.

Det er få pålitelige studier som har sammenlignbare data om komplikasjoner ved brakyterapi, radikal prostatektomi og ekstern strålebehandling.

Stråleskader på endetarmen er et problem både etter brakyterapi og ekstern strålebehandling, og rammer fra 6-20% av de som behandles (17,18,35,40,43) .

Redusert ereksjonsevne ble rapportert hos rundt 50% av pasientene som var behandlet med brakyterapi og ekstern strålebehandling (35). Dette er betydelig høyere enn de 0-38% som ble rapportert fra pasientserier i de tidligere systematiske oversikter (17,18). Sammenlignet med bivirkningene etter radikal prostatektomi (57%) kan det ikke sies å være betydelige forskjeller (17,18).

Urininkontinens som krever innleggelse forekommer hos omlag 7% av pasienter som er behandlet med brakyterapi (43).

Livskvalitet:

De inkluderte studiene gir ikke grunnlag for å konkludere om livskvalitetsforskjeller mellom de ulike behandlingsoformene.

4.3 Pågående randomiserte studier

Det er søkt etter pågående randomiserte kliniske studier om brakyterapi i Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/>), National Cancer Institute (<http://cancer.net.nci.nih.gov/trialsrch.shtml>) og National Research Register (<http://www.update-software.com/nrr/CLIBINET.EXE?A=1&U=1001&P=10001>).

Det pågår tre randomiserte kliniske studier, men det er ikke publisert resultater fra disse. To av studiene omfatter pasienter med lokalisert prostatakraft. Den ene av disse har inkludert 200 pasienter, den andre studien gir ingen beskrivelse av antall pasienter. Begge studiene har til hensikt å sammenligne effektene av brakyterapi med ekstern strålebehandling. Endepunkter er biokjemisk kontroll (PSA), morbiditet og symptomfri og sykdomsfri overlevelse.

En tredje studie har til hensikt å vurdere nytten av brakyterapi som tilleggsbehandling ved radikal prostatektomi. Endepunkt er PSA-fri og total overlevelse. Disse studiene utføres ved samme sykehus, og selv om to av studiene ikke har informasjon om antall pasienter, er det sannsynlig at dette er relativt små studier.

Det er lite sannsynlig at disse studiene vil bidra med statistisk holdbar kunnskap om de kliniske effekter av brakyterapi sammenlignet med annen behandling.

Det er planlagt en større randomisert klinisk studie med nesten 2000 pasienter med organlokalisert prostatakraft i regi av American College of Surgeons Oncology Group (protokoll ACOSOG-Z0070). Pasientene blir randomisert til behandling med radikal prostatektomi eller brakyterapi (^{125}I eller ^{103}Pd). Studien vil sammenligne total og sykdomsfri overlevelse, samt komplikasjoner som følge av behandlingen. Studien er godkjent men er ikke igangsatt pr. idag. Resultatene om overlevelse og langtidseffekter av behandlingen fra denne studien vil derfor tidligst kunne forventes om ca. 15 år.

5. Kostnadseffektivitet og ressursbruk

Økonomisk evaluering har til hensikt å informere beslutningstagere om hvilke valg og prioriteringer som gir størst nytte i forhold til en gitt målsetting som f.eks. å maksimere antall leveår i befolkningen. En god økonomisk evaluering forutsetter gode data om såvel behandlingseffekter (nytte, bivirkninger, etc.) som kostnader. Da gode data om nytten av brakyterapi mangler, kan det ikke gjøres en troverdig økonomisk evaluering av metoden.

5.1 Oppsummering kostnadsstudier

Av de fire studier som er vurdert etter litteratursøket, er alle rene kostnadsstudier uten estimater for pasientnytte. Alle de fire artiklene har metodologiske svakheter og det er ikke grunnlag for å trekke konklusjoner om brakyterapi er billigere eller dyrere enn andre behandlingsformer ved prostatakrefte. Disse studiene er derfor uten verdi i en beslutnings- eller prioriteringssammenheng. To studier ble ekskludert fordi kostnadsvurderingene var uklart beskrevet (69, 70).

En amerikansk studie har vurdert kostnader ved brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi ved prostatakrefte basert på utskrivningsdata (44). Et 5% utvalg av Medicare-claims ("regninger til trygdekontoret") for årene 1993-96 ble vurdert. Undersøkelsen omfattet mange sykehus og viste at de totale behandlingkostnader etter seks måneders oppfølging var i samme størrelsesorden for brakyterapi og ekstern strålebehandling (\$14.000), og noe høyere for radikal prostatektomi (\$17.000). Kostnadene omfattet ressursbruk i 6 måneder etter primærbehandling. Pasienter som ble behandlet med radikal prostatektomi, var yngre enn de som fikk brakyterapi eller ekstern strålebehandling, mens pasienter som ble behandlet med brakyterapi i mindre grad hadde andre kompliserende sykdommer.

Tre andre studier rapporterte kostnader fra enkeltsykehus og generaliseringsverdien er vanskelig å vurdere. En studie som sammenlignet behandlingkostnadene ved radikal prostatektomi og LDR-brakyterapi, konkluderte med at de totale kostnadene knyttet til selve inngrepet var omtrent dobbelt så høye ved brakyterapi som ved radikal prostatektomi (45). Langtidskostnader ble ikke vurdert, og det er usikkert i hvilken grad pasientene i de to behandlingsregimene var sammenlignbare. En annen studie rapporterte at kostnadene (basert på refusjonstakster) ved brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi var på omtrent samme nivå (\$6500) (46). I følge en tredje studie var de totale kostnadene ved brakyterapi (\$13.886) i samme størrelsesorden som ved radikal prostatektomi (\$13.904) (47). Pasientene som ble behandlet med prostatektomi, var gjennomsnittlig 10 år yngre enn de som fikk brakyterapi, og hadde mindre avansert sykdom. Det var ikke tatt hensyn til eventuelle forskjeller i komorbiditet mellom behandlingsgruppene.

5.2 Kostnader ved brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi i Norge

Pasienter med ny-diagnostisert prostatakraft uten spredning har fire mulige behandlingsalternativ:

- Radikal prostatektomi
- Brakyterapi
- Ekstern strålebehandling
- Oppfølging og behandling kun ved plagsom progresjon

Fordi det mangler dokumentasjon for at én av de aktuelle behandlinger gir bedre resultat enn annen, er det ikke grunnlag for å gjøre en fullstendig kostnad-effekt-analyse. Det kan likevel være av interesse å vite hva kostnadene er ved de fire behandlingsstrategier. Langtidskostnadene vil selvsagt være avhengig av hvilken langstids-*effekt* behandlingen gir, og dette er ikke fullstendig kjent. I det følgende begrenses derfor vurderingen til kostnadene de første 12 måneder etter at diagnosen er stilt. Dette begrensede tidsperspektiv tilsier selvsagt at tallene må tolkes med stor varsomhet *og gir ikke grunnlag for å trekke konklusjon om prioritering i et samfunnsperspektiv*. Det er rimelig å tro at langtidskostnadene kan bli ganske annerledes enn ettårs-kostnadene. Et konsekvent "vente-og-se-alternativ" ("wait and treat") gir i prinsippet få eller ingen kostnader det første år, men er ikke tatt med i det følgende.

Da det ikke finnes tilgjengelig tilfredsstillende registerdata som kan vise behandling av nydiagnostisert prostatakraft i Norge, er kostnadsberegningene hovedsak basert på ekspertgruppens vurdering av hvilken diagnostikk og behandling pasientene gjennomgår de første 12 måneder etter at diagnosen er mistenkt eller stilt. Behandlingsopplegget kan variere mye fra sykehus til sykehus, og tallene må derfor vurderes med varsomhet (se pkt 3.5).

De følgende beregninger er gjort med den forutsetning at det ikke foreligger mistanke om spredning og at "staging", dvs operasjon i lyske og bekken for å kartlegge graden av kreftspredning, ikke utføres. Beregningene er derfor kun relevant for pasienter med organlokalisert sykdom (i størrelsesorden 50% av nyoppdagede prostata-kreft-pasienter).

Utredningskostnader

Det er antatt at alle pasienter med mistanke om prostatakraft gjennomgår en utredning for å stille en sikker diagnose og vurdere utbredelsen av sykdom. Utredningen vil koste anslagsvis 3.000 kroner og omfatter poliklinikkbesøk, laboratorieprøver og andre undersøkelser.

Kostnadskomponent	Kostnad (norske kr.)
Konsultasjon 1 TRUS veiledet biopsi (ikke cytoskopi)	1 148
Konsultasjon 2 TRUS veiledet biopsi	1 148
Konsultasjon 3 Samtale	305
Konsultasjon 4 Samtale og behandlingsvalg	305
Totalt	2 956

Kostnader ved radikal prostatektomi

Ved radikal prostatektomi ligger hovedkostnaden i selve operasjonen. Denne kodes som DRG 334 eller 335 avhengig av bidiagnoser og komplikasjoner. Beregningen er basert på den faktiske fordeling av de to DRG-kodene for pasienter som fikk utført radikal prostatektomi ved norske sykehus i år 2000 (data fra Norsk Pasientregister). Norsk Pasientregister viser at pasienter med radikal prostatektomi ligger ca. to døgn lenger enn gjennomsnittspasienten i de aktuelle DRG-grupper, og behandlingskostnadene er justert for dette. En viss andel av pasientene vil bli reinnlagt pga. komplikasjoner etc. Da Norsk Pasientregister ikke inneholder personnummer, er det ikke mulig å innhente slike data. Kostnadene er derfor trolig noe underestimert.

Kostnadskomponent radikal prostatektomi	Kostnad (norske kr.)
Utredning	2 956
Innleggelse med operasjon DRG 334 eller 335	57 356
2 ekstra liggedager	15 000
Poliklinikk (4 konsultasjoner, inklusive laboratorieprøver, og transport til fra (1 dag))	1 529
Impotensbehandling 50% behandles 40 uker med Viagra	1 830
Inkontinensbleier 50% bruker 4 bleier daglig	3 885
Totalt	82 363

Kostnader ved brakyterapi

I denne utledningen av kostnadsoverslaget ved brakyterapi er det tatt utgangspunkt i LDL-brakyterapi. Det er ikke gjort forsøk på å utlede kostnadene ved HDL-brakyterapi. De organisatoriske forutsetningene for disse behandlingsmetodene vil i forskjellig grad kunne påvirke kostnadene.

Ved LDL-brakyterapi trenges utstyr for doseplanlegging, radioaktive seeds og spesialnåler for implantering av seeds. Det finnes ikke norske takster for brakyterapi fordi metoden ikke er introdusert i Norge. Informasjon om kostnader er innhentet fra Amersham Health, og disse opplysningene må tolkes med varsomhet fordi produsenten kan ha et incentiv til å fremstille kostnadsbildet gunstigere enn det i praksis vil bli.

Doseplanleggingsutstyr koster i størrelsesorden 270.000 kroner. Posisjoneringsutstyr for korrekt innsetting av seeds koster anslagsvis 128.000 kroner. Ved kostnadsberegningen er det antatt at dette utstyret er brukbart i 5 år, og at det behandles 50 pasienter per år. Kapitalkostnaden er derfor satt til 18.000 kroner per pasient. Kostnadene er trolig noe underestimert fordi produsenten har en egeninteresse av å angi minimumskostnader, og fordi kapitalkostnader per pasient kan bli meget høyere ved lave pasientvolum.

Kostnadskomponent LDL-brakyterapi	Kostnad (norske kr.)
Utredning	2 956
Innleggelse for implantasjon av seeds (DRG 347)	26 800
Radioaktive kilder	37 600
Kapitalkostnader utstyr	18 000
Poliklinikk (4 konsultasjoner, inklusive laboratorieprøver, og transport til fra (4 dager))	2 180
Innleggelse urinretensjon (DRG 352) ca 14% får urinretensjon (43)	1 264
Impotensbehandling 50% behandles 40 uker med Viagra	1 830
Inkontinensbleier 10% bruker 4 bleier daglig	777
Totalt	91 335

Kostnader ved ekstern strålebehandling

Ved ekstern strålebehandling ligger hovedkostnadene i strålebehandlingene der Rikstrykdeverkets refusjonstakst er ca kr 2.500 per seanse (i alt 36 seanser). Taksten skal i prinsippet ikke dekke kapitalkostnader, men utfra den antatt tidsbruk (ca 2 timer stråleterapeut-tid) er det rimelig å anta at taksten dekker både kapitalkostnader og øvrige driftsomkostninger. I hovedalternativet er det antatt at 75% av pasientene bor på pasienthotell hvilket koster ca. kr 25.000 for den aktuelle behandlingens lengde, og at de øvrige pasienter bor hjemme fordi de bor nær sykehuset. Dersom pasienten blir innlagt i sykehus for strålebehandling, vil oppholdskostnadene ventelig bli vesentlig høyere (ca 94.000 basert på DRG-data) enn i sykehotell. Et tredje alternativ er at pasienten bor hjemme og reiser daglig med egen bil eller drosje til sykehuset. I sistnevnte tilfelle kan de samlede reisekostnader beløpe seg til kr 100.000 eller mer.

Kostnadskomponenter ved ekstern strålebehandling	Kostnad (norske kr.)
Utredning	2 956
Ekstern stråling 36 sesjoner 4 felt per gang á 626 kroner	91 144
Sykehotell 8 uker for 75% av pasientene Statens satser kr 680/døgn	18 360
Poliklinikk	2 180
Impotensbehandling 50% antas å bruke Viagra i 40 uker	1 830
Inkontinensbleier (5% av pasientene)	389
Totalt	113 442

Samlet vurdering

De enkle og grove kostnadsberegninger som er gjort, tyder på at utredningen av pasienter med nydiagnostisert prostatakraft er i størrelsesorden 3.000 kroner for pasientgruppen der det ikke er nødvendig å gjøre staging. De samlede behandlingskostnader er anslagsvis 80.000 kroner for radikal prostatektomi, 90.000 kroner ved brakyterapi og 110.000 ved ekstern bestråling. Tatt i betraktning at kostnadene kan være noe overvurdert for ekstern bestråling og noe undervurdert for LDL-brakyterapi og radikal prostatektomi, kan det se ut som kostnadene grovt sett er nokså like ved de tre behandlingsformene. Estimaten omfatter imidlertid ikke de fulle samfunnsøkonomiske kostnader fordi kapitalkostnader ved sykehusinnleggelse ikke er medregnet i DRG-kostnaden. Kostnadsbildet avviker noe fra en større amerikansk studie der radikal prostatektomi var dyrere (ca \$24.000 for de første 6 måneder) enn brakyterapi og ekstern bestråling (ca \$15.000) (44). Det understrekes at kostnadene de første 6-12 måneder ikke kan tillegges særlig vekt ved valg av behandling. For det første må kostnadene vurderes i et lengre perspektiv enn 12 måneder, og for det andre må kostnader sees i forhold til effektene.

Ved behandlingsvalg der samfunnet mangler data om langtidseffekter og kostnads-effektivitet, er det rimelig å legge stor vekt på pasientenes preferanser for korttidseffekter og bivirkninger. Blant viktige pasientaspekter ved behandlingen kan nevnes risiko for umiddelbart fatale hendelser, ubehag under og etter behandlingen (bl.a. impotensproblemer), varighet av behandlingen, fravær fra familie og venner under behandling, og kostnader. Radikal prostatektomi medfører en liten risiko for operasjonsdødsfall, og brakyterapi har en viss liten narkoserisiko. Alle behandlinger medfører varierende grader av ubehag, og risiko for å utvikle impotens. Radikal prostatektomi kan utføres ved omlag 20 sykehus i Norge. Inngrepet er forholdsvis omfattende og gjennomsnittlig har pasientene en liggetid på ni dager, og i tillegg må det påregnes en viss rekonvalesensperiode. Omlag 50% får endret ereksjonsevne og rundt 30% får større eller mindre grad av urininkontinens (SMM-rapport 3/1999) (2). Brakyterapi gjøres i narkose, ved lavdoserate kan dette gjøres poliklinisk og medfører en kort rekonvalesensperiode. I størrelsesorden vil 14% av pasientene trenge en kortvarig behandling med blærekateter pga urinretensjon. Omlag 50% av pasientene blir impotente, og rundt 10% får proktitt. Lavdose brakyterapi tilbys ikke i Norge, men pasientene kan bli behandlet for egen regning i utlandet. De øvrige behandlinger har beskjedne kostnader for pasienten selv.

Ekstern bestråling utføres som oftest poliklinisk og krever ikke narkose. Behandlingen utføres per i dag ved syv sykehus i Norge. Dersom pasienten bor langt fra et slikt sykehus, må han enten bo på sykehotell, være innlagt i sykehus eller bruke en vesentlig del av behandlingsdagene til reise. Også denne behandlingen påvirker ereksjonsevnen hos omlag 50% av pasientene, og 6–10% er rapportert å utvikle proktitt pga. sene stråleskader.

Det foreligger ingen systematiske studier av pasientpreferanser på dette området, men valget forutsetter en avveining mellom ulike bivirkninger og ulemper. Denne avveiningen varierer formodentlig fra pasient til pasient.

Kilder:

Amersham Health, Finland (kapital- og driftskostnader ved brakyterapi)
 Apotek utsalgpris (AUP) (legemidler)
 DRG prislister, 2001 SHD (sykehusopphold)
 Normaltariff for privat legeklinikk, DNLF 2001 (laboratorieprøver)
 Norsk Pasientregister, 2001 (data om prostatakirurgi i Norge)
 Takster for offentlig poliklinikk, Rikstrykdeverket 2001 (poliklinikk-utgifter)

6. Organisatoriske forhold

Brakyterapi er en metode som i økende grad benyttes i andre vestlige land for behandling av organlokalisert prostatakraft. Som nevnt tidligere er det tre tilnærminger for behandling og oppfølging som tilbys pasienter med prostatakraft i Norge; radikal prostatektomi, ekstern strålebehandling eller behandling kun ved progresjon av sykdom.

Det finnes imidlertid ikke et nasjonalt norsk virksomhets- eller kvalitetsregister, som viser hvilken behandling som gis til pasienter med prostatakraft. Data fra Norsk Pasientregister (NPR) viser at det utføres omlag 200 radikale prostatektomier fordelt på ca. 20 sykehus, på pasienter med prostatakraft per år (NPR data fra 1998 og 2000). Bruk av ekstern strålebehandling for denne sykdomsgruppen varierer mellom sykehus og trolig også andel pasienter som følges uten aktiv behandling.

Brakyterapi er i hovedsak aktuelt for pasienter med organlokalisert prostatakraft. I henhold til data fra Norge og USA har fra 25-50% av pasientene organlokalisert prostatakraft på diagnosetidspunktet (1,11). Fordi det er usikkerhet rundt de norske dataene, vil vi anslå at 50% har fjernspredning på diagnosetidspunktet. Det betyr at av de 2900 som hvert år får diagnosen prostatakraft, vil anslagsvis 1450 ha fjernspredning på diagnosetidspunktet (1,6). Radikal behandling for prostatakraft er først og fremst aktuelt for pasienter under 70-75 år, hvilket utgjør omlag halvparten av pasientgruppen (median alder er 75 år). Med de store usikkerhetene som legges til grunn, vil vi anslå at pasientgruppen som kan være aktuell for radikal behandling eller behandling kun ved plagsom progresjon⁸ vil utgjøre rundt 700 pasienter per år.

Denne utredningen tar ikke stilling til hvorvidt brakyterapi bør etableres eller utprøves for behandling av pasienter med prostatakraft, men drøfter noen problemstillinger som bør vurderes ved en eventuell etablering av denne metoden.

Organisering av behandling for prostatakraft

De organisatoriske konsekvensene vil i stor grad påvirkes av om brakyterapi blir et supplement for pasientgrupper som per i dag ikke velger aktiv behandling, eller et alternativ til eksisterende behandling.

Utredning og forberedende undersøkelser er i hovedsak de samme ved brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi, og forutsetter bruk av de samme utstys- og kompetanseressurser.

Brakyterapi er en variant av strålebehandling, men som organisatorisk og ressursmessig skiller seg fra ekstern strålebehandling. I tillegg forutsetter de to metodene for brakyterapi forskjellige organisatoriske løsninger.

⁸ Denne oppfølgingen er også aktuell for pasienter over 70-75 år med prostatakraft uten symptomer

- HDR-brakysterapi forutsetter en egen avdeling for brakysterapi med anestesifasiliteter og operasjonsrom med doseplansystem. Inngrepet krever innleggelse på sykehus og egne skjermede rom for pasientene. Pasientene er innlagt på sykehus i noen dager for gjennomføring av behandlingen.
- LDR-brakysterapi krever ikke spesielle lokaliteter, og kan utføres i en vanlig operasjonsavdeling, men krever et doseplansystem og ultralydapparat. Inngrepet kan gjøres poliklinisk. Det er nødvendig med tilgang på CT-apparat for å kontrollere om strålekildene er riktig plassert.

Til sammenligning må pasienter som behandles med ekstern strålebehandling gjennom et behandlingsopplegg som strekker seg over 7 uker der pasienten behandles daglig i 5 dager/uke. Selve behandlingstiden ved hver behandling er kortvarig, og ferdigstilles i løpet av 15-30 minutter. Ekstern strålebehandling er i dag en behandling som utføres ved syv sykehus i Norge, men det er planlagt en utvidelse til 9-10 sykehus. Dette medfører at en betydelig andel av pasientene vil måtte reise til og fra, eller oppholde seg på behandlingsstedet for å gjennomføre behandlingen.

Radikal prostatektomi er et relativt stort inngrep. Inngrepet utføres ved omlag 20 sykehus i Norge (data fra Norsk Pasientregister), og er derfor mer desentralisert enn ekstern strålebehandling. Pasientene har gjennomsnittlig ni liggedager etter inngrepet.

Kompetansebehov

En sentral vurdering er i hvilken utstrekning det er tilstrekkelig fagkompetanse og ressurser til å kunne etablere brakysterapi som behandling, og hvilke miljø(er) som har kompetanse til å kunne gjennomføre og utvikle et slikt behandlingsopplegg. Fordi brakysterapi er spesialisering av strålebehandling bør behandlingen i utgangspunktet forankres i miljøer som har kompetanse innen strålebehandling og annen behandling med brakysterapi.

- Radikal prostatektomi utføres av urolog. Operasjonen kan gjennomføres ved ”åpen” tradisjonell teknikk, eller ved bruk av minimale invasive teknikker (”kikkhullskirurgi”). De spesifikke kompetansekrav til kirurgene (urologene) beskrives ikke nærmere. Operasjonen krever ikke spesialutstyr eller andre fasiliteter ut over det som finnes i de fleste sykehus i Norge.
- Ekstern strålebehandling utføres av stråleterapeuter, men behandlingsopplegget planlegges av onkolog i samarbeid med strålefysiker.
- Brakysterapi forutsetter et samarbeid mellom urolog, onkolog og strålefysiker. Urologen må beherske bruk av transrektal ultralyd og må tilegne seg erfaring med transperineal innføring av nåler. Dette er prosedyrer som ikke er spesielt krevende, men som medfører et opplæringsbehov. Det foreligger begrenset kunnskap om læringsprosessen ved brakysterapi, og den studien som er publisert rapporterer kun tekniske mål på behandlingen (71).
Fysiker planlegger dose og fordeling av strålekildene i samarbeid med urolog. Onkolog i samarbeid med urolog vurderer behandlingsoalternativer og utarbeider doseplan i samarbeid med fysiker. Onkologen er ingen forutsetning for den tekniske gjennomføring av behandlingen, men er viktig i planlegging av behandlingsopplegget, spesielt for å vurdere mulige skadevirkninger av strålebehandlingen på normalt vev som inngår i strålefeltet.

Stråleterapeut er ikke en nødvendig ressurs for å gjennomføre brakyterapi, men er i dag en begrenset faktor for gjennomføring av ekstern strålebehandling. Det er i dag ventetid på strålebehandling, bl.a. fordi det er mangel på stråleterapeuter. Brakyterapi kan gjennomføres uten denne kompetanse, men som nevnt tidligere, er det uvisst om brakyterapi vil supplere eller erstatte dagens behandlingsopplegg for pasienter med prostatakraft. Det er derfor ikke mulig å forutsi om dette er en behandlingsmetode som vil kunne frigjøre kapasitet fra stråleavdelingene.

Selv om brakyterapi ikke er tilgjengelig behandling i Norge og pasienter som ønsker behandling må få utført dette i utlandet, vil norsk helsevesen ha ansvar for oppfølging av pasientene og behandling av komplikasjoner som følge av behandling med brakyterapi i utlandet.

7. Etiske vurderinger

De etiske vurderinger ved behandling av prostatakreft knytter seg til usikkerhet både om sykdommens forløp og effekt av behandling. Det er i dag gode muligheter for å diagnostisere prostatakreft, men det er betydelig usikkerhet om behandling påvirker sykdomsforløpet. Denne gjennomgangen viser at den vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter av brakyterapi er begrenset. Samtidig mangler det også god dokumentasjon for nytten av de eksisterende behandlingsmetoder (inkludert bruk av ”kikkhullskirurgi”) for prostatakreft.

Brakyterapi er hverken bedre eller dårligere enn de behandlingsmetoder (radikal prostatektomi og ekstern strålebehandling) som tilbys for behandling av prostatakreft ved norske sykehus. Det forventes heller ikke betydelig ny kunnskap på kort og lang sikt. I en slik sammenheng med tilsynelatende likeverdige behandlingsmetoder, vil pasientenes preferanser for behandling kunne omfatte vurderinger av klinisk effekt, bivirkninger og livskvalitet. I tillegg vil man også forvente at behandlingens tilgjengelighet og omstendigheter ved gjennomføring vil kunne påvirke pasientenes valg.

Det foreligger begrenset kunnskap om pasientenes begrunnelser for valg av behandling. Erfaringer fra spørreundersøkelser har vist at alder har stor betydning for valg av behandling, eldre pasienter valgte i større grad observasjon (48). I en valgsituasjon mellom radikal prostatektomi eller oppfølging og behandling ved progresjon, valgte 53% av pasientene radikal prostatektomi og 42% observasjon, 4% overlot avgjørelsen til legen og 1% foretrakk strålebehandling (48). 92% av de spurte begrunnet behandlingsvalget radikal prostatektomi ut fra ønsket om å fjerne tumor. Begrunnelse for å velge observasjon var frykt for komplikasjoner hos 80% av de som valgte dette alternativet. I en annen studie oppga 80% av pasientene at de foretrakk aggressiv behandling for prostatakreft (49). Forventninger om effekt av behandling og frykt for bivirkninger har betydning for behandlingsvalg.

For å kunne vurdere de ulike behandlingalternativer er pasienten avhengig av god informasjon fra legen. Imidlertid er det ikke sikkert at legens anbefaling kun er basert på faglige vurderinger. En amerikansk undersøkelse viste f.eks. at legens anbefaling om terapivalg i stor grad var påvirket av faglige bakgrunn. Ved behandling av pasienter med organlokalisert prostatakreft og forventet levetid på mer enn 10 år ville 72% av onkologene i denne undersøkelsen anbefale strålebehandling, mens 92% av urologene ville anbefale radikal prostatektomi som primært behandlingsvalg. Svært få ville anbefale ingen behandling før ved plagsom sykdomsprogresjon.

Behandlingens tilgjengelighet og omstendigheter ved gjennomføring av behandlingen vil kunne tillegges vekt ved valg av ellers likeverdige behandlingsmetoder. I denne sammenhengen er det relativt store forskjeller mellom de aktuelle behandlingsmetodene. Brakyterapi (LDL) kan utføres poliklinisk og pasienten er i prinsippet ferdigbehandlet etter innleggelse av de radioaktive kildene. Radikal prostatektomi er et relativt omfattende inngrep og pasientene har vanligvis 8 liggedager (median) ved dette inngrepet. Ekstern strålebehandling gjennomføres med 35 behandlinger i løpet av en

periode på 7 uker. Hvordan pasientene vektlegger omstendighetene rundt behandlingene, vil trolig variere både i forhold til personlige preferanser og preferanser knyttet til behandlingens tilgjengelighet.

Brakyterapi er en behandlingsform som i økende grad benyttes i andre vestlige land (spesielt USA, men også Sverige), som supplement til eller erstatning for andre behandlingsmetoder. Brakyterapi er ikke et reelt behandlingsalternativ for norske pasienter med prostatakraft, og regnes av norske fagmiljø som utprøvende behandling. Det er spørsmål om i hvilken grad legene bør informere om aktuelle behandlingsmuligheter også utprøvende, når det medisinsk sett ikke er grunnlag for å anbefale/foretrekke et behandlingsalternativ framfor de andre. Dette er kostbar behandling som pasienten må finansiere selv. Behandlingen er medisinsk sett likestilt med de behandlingstilbud som gis ved norske sykehus, og gir derfor ikke grunnlag for refusjon fra Rikstrygdeverket.

Pasientgrunnet i Norge er lite og det er ikke realistisk å gjennomføre en randomisert klinisk studie, som ville vært metodisk gullstandard for å vurdere de kliniske effekter av brakyterapi. Det bør derfor legges til rette for prospektiv innsamling av data om behandlingsresultater, bivirkninger, komplikasjoner og livskvalitet for alle pasienter med prostatakraft. Data om behandlingsvalg og resultater kan benyttes til å etablere kunnskap som mangler i dag. Slik registrering kan f.eks. administreres gjennom et felles nasjonalt klinisk kvalitetsregister for behandling av prostatakraft.

8. Noen juridiske betraktninger

Denne utredningen reiser også enkelte juridiske problemstillinger i forhold til gjeldende lovgivning og forskrifter. Det ligger utenfor både mandat og kompetanse å drøfte disse problemstillingene fra et juridisk perspektiv. Likevel gjøres det oppmerksom på at det dels oppstår spørsmål om rekkevidden av plikten til å gi pasienten opplysninger om tilgjengelig behandling og dels spørsmål om pasientens rett til å kreve slik behandling utført i utlandet.

Et sentralt element i Pasientrettighetsloven er at pasientene skal informeres og medvirke i utredning og behandling, jf lovens §§ 3-1 og 3-2. I en situasjon der en har et behandlingsalternativ (her brakyterapi) som hverken er bedre eller dårligere enn alternativene og som ikke tilbys i Norge, hvilken forpliktelse vil legene ha til å gi best mulig informasjon? Av forarbeidet til pasientrettighetsloven fremgår det at pasienten skal ha informasjon om "tilgjengelig likeverdig behandling". Tilgjengelig behandling kan sees på to måter, 1) ut fra hva som er tilgjengelig behandlingstilbud i Norge eller 2) hva som er tilgjengelig behandlingstilbud i medisinsk forstand.

Gitt at den godt informerte pasienten velger et alternativ som ikke tilbys i Norge, hvilke forpliktelser vil påhvile lege eller sykehus (foretak) for å bidra til at ønsket behandling blir realisert? Spørsmålet kan forankres i lovens § 2-5 som setter krav til utarbeidelse av plan for behandling.

Behandling i utlandet er regulert gjennom »Forskrift om bidrag til behandling i utlandet og om klagenemnd for bidrag til behandling i utlandet»⁹. Forskriften reiser to viktige problemstillinger knyttet til behandling av prostatakreft med brakyterapi.

For det første, kan det reises spørsmål om vi har kompetanse til å behandle slike pasienter i Norge når vi ikke har tilbud om en behandlingsform som er likeverdig med det som tilbys i landet?

For det andre, gir forskriften ikke grunnlag for å gi bidrag til eksperimentell eller utprøvende behandling, unntatt ved sjeldne sykdomstilstander. Dersom man med eksperimentell eller utprøvende bl.a. mener en behandling som ikke har dokumentert nytteverdi, vil behandling med brakyterapi karakteriseres som eksperimentell eller utprøvende. Samtidig er brakyterapi likeverdig med de behandlingsalternativene som tilbys i Norge, behandlingsalternativ der dokumentasjonsgrunnlaget mht. til effekt er like mangelfullt som ved bruk av brakyterapi.

En tredje betraktning er i hvilken grad det kan gis skattefradrag for utgifter til behandling i utlandet. Denne bestemmelsen er regulert i skatteloven paragraf 6-83 (2). Avgjørelsesmyndigheten ligger hos likningsmyndighetene, men i henhold til egen forskrift av 18. april 1988 fastsatt av det daværende Sosialdepartementet, kan

⁹ Fastsatt of Sosial- og helsedepartementet 14. januar 1999 med hjemmel i lov av 28. februar 1997 nr. 19 om folketrygd §§ 5-22, 20-9 og 21-17.

likningsmyndighetene legge saken fram for Fylkeslegen som avgjør om følgende vilkår er oppfylt:

- a. om behandling mv. har skjedd utenfor offentlig helsevesen
- b. om det offentlige helsevesen har et tilsvarende tilbud
- c. om det oppsøkte tilbudet kan anses som faglig forsvarlig

Fylkeslegen kan også ta hensyn til eventuell lang ventetid for å få behandling i offentlig norsk helsetjeneste.

9. Vitenskapelig sammendrag

Brakyterapi ved behandling av lokalisert prostatakraft er en alternativ form for lokal strålebehandling der radioaktive kilder føres inn i prostata. Med denne teknikken prøver man å avgrense stråledosen til kreftcellene i prostata og redusere strålebelastningen av organene som ligger nær kjertelen. Metoden kan også benyttes i kombinasjon med ekstern strålebehandling for å øke stråledosen. Nye framskritt innenfor moderne billedbehandling, doseplansystemer og bruk av radioaktive kilder, har bidratt til utvikling og forbedring av teknikken. Brakyterapi er ikke et behandlingstilbud ved norske sykehus. Metoden benyttes imidlertid i økende grad i Europa og Nord Amerika som alternativ til radikal prostatektomi eller ekstern strålebehandling for pasienter med lokalisert prostatakraft.

Den foreliggende utredningen er initiert av SMM etter oppfordring fra fagmiljøet, for å oppdatere kunnskapsgrunnlaget om den kliniske nytten av brakyterapi ved behandling av prostatakraft. En ekspertgruppe med kompetanse innen urologi, onkologi og strålefysikk har bistått SMM med dette arbeidet.

Metode

Denne utredningen har vurdert klinisk effekt av brakyterapi sammenlignet med annen eller ingen behandling. Med klinisk effekt menes overlevelse (sykdomsfri og total), livskvalitet, komplikasjoner, progresjon/tilbakefall av sykdom basert på biopsi eller biokjemisk kontroll. Biokjemisk kontroll (PSA) ble rangert lavere enn de andre endepunktene.

Etter søk i HTA-databasen, Medline og Embase, ble det funnet to systematiske oversikter og 567 artikler hvorav 16 ble inkludert i utredningen. Hver studie ble vurdert av minst tre personer uavhengig av hverandre, uenigheter ble løst med konsensus.

Studiene ble rangert i henhold til studiedesign (randomiserte kontrollerte studier > kontrollerte studier > kohort, kasus kontroll > pasientserier), og i henhold til studiens validitet (+,-). Den største feilkilden i denne type studier var seleksjonsbias fordi pasienter ble selektert til de ulike behandlinger på grunnlag av kliniske vurderinger og ikke tilfeldig. Pasientserier uten sammenlignbare grupper og studier sterkt påvirket av seleksjonsbias ble ekskludert fra analysen om klinisk effekt.

Konklusjoner

Det er publisert mange studier om brakyterapi ved prostatakraft, men kun et fåtall studier har sammenlignet brakyterapi med annen primærbehandling eller kun nøye etterkontroll inntil plagsom progresjon. Det finnes ikke resultater fra randomiserte kliniske studier, eller store prospektive kontrollerte studier. I denne utredningen er det kun lagt vekt på resultater fra kontrollerte studier.

Ved vurdering av kliniske effekter av behandling for prostatakraft der dødeligheten er relativt lav er det nødvendig med lang oppfølgingstid på studiene. Det er ingen studier som har oppfølging ut over 10 år for noen av de aktuelle endepunktene. Det vil heller ikke foreligge resultater av betydning fra pågående randomiserte kliniske studier før om tidligst 10-15 år.

Total og sykdomsfri overlevelse: Det er ingen studier som har tilstrekkelig oppfølging til å kunne gi holdbare resultater om total eller sykdomsfri overlevelse. Dette endepunktet påvirkes sterkt av skjevheter i alder og sykelighet i gruppene som sammenlignes.

Residivfri overlevelse (PSA-måling): Det er ikke vist vesentlige forskjeller mellom behandlingsoalternativene brakyterapi, ekstern strålebehandling og radikal prostatektomi etter 5 år når PSA benyttes som surrogat på overlevelse.

Komplikasjoner: Behandling med brakyterapi gir ikke mindre bivirkninger eller komplikasjoner enn annen behandling. De vanligste komplikasjoner er; langvarig irritasjon av urinveiene, potensproblemer og stråleskader på endetarmen (proktitt).

Livskvalitet: De inkluderte studiene gir ikke grunnlag for å konkludere om forskjeller i livskvalitet mellom behandlingsmetodene.

Økonomi: Det foreligger ikke resultater fra kost-nytte studier som kan benyttes for å vurdere metodenes kostnadseffektivitet. De kostnadsberegninger som er gjennomført viser kostnadene første år, og er ikke egnet for bruk i en beslutnings- og prioriterings-sammenheng.

Organisering: Brakyterapi er ikke etablert som behandlingstilbud for pasienter med prostatakraft i Norge. Samtidig er dette et behandlingstilbud som øker i omfang internasjonalt. Norske pasienter som ønsker denne behandlingen for prostatakraft må selv finansiere kostnadene. Utredningen tar ikke stilling til hvorvidt dette er et behandlingstilbud som norsk helsevesen bør etablere. Men, hvis metoden skal innføres i Norge, bør det legges til rette for en prospektiv innsamling av data om behandlingsresultater, bivirkninger, komplikasjoner og livskvalitet, ikke bare for pasienter som får brakyterapi, men for alle pasienter med prostatakraft. Brakyterapi er en spesiell form for strålebehandling, men med andre krav til organisering og bruk av ressurser enn ekstern strålebehandling. Avhengig av hvilken metode for brakyterapi som benyttes, kan inngrepet utføres poliklinisk (LDL-brakyterapi) eller i løpet av noen dagers innleggelse (HDL-brakyterapi). Planlegging og gjennomføring av inngrepet utføres av urolog i samarbeid med onkolog og fysiker. Urologen må beherske bruk av transrektal ultralyd og transperineal innføring av nåler.

Etiske betraktninger: De kliniske effekter etter behandling av prostatakraft med brakyterapi er verken bedre eller dårligere enn annen behandling for prostatakraft, men vår kunnskap på dette området er mangelfull. Det er et ansvar å fremskaffe mer kunnskap om helsegevinst og helsekostnader for norske menn som behandles for prostatakraft. Pasientenes preferanse for behandlingsvalg kan påvirkes av andre forhold, slik som omstendigheter ved gjennomføring av behandlingen eller behandlingens tilgjengelighet. Det foreligger begrenset kunnskap om pasientenes begrunnelser for valg av behandlingsmetode, men forventning om effekt og frykt for bivirkninger er elementer som har betydning. I tillegg kan pasientene ha preferanser knyttet til gjennomføring av behandlingen. Brakyterapi kan gjennomføres poliklinisk (LDL-brakyterapi), mens ekstern strålebehandling omfatter 5 daglige behandlinger i 7 uker.

Juridiske betraktninger: Fordi brakyterapi ikke tilbys som behandling i Norge reiser det seg noen juridiske spørsmål knyttet til legens informasjonsplikt om denne behandlingsmuligheter, på hvilket grunnlag behandling skal kunne tilbys i Norge, og i hvilken utstrekning brakyterapi og annen behandling for prostatakraft regnes som eksperimentell.

10. English summary

Brachytherapy has now emerged as a therapeutic option for patients with early prostate cancer in some western countries, but is not a treatment option in Norway. The increased use of prostate brachytherapy seen in many western countries may be ascribed to recent advances in imaging techniques and the radiation technology itself. The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) was asked to undertake a systematic review of the evidence on the clinical effectiveness of prostate brachytherapy. A group of experts within urology, oncology and radiation physics assisted SMM in assessing the evidence.

Brachytherapy provides internal radiation from either permanent low-dose-rate seeds (LDR- brachytherapy) or temporary high-dose-rate implants (HDR-brachytherapy). LDR-brachytherapy is mainly given as monotherapy, while HDR-brachytherapy normally is given as a boost to external beam radiation.

Method

Studies were included in the review according to the objectives, outcome assessment and study design described below.

Objectives: This report assessed the clinical effectiveness and cost effectiveness of prostate brachytherapy compared with radical prostatectomy, external beam radiation or watchful waiting.

Outcome: The outcomes assessed were total or diseasefree survival, complication, quality of life and disease progression based on biopsy or PSA as “tumor marker”. PSA is not validated in prospective studies as a surrogate marker for total or diseasefree survival, and was thus ranged lower than the other outcome measures.

Study design: Only controlled studies were included. The studies were graded according to design (randomised controlled trials > controlled trials > cohort- or case-control studies).

Assessment criteria: Studies were assessed according to population description (age, stage of disease, comorbidity), technological description of the intervention and outcome assessment, especially the number of patients followed up for the specified time.

Literature search: A literature search was performed in the HTA and Cochrane databases to identify systematic reviews of brachytherapy for prostate cancer. Two reviews were identified from the HTA-database (17,18). In addition, a search was performed in Medline (Pubmed) and Embase in order to include more recent studies for the period January 2000 to august 2001. The following combination was used in the search: ”prostat* and brachytherapy or seed* or internal* or implant*”.

Of the 839 hits in the search, 266 abstracts were reviewed and 59 possibly relevant studies assessed. Finally, 16 studies on the clinical effectiveness and four cost studies on prostate brachytherapy were included.

Conclusions

No randomised controlled trials or large prospective studies comparing prostate brachytherapy with other treatment modalities were found. The evidence of the clinical effectiveness of prostate brachytherapy compared with radical prostatectomy or external beam radiation came from observational studies (cohort and case-control). Selection bias was a significant problem in many studies, because patients were selected for the given treatment based on clinical evaluations. As a result patients receiving prostate brachytherapy were generally older than patients treated with radical prostatectomy (median 8 years in the included studies). Patients receiving external beam radiotherapy were also older and/or had more advanced disease and comorbidity, compared with brachytherapy treated patients.

Overall or cancer free survival

In most cases prostate cancer progress slowly; 5-year survival for localised prostate cancer is around 80%. None of the included studies had sufficient follow up for overall or disease free survival to allow for valid survival measures. In addition, overall survival was confounded by variation in age and comorbid conditions between the groups.

Surrogate disease free survival (PSA-based)

There was no difference between brachytherapy, external beam therapy or radical prostatectomy in disease free survival based on PSA-measures for a follow up of 5 years (34,35,36,37,38)¹⁰.

Complications

There was no evidence from comparative studies that complications seen after brachytherapy were less than those seen after external beam radiotherapy or radical prostatectomy (16,17, 35,40,43). Common complications after brachytherapy were urinary tract irritation, impotence and proctitis. Long term complications are not known.

Quality of life

Two studies were included, but did not allow for any correlation as to quality of life between the treatment modalities.

Cost effectiveness

There were no cost effectiveness studies comparing prostate brachytherapy with other treatment modalities. The estimated 1-year costs for radical prostatectomy, external beam therapy and brachytherapy suggested no major cost differences between these treatment modalities. The costs were around 80 000 Nkr (10 700 Euro) for radical prostatectomy, 90 000 Nkr (12 000 Euro) for brachytherapy and 110 000 Nkr (14 700 Euro) for external beam radiotherapy.

Organisational issues

Brachytherapy may be undertaken as an outpatient procedure, and should allow early recovery and rapid return to normal activities. External beam radiotherapy although an outpatient procedure, is normally given as 5 daily outpatient sessions for 7 weeks, which has consequences for patients living at some distance from the radiation facility. Thus

¹⁰ references 36 and 37 are two publications, but one study

patients living far from the hospital must either have rather extensive daily travelling or stay at or near the hospital during the treatment period. Radical prostatectomy requires hospitalisation, and patients in Norway are hospitalised for a median of 9 days (Norwegian Patient Registry).

- Low dose rate brachytherapy does not require special facilities other than dosimetric planning equipment, transrectal ultrasound and computer tomography.
- High dose rate brachytherapy requires a shielded room for the procedure and hospitalisation of the patient.

Prostate brachytherapy requires cooperation between urologists, oncologists and radiation physicists. The urologist must be trained in transperineal needle insertion and transrectal ultrasound.

Ethical issues

The clinical effectiveness of brachytherapy is neither better nor worse than other prostate cancer interventions (we do not know how brachytherapy compare with “wait and see”). Although there were few studies describing patient’s treatment preferences, expectations for clinical effect and complications has been found to influence treatment choice (48, 49). Preferences may be influenced by treatment characteristics (in-versus out patient, the need for operation etc.) and the availability of the actual treatment. Thus for some patients, especially those living far from hospitals providing external beam radiotherapy, the possibility of having a quick outpatient treatment may seem attractive.

Legal issues

Brachytherapy is not offered to prostate cancer patients in Norway, which raises some legal questions. First of all the question of whether the doctors should inform patients of the possibility of having prostate brachytherapy, second whether the doctor should help to realise treatment in countries that provide it, and third is the question of whether costs for treatment abroad should be refunded. Patients deciding to have brachytherapy have to pay all costs, since brachytherapy is regarded as being experimental treatment.

11. Referanser

- (1) Harvei S. [Epidemiology of prostatic cancer]. Tidsskr Nor Laegeforen 1999; 119(24):3589-3594.
- (2) Myhre K, Fosså SD, Bjerklund Johansen T, Høisæter P, Vatten L. Screening for prostatakraft, SMM rapport nr 3/1999. 1-31. 1999. Senter for medisinsk metodevurdering.
- (3) Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(1):221-230.
- (4) Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. Semin Urol Oncol 2000; 18(2):133-136.
- (5) Potters L. Permanent prostate brachytherapy: lessons learned, lessons to learn. Oncology (Huntingt) 2000; 14(7):981-991.
- (6) Widmark A. Brachyterapi vid prostatacancer. SBU-Alert 2000;1-4.
- (7) Harbitz TB, Haugen OA. Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1972; 80(6):756-768.
- (8) Liavag I, Harbitz TB, Haugen OA. Latent carcinoma of the prostate. Recent Results Cancer Res 1972; 39:131-137.
- (9) Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer 1982; 29(6):611-616.
- (10) Kreftregisteret. Cancer in Norway 1998. 1-105. 2001.
- (11) Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1993; 72(5):1701-1708.
- (12) Fowler FJ, Jr., McNaughton CM, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer [see comments]. JAMA 2000; 283(24):3217-3222.
- (13) Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol 1984; 56(6):694-697.

- (14) Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57(3):315-321.
- (15) Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):6-13.
- (16) Davis BJ, Pfeifer EA, Wilson TM, King BF, Eshleman JS, Pisansky TM. Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia. *J Urol* 2000; 164:1661.
- (17) Brachytherapy and prostate cancer. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante de Quebec, editor. 1-25. 2000. Canada.
- (18) Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer. The Alberta Heritage Foundation for Medical Research, editor. 1-65. 1999. Canada.
- (19) Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, Carroll PR. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 159(6):1988-1992.
- (20) Plante M, Corcos J, Gregoire I, Belanger MF, Brock G, Rossingol M. The international prostate symptom score: physician versus self-administration in the quantification of symptomatology. *Urology* 1996; 47(3):326-328.
- (21) Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2(3):217-227.
- (22) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3):570-579.
- (23) Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5):1558-1563.
- (24) Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5):1549-1557.
- (25) Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, Carroll PR. Measurement of health-related quality of life in men with prostate cancer: the CaPSURE database. *Qual Life Res* 1997; 6(5):385-392.

- (26) Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5):1035-1041.
- (27) Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996; 313(7052):275-283.
- (28) Brandeis JM, Litwin MS, Burnison CM, Reiter RE. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol* 2000; 163(3):851-857.
- (29) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11):969-974.
- (30) King CR, Sanzone J, Anderson K.R. Definite therapy for T1/T2 prostate carcinoma: PSA-based comparison between surgery, external beam , and implant radiotherapy. *Journal of Brachytherapy International* 1998; 14(3):169-177.
- (31) Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(5):736-742.
- (32) Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 1998; 51(6):884-889.
- (33) Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 161(4):1212-1215.
- (34) Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):129-136.
- (35) Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):517-522.
- (36) Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3):263-267.
- (37) Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):111-117.

- (38) Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(15):2869-2880.
- (39) Nickers P, Coppens L, Beauduin M, Sabatier J, Albert A, de Leval J et al. PSA kinetics after external beam radiotherapy alone or combined with an iridium brachytherapy boost to deliver 85 grays to prostatic adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(2):90-95.
- (40) Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1):119-124.
- (41) Potters L, Cha C, Ashley R, Freeman K, Waldbaum R, Wang X-H et al. The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urologic Oncology* 2000; 5(3):112-117.
- (42) Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57(3):273-278.
- (43) Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. A comparison of complications between ultrasound-guided prostate brachytherapy and open prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4):909-913.
- (44) Brandeis J, Pashos CL, Henning JM, Litwin MS. A nationwide charge comparison of the principal treatments for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89(8):1792-1799.
- (45) Ciezki JP, Klein EA, Angermeier KW, Ulchaker J, Zippe CD, Wilkinson DA. Cost comparison of radical prostatectomy and transperineal brachytherapy for localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(1):68-72.
- (46) Goharderakhshan RZ, Grossfeld GD, Kassis A, Shinohara K, Roach M, Carroll PR. Additional treatments and reimbursement rates associated with prostate cancer treatment for patients undergoing radical prostatectomy, interstitial brachytherapy, and external beam radiotherapy [In Process Citation]. *Urology* 2000; 56(4):622-626.
- (47) Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA. The perioperative charge equivalence of interstitial brachytherapy and radical prostatectomy with 1-year followup. *J Urol* 2000; 163(2):511-514.
- (48) Mazur DJ, Hickam DH. Patient preferences for management of localized prostate cancer. *West J Med* 1996; 165(1-2):26-30.
- (49) Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997; 50(3):366-372.

- (50) Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125)I/(103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000; 18(2):160-165.
- (51) Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R et al. Evolution of techniques for ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy in 950 patients with prostate cancer. *Tech Urol* 2000; 6(2):128-134.
- (52) Stone NN, Ratnow ER, Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided prostate seed implantation. *Tech Urol* 2000; 6(2):123-127.
- (53) Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):121-128.
- (54) Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Galbreath RW, Blatt H, Lief JH. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3):667-674.
- (55) Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(2):436-439.
- (56) Fulmer BR, Bissonette EA, Petroni GR, Theodorescu D. Prospective assessment of voiding and sexual function after treatment for localized prostate carcinoma: Comparison of radical prostatectomy to hormonobrachytherapy with and without external beam radiotherapy. *Cancer* 2001; 91(11):2046-2055.
- (57) Brown D, Colonias A, Miller R, Benoit R, Cohen J, Arshoun Y et al. Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal (125)I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2):353-360.
- (58) Lee N, Wu C, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy [In Process Citation]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5):1457-1460.
- (59) Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Rovner ES, Wein AJ, Whittington R, Malkowicz SB. Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 2000; 12(# Suppl 3):S18-S24.
- (60) Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy [In Process Citation]. *Cancer* 2000; 89(10):2085-2091.
- (61) Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1187-1192.
- (62) Stone NN, Stock RG, Unger P. Effects of neoadjuvant hormonal therapy on prostate biopsy results after (125)I and (103) Pd seed implantation. *Mol Urol* 2000; 4(3):163-168.

- (63) Sylvester J, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Cavanagh W. Short-course androgen ablation combined with external-beam radiation therapy and low-dose-rate permanent brachytherapy in early-stage prostate cancer: A matched subset analysis. *Mol Urol* 2000; 4(3):155-160.
- (64) Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(4):935-939.
- (65) Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5):1549-1557.
- (66) Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Med Care* 1995; 33(4 Suppl):AS145-AS155.
- (67) Herr HW. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 151(3):652-654.
- (68) O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46(5):697-706.
- (69) Alexianu M, Weiss GH. Radical prostatectomy versus brachytherapy for earlystage prostate cancer. *J Endourol* 2000; 14(4):325-328.
- (70) Maguire PD, Waterman FM, Dicker AP. Can the cost of permanent prostate implants be reduced? An argument for peripheral loading with higher strength seeds. *Tech Urol* 2000; 6(2):85-88.
- (71) Lee WR, deGuzman AF, Bare RL, Marshall MG, McCullough DL. Postimplant analysis of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: evidence for learning curve in the first year at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(1):83-88.

Tabell 3. Inkluderte studier

Referanse	Studiedesign	Resultater		
Beyer et al (36) Brachman (37) 2000 Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy	<p>Studietype: Kohortstudie med samtidige kontroller Evidensnivå 2, validitet +</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Brakyterapi 695 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 21% Gleason score < 5 T-stadium: 17% T1, 83% T2 19% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT- scan, doseplanlegging, 160 Gy ¹²⁵I (663 pasienter) eller 120 Gy ¹⁰³Pd 32 pasienter. Postoperativ dosimetri. Tidsperiode: 1988 - 1995 Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 51.3 måneder) 161 pasienter fulgt i 5 år og 38 fulgt i 7 år.</p> </td> <td> <p>Ekstern strålebehandling (ERT) 1527 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 28% Gleason score < 5 T-stadium: 19% T1, 81% T2 9% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT-scan, 66,6 Gy (variasjon 14,4 –72,0) Tidsperiode: 1988 - 1995</p> <p>Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 45 måneder) 256 pasienter fullt i 5 år og 51 fulgt i 7 år</p> </td> </tr> </table>	<p>Brakyterapi 695 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 21% Gleason score < 5 T-stadium: 17% T1, 83% T2 19% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT- scan, doseplanlegging, 160 Gy ¹²⁵I (663 pasienter) eller 120 Gy ¹⁰³Pd 32 pasienter. Postoperativ dosimetri. Tidsperiode: 1988 - 1995 Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 51.3 måneder) 161 pasienter fulgt i 5 år og 38 fulgt i 7 år.</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 1527 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 28% Gleason score < 5 T-stadium: 19% T1, 81% T2 9% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT-scan, 66,6 Gy (variasjon 14,4 –72,0) Tidsperiode: 1988 - 1995</p> <p>Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 45 måneder) 256 pasienter fullt i 5 år og 51 fulgt i 7 år</p>	<p>Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse (PSA) ¹</p> <p>Resultat: Ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse etter 5 og 7 år for pasienter behandlet med brakyterapi (69%) eller ERT (71%).</p> <p>Pasienter med høy Gleason (8-10) og PSA > 10 ng/ml hadde bedre effekt av ekstern strålebehandling ERT (63%) enn brakyterapi (23%)</p> <p>Kommentar: Kohortstudie som sammenlignet brakyterapi med ekstern strålebehandling. Pasientene valgte selv behandlingsregime. Det var ingen cox-multivariat analyse.</p> <p>Resultater fra studien er publisert 2 ganger</p>
<p>Brakyterapi 695 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 21% Gleason score < 5 T-stadium: 17% T1, 83% T2 19% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT- scan, doseplanlegging, 160 Gy ¹²⁵I (663 pasienter) eller 120 Gy ¹⁰³Pd 32 pasienter. Postoperativ dosimetri. Tidsperiode: 1988 - 1995 Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 51.3 måneder) 161 pasienter fulgt i 5 år og 38 fulgt i 7 år.</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 1527 pasienter Median alder ved behandling: 74 år 28% Gleason score < 5 T-stadium: 19% T1, 81% T2 9% PSA < 4 ng/dl</p> <p>Behandling: Prostatavolum definert med CT-scan, 66,6 Gy (variasjon 14,4 –72,0) Tidsperiode: 1988 - 1995</p> <p>Oppfølgingstid: inntil 7 år (median 45 måneder) 256 pasienter fullt i 5 år og 51 fulgt i 7 år</p>			
Zelefsky et al (35) Comparison of 5-year outcome and morbidity of three – dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent Iodine-125 implantation for early prostate cancer	<p>Studietype: Kohortstudie med samtidige kontroller Evidensnivå 2, validitet +</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Brakyterapi 145 pasienter: T stadium: 68% T1C, 20% T2A, 12% T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): 6,1 ng/ml Median alder: 64 år</p> <p>Behandling: CT før implantering, fluoroskopi assistert implantering 150 Gy ¹²⁵I, 11 % av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 9 pasienter var tidligere operert (TURP) Tidsperiode: 1988 - 97 Oppfølgingstid: median 24 mnd, 17 pasienter fulgt i 5 år</p> </td> <td> <p>Ekstern strålebehandling (ERT) 137 pasienter: T stadium: 43% T1C, 23% T2A, 34 %T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): ≤ 6.6 ng/ml Median alder: 68 år</p> <p>Behandling: 3D konform radioterapi 64.8 – 75.6 Gy, 3 pasienter fikk 81 Gy 17% av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 28 pasienter var tidligere operert (TURP), Tidsperiode: 1988 - 95 Oppfølgingstid: median 36 mnd, 25 pasienter fulgt i 5 år</p> </td> </tr> </table>	<p>Brakyterapi 145 pasienter: T stadium: 68% T1C, 20% T2A, 12% T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): 6,1 ng/ml Median alder: 64 år</p> <p>Behandling: CT før implantering, fluoroskopi assistert implantering 150 Gy ¹²⁵I, 11 % av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 9 pasienter var tidligere operert (TURP) Tidsperiode: 1988 - 97 Oppfølgingstid: median 24 mnd, 17 pasienter fulgt i 5 år</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 137 pasienter: T stadium: 43% T1C, 23% T2A, 34 %T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): ≤ 6.6 ng/ml Median alder: 68 år</p> <p>Behandling: 3D konform radioterapi 64.8 – 75.6 Gy, 3 pasienter fikk 81 Gy 17% av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 28 pasienter var tidligere operert (TURP), Tidsperiode: 1988 - 95 Oppfølgingstid: median 36 mnd, 25 pasienter fulgt i 5 år</p>	<p>Endepunkt: 5 års sykdomsfri overlevelse (PSA) ¹ Komplikasjoner²</p> <p>Resultat: Brakyterapi versus ekstern strålebehandling: PSA-nadir: 82% vs 88% (p = 0.09 for trend) Grad 2 proktitt: 11% vs 6 %, p = 0,71 Endret ereksjonsevne: 53% vs 43%, p = 0.52 Uretra striktur: 12% vvs 2%, p < 0.0002</p> <p>Kommentar: Relativt god studie som viser at pasienter som behandles med brakyterapi også har komplikasjoner. Studien har for kort oppfølgingstid til å synliggjøre eventuelle forskjeller i overlevelse og langtidskomplikasjoner.</p>
<p>Brakyterapi 145 pasienter: T stadium: 68% T1C, 20% T2A, 12% T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): 6,1 ng/ml Median alder: 64 år</p> <p>Behandling: CT før implantering, fluoroskopi assistert implantering 150 Gy ¹²⁵I, 11 % av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 9 pasienter var tidligere operert (TURP) Tidsperiode: 1988 - 97 Oppfølgingstid: median 24 mnd, 17 pasienter fulgt i 5 år</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 137 pasienter: T stadium: 43% T1C, 23% T2A, 34 %T2B Gleason score ≤ 6: 100% PSA (median): ≤ 6.6 ng/ml Median alder: 68 år</p> <p>Behandling: 3D konform radioterapi 64.8 – 75.6 Gy, 3 pasienter fikk 81 Gy 17% av pasientene fikk neoadjuvant anti-androgen behandling, 28 pasienter var tidligere operert (TURP), Tidsperiode: 1988 - 95 Oppfølgingstid: median 36 mnd, 25 pasienter fulgt i 5 år</p>			

¹ American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus panel (26)

² Radiation therapy oncology group (64)

Referanse	Studiedesign	Resultater						
Kestin et al (38) Matched pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external beam radiation alone for locally advanced prostate cancer	Studietype: Kasus-kontroll Evidensnivå 2; validitet +	<p>Endepunkt: 5 års biokjemisk kontroll (PSA)³ og sykdomsfri - kreftspesifikk- og total overlevelse. Til sammen er 83 pasienter fulgt i 5 år.</p> <p>Resultater:</p> <table> <tr> <td>Biokjemisk kontroll(PSA):</td> <td>Sykdomsfri overlevelse</td> </tr> <tr> <td>HDR + ERT: 67 %</td> <td>HDR + ERT: 61%</td> </tr> <tr> <td>ERT: 44 %</td> <td>ERT: 25 %</td> </tr> </table> <p>Kreftspesifikk overlevelse: Total overlevelse: HDR + ERT: 95 % HDR + ERT: 86% ERT: 92 % ERT: 54%</p> <p>Kommentar: Relativt god metodologisk studie, men pasienter som fikk ERT alene var eldre (5 år) enn pasienter som fikk brakyterapi. Studien mangler god informasjon om komorbiditet og komplikasjoner. Brakyterapi gir økt biokjemisk kontroll vs ERT alene, innenfor denne relativt korte observasjonstiden. Dette kan være en doserespons effekt uavhengig av strålekvalitet. Studien har også total overlevelse som endepunkt, men dette endepunktet blir påvirket av den store aldersforskjellen mellom gruppene og er derfor ikke et valid endepunkt i denne sammenhengen</p>	Biokjemisk kontroll(PSA):	Sykdomsfri overlevelse	HDR + ERT: 67 %	HDR + ERT: 61%	ERT: 44 %	ERT: 25 %
	Biokjemisk kontroll(PSA):		Sykdomsfri overlevelse					
HDR + ERT: 67 %	HDR + ERT: 61%							
ERT: 44 %	ERT: 25 %							
<p>Brakyterapi (HDR) + ERT 161 pasienter Alder ved diagnose: 69 år Gleason score: 7 (median) T-stadium: T2b (median)</p> <p>Behandling: Prostata volum definert med CT-scan. TRUS-assistert implantasjon, doseplanlegging. ERT: 46,0 Gy + 5,5 –6,5 Gy x 3 eller 8,25-10,5 Gy x2¹⁹² Ir, tidsperiode 1991 – 1998</p> <p>Oppfølgingstid: 5 år, median 2,5 år</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 161 pasienter Alder ved diagnose: 74 år Gleason score: 9,9 (median) T-stadium: T2b (median)</p> <p>Behandling: Prostata volum definert med CT-scan ERT: 50,4 Gy + boost til 66,6 Gy. tidsperiode: 1987 - 1997</p> <p>Oppfølgingstid: 5 år, median 2.5 år</p>							
Gelblum et al 2000 (40) Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer	Studietype: pasientserie Evidensnivå 3, validitet +	<p>Endepunkt: Komplikasjoner fra endetarm⁴</p> <p>Resultater: Pasienter som ble behandlet med brakyterapi + ERT hadde mer komplikasjoner enn pasienter som kun fikk brakyterapi Grad 1: 10.5% vs 8.9% Grad 2: 7.1% vs 6.5% Grad 3: 0,7 vs 0,4 %</p> <p>Ingen komplikasjoner ble rapportert etter 3½ år</p> <p>Kommentar: brakyterapi alene gir noe mindre komplikasjoner enn brakyterapi + ekstern stråling. Nivå av grad 1 og 2 komplikasjoner var høyest etter 8 mnd. Grad 3 komplikasjoner ble ikke rapportert før 12-18 mnd etter behandling</p>						
	<p>Brakyterapi 685 pasienter Alder: 52-89, men ikke beskrevet for denne gruppen alene T stadium: T1c- T2b</p> <p>Behandling: TRUS assistert implantering av 144 Gy ¹²⁵I eller 120 Gy ¹⁰³Pd CT-basert doseverifisering fra 1994, tidsperiode: 1992 -1998</p> <p>Oppfølgingstid: median 48 mnd (24 – 85)</p>		<p>Ekstern strålebehandling + Brakyterapi 140 pasienter Alder: 52-89, men ikke beskrevet for denne gruppen alene T stadium: T1c- T2b</p> <p>Behandling: 43 Gy (41.4 –45) ERT + TRUS assistert implantering av ¹²⁵I (110 Gy) eller ¹⁰³Pd (90 Gy) CT-basert doseverifisering fra 1994 tidsperiode: 1992 -1998</p> <p>Oppfølgingstid: median 48 mnd (24 – 85)</p>					

³ American Society for Therapeutic Radiology and oncology consensus panel

⁴ Radiation therapy oncology group (RTOG) rectal symptom scoring scale: Grade 1: tenenous, clear mucous discharge; Grade 2: intermittent rectal bleeding, erythema of rectal lining on proctoscopy; Grade 3: rectal ulceration; Grade 4: bowel obstruction, fistula formation, blood transfusion required

Referanse	Studiedesign			Resultater
Stokes et al 2000 (34) Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate	Studietype: Pasientserie Evidensnivå 3, validitet (+)			Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse basert på biokjemisk kontroll (PSA) ⁵ Resultater: Ingen forskjell i 5 års sykdomsfri overlevelse for pasienter i lav og intermediær risikogruppe for noen av behandlingsregimene. Kommentar: Seleksjon av pasienter til behandling basert på risiko gir svært forskjellige grupper. Selv om forfatterne har inndelt pasientene i tre risikogrupper, kan det ikke utelukkes at resultatene kan forklares med forskjellig risiko i utgangspunktet og ulik komorbiditet. Det er uklart hvor mange pasienter som er analysert etter 5 år.
	Brakysterapi 186 pasienter Median alder ved diagnose: 74 år 80% lavrisiko: Klinisk stadium: T1C, T2A Gleason score: < 6/10 PSA: < 10ng/ml Behandling: Prostata volum undersøkelse 160 Gy ¹²⁵ I Oppfølgingstid: 2-10 år median 5.5 år	Radikal prostatektomi 222 pasienter Median alder ved diagnose: 66 år 40% lavrisiko: Klinisk stadium: T2B Gleason score: < 6/10 PSA: 10- 20 ng/ml Behandling: Radikal retropubisk prostatektomi og bilateral lymfadenektomi Oppfølgingstid: 2-10 år median 6 år	Ekstern strålebehandling 132 pasienter Median Alder ved diagnose: 72 år 28 % lavrisiko: Klinisk stadium: T2C, T3 Gleason score: > 7/10 PSA: > 20 ng/ml Behandling: 65-70 Gy Oppfølgingstid: 2-10 år median 6.5 år	
Benoit et al (43) A comparison of complications between ultrasound-guided prostate brachytherapy and open prostate brachytherapy	Studiekvalitet: retrospektiv registerstudie Evidensnivå: 3, validitet +			Endepunkt: ICD-9 registrerte komplikasjoner Resultat: Ultralyd vs åpen brakysterapi: Urin inkontinens: 6.7 vs 6.3 % ns Impotens: 6.3 vs 9.0 % Urin retensjon: 14.5 vs 12.5 % Blødning fra rektum: 13.7 vs 16.2% Rektal inkontinens: 0,71 % vs 0.42% Proktitt: 6,7 % vs 7,6 % Alle forskjeller var signifikante p < 0.001 Kommentar: ICD-9 basert registrering av komplikasjoner kan gi et riktigere bilde av total komplikasjonsrate. Det interessante med denne artikkelen er ikke sammenligning av gruppene men den relativt høye komplikasjonsfrekvensen ved metoden, bl.a blødning fra rektum.
	Ultralyd veiledet brakysterapi 1409 medicare pasienter Behandling: ingen beskrivelse Tidsperiode: 1991 Oppfølgingstid: 2-3 år	Åpen brakysterapi 715 medicare pasienter Behandling: ingen beskrivelse Tidsperiode: 1991 Oppfølgingstid: 2-3 år		

⁵ PSA nadir < 1 ng/ml etter 1 år ved ekstern strålebehandling eller brakysterapi og ikke påvisbar PSA-nivå etter radikal prostatektomi

Referanse	Studiedesign			Resultater
D'Amico 1998 (29) Biochemical outcome after radical prostatectomy, ERT or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer	Studietype: Kohort studie med samtidige kontroller Evidensnivå 2, validitet -			Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse basert på biokjemisk kontroll (PSA) ¹ Resultater: Cox regresjonsanalyse for tid til sykdomsprogresjon (PSA-stigning) RR for tilbakefall (95% konfidensintervall): Ingen forskjell for lavrisikopasienter for noen av behandlingsalternativene Intermediær risiko: } p= 0.0002 for BT vs RP ERT: 0.8 (0.5-1.2) BT: 3.1 (1.5-6.1) RP: 1.0 Høyrisiko: } p= 0.006 for BT vs RP ERT: 0.9 (0.7-1.1) BT: 3.0 (1.8-5.0) RP: 1.0
	Brakyterapi (BT) 216 pasienter 57 % lavrisiko 25 % intermediær 19% høyrisiko Alder ikke beskrevet Behandling: Preimplant volum undersøkelse, postimplant doseverifisering 115 Gy 103-Pd 152 pasienter fikk neoadjuvant androgen-behandling Tidsperiode: 1989 – 1997 Oppfølgingstid: median 38 mnd (8-100 mnd)	Ekstern strålebehandling (ERT) 766 pasienter 29 % lavrisiko 31 % intermediær 40 % høyrisiko Behandling: 45- 66 Gy avhengig av svulstens størrelse. Tidsperiode: 1989 - 1997 Oppfølgingstid: median 38 mnd (8 – 75 mnd)	Radikal prostatektomi (RP) 888 pasienter 45 % lavrisiko 29 % intermediær 27 % høyrisiko Alder ikke beskrevet Behandling: radikal prostatektomi og bilateral lymfeknute disseksjon Tidsperiode: 1989 – 1997 Oppfølgingstid: median 41 mnd (3– 72 mnd)	Intermediær risiko: PSA: 0- 20 ng/ml Gleason: 2-7 Klinisk stadium: T1C-T2B Høy risiko: PSA: > 20 ng/ml Gleason: 2-10 Klinisk stadium: T1C-T2C Kommentar: Pasienter med middels eller høy risiko og behandlet med brakyterapi hadde økt sannsynlig for sykdomsprogresjon Pasientene stratifisert i risikogrupper basert på PSA, Gleason score og klinisk stadium. Studien mangler informasjon om alder. Resultatene fra studien kan ikke benyttes

Tabell 4. Studier uten tilstrekkelig validitet

¹ American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus panel (26)

Referanse	Studiedesign			Resultater
Krupski et al 2000 (31) Quality of life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer	Studietype: pasientserie Evidensnivå 3, validitet -			Endepunkt: Livskvalitet, Functional assessment of cancer therapy (FACT-G) ⁷ , Prostate symptom score AUA/IPSS ⁸ Urinary function questionnaire after RP ⁹ , Brief sexual function inventory ¹⁰ Resultater: Generell livskvalitet (FACT-G): RP ≈ BT > BT+ERT Inkontinens: Pasienter behandlet med brakyterapi eller BT + ERT hadde henholdsvis 2.8 (0.9-8.1) og 1.6 (0.5-5.4) ganger økt sannsynlighet (ikke signifikant) for å bli kontinent sammenlignet med radikalopererte pasienter. Diare: Pasienter behandlet med BT + ERT hadde signifikant høyere risiko for å få diare sammenlignet med pasienter behandlet med BT alene (OR 3.5, 1,3-12,9) eller radikal prostatektomi (OR 4.1, 1,4-8,5) Obstruksjon og irritasjon: Endring i AUA score fra 3 –9 mnd (lavere score viser mindre symptomer) Radial prostatektomi: 10.7 (3 mnd) og 6.1 (9 mnd) Brakyterapi: 17,6 (3 mnd) og 10.6 (9 mnd) Ekstern stråling. 16.0 (3mnd) og 18.2 (9 mnd) Kommentar: Seleksjon av pasienter til de ulike behandlingsregimene har gitt grupper som ikke kan sammenlignes på viktige prognostiske faktorer. Studien mangler informasjon om alder. Resultatene fra studien kan ikke tillegges betydning
	Brakyterapi 70 pasienter Alder ikke oppgitt 3 % Gleason score: > 7 2 % > T2c 6 % PSA > 10 ng/ml Behandling: 115 Gy ¹⁰³ Pd, 8-9 mnd androgenbehandling før implantat Periode 1991 – 1998 Oppfølging: 3, 6 og 9 mnd	Brakyterapi + ekstern strålebehandling 41 pasienter Alder ikke oppgitt 37 % Gleason score: > 7 37 % > T2c 51 % PSA > 10 ng/ml Behandling: 45 Gy ERT, 90 Gy ¹⁰³ Pd 8-9 mnd androgenbehandling før implantat Periode 1991 – 1998 Oppfølging: 3, 6 og 9 mnd	Radikal prostatektomi 27 pasienter Alder ikke oppgitt 11 % gleason score: > 7 30 % > T2c 26 % PSA > 10 ng/ml Behandling: Radikal prostatektomi, blærehalssparende teknikk med eller uten nervesparende kirurgi Periode: 1991-1998 Oppfølging: 3, 6 og 9 mnd	

⁷ (22)⁸ (65;66)⁹ (67)¹⁰ (68)

Referanse	Studiedesign			Resultater	
Brandeis et al 2000 (28) Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer	Studietype: Pasientserie evidensnivå 3, validitet -	Brakyterapi 48 pasienter med < T2 stadium Alder: 69 ± 7 Median Gleason score: 6.0 Median PSA: 9.5 ± 3.2 ng/ml Komorbiditets score: 1.4 ± 1.1 Behandling: TRUS assistert implantering 144 Gy ¹²⁵ I (25 pasienter) eller 115 Gy ¹⁰³ Pd (23 pasienter), Noen pasienter fikk androgen behandling eller ERT før BT Tidsperiode: 1997 – juni 1998 Oppfølgingstid: 3-17 mnd	Radikal prostatektomi 74 pasienter med < T2 stadium Alder: 61 ± 7 Median Gleason score: 6.0 Median PSA: 7.4 ± 2.9 ng/ml Komorbiditets score: 0.8 ± 0.8 Behandling: radikal prostatektomi. Tidsperiode: 1997 – juni 1998 Oppfølgingstid: 3 – 17 mnd	Kontroller 134 personer Alder: 66 ± 5 Komorbiditets score: 1.4 ± 1.1	Endepunkt: Livskvalitet spørreundersøkelse Rand 36 og UCLA prostate cancer index, score 0-100, høyere score = bedre livskvalitet. American Urological Association (AUA) symptom index, score 0-36, lavere score = mindre symptomer Resultat: Ingen signifikant forskjell i smerter, generell tilfredshet, sosial funksjon mellom gruppene. Fysisk funksjon Rand 36: RP: 92 ± 11, BT: 80 ± 26, Friske kontroller: 77 ± 25 Urinblære funksjon (UCLA prostate cancer index): høyere score = bedre funksjon: RP: 71 ± 25 } p < 0.005 for sml mellom alle gruppene BT: 80 ± 22 } Kontroller: 92 ± 19 Tarmfunksjon (UCLA prostate cancer index): RP: 90 ± 22 } p < 0.05 for BT vs RP og BT vs kontr. BT: 81 ± 28 } Kontroller: 89 ± 19 Seksuallfunksjon (UCLA prostate cancer index): RP: 28 ± 24 } p < 0.009 for BT vs kontr. Ingen forskjell BT: 39 ± 38 } mellom BR og RP, eller RP og kontr. Kontroller: 54 ± 29 } AUA score (lavere score viser bedre funksjon): RP: 7.2 ± 5.8 } p < 0.002 for BT vs RP og friske kontr. BT: 12 ± 8 } Kontroller: 7.2 ± 0.3 Kommentar: seleksjon av yngre og sprekere pasienter til radikal prostatektomi. Gruppene ikke direkte sammenlignbare. Resultatene må vurderes ut fra disse forskjellene. Studien har kort oppfølgingstid. Ingen betydelige forskjeller i generell livskvaliteten mellom gruppene. Pasienter behandlet med RP hadde mer problemer med urinlekkasje enn pasienter behandlet med BT. Pasienter behandlet med BT hadde dårligere tarmfunksjon enn radikal opererte og friske kontroller. Studien viser at seksual funksjon var betydelig bedre hos friske kontroller enn hos pasienter behandlet med brakyterapi eller radikal prostatektomi. Studien er ikke egnet til å vise forskjeller mellom pasienter behandlet med brakyterapi eller radikal prostatektomi.

Referanse	Studiedesign	Resultater						
Ramos et al 1999 (33)	Studiekvalitet: Kasus kontroll Evidensnivå 2, validitet -	Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse basert på PSA > 0.3 ng/ml						
Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125Iodine brachytherapy for localized prostate cancer	<table border="1"> <tr> <td>Radikal prostatektomi 299 pasienter Alder: 62 ± 7 år T stadium: < T1C Gleason: T1a-T2c (28,7 % T1a-c)</td> <td>Brakyterapi 122 pasienter (23 ekskludert) Alder: 70 år T stadium: < T2A Gleason: T1a-T2c (23% T1a-c)</td> </tr> <tr> <td>Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1983 - 1998</td> <td>Behandling: ¹²⁵I, tidsperiode 1988 - 1990</td> </tr> <tr> <td>Oppfølgingstid: 7 år</td> <td>Oppfølgingstid: 7 år</td> </tr> </table>	Radikal prostatektomi 299 pasienter Alder: 62 ± 7 år T stadium: < T1C Gleason: T1a-T2c (28,7 % T1a-c)	Brakyterapi 122 pasienter (23 ekskludert) Alder: 70 år T stadium: < T2A Gleason: T1a-T2c (23% T1a-c)	Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1983 - 1998	Behandling: ¹²⁵ I, tidsperiode 1988 - 1990	Oppfølgingstid: 7 år	Oppfølgingstid: 7 år	<p>Resultat: 84 % versus 79 % sykdomsfri overlevelse etter 7 år for pasienter behandlet med henholdsvis radikal prostatektomi og brakyterapi (ikke signifikant forskjell)</p> <p>Kommentar: resultatene viser ingen forskjell i PSA stigning etter nadir for de to metodene. Gruppene er godt matchet på klinisk stadium og Gleason score, men ikke på alder (8 års forskjell). Resultatene burde vært stratifisert.</p>
Radikal prostatektomi 299 pasienter Alder: 62 ± 7 år T stadium: < T1C Gleason: T1a-T2c (28,7 % T1a-c)	Brakyterapi 122 pasienter (23 ekskludert) Alder: 70 år T stadium: < T2A Gleason: T1a-T2c (23% T1a-c)							
Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1983 - 1998	Behandling: ¹²⁵ I, tidsperiode 1988 - 1990							
Oppfølgingstid: 7 år	Oppfølgingstid: 7 år							
Polascik 1999 (32)	Studiekvalitet: Kasus kontroll studie Evidensnivå 2, validitet-	Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse basert på PSA > 0.2 ng/ml						
A comparison of complications between ultrasound-guided prostate brachytherapy and open prostate brachytherapy	<table border="1"> <tr> <td>Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 59,4 ± 5.9 år T stadium: T1a-T2c (7.4% T1a-b) Gleason: < 4 (50 %), 5-6 (50 %)</td> <td>Brakyterapi 122 pasienter (fra Ragde et al 1998) Alder: 70 år T stadium: T1a-T2c (25% T1a-b) Gleason: < 4 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Behandling: Radikal prostatektomi, tidsperiode 1988 - 1990</td> <td>Behandling: ¹²⁵I, tidsperiode 1988 - 1990</td> </tr> <tr> <td>Oppfølgingstid: 7 år</td> <td>Oppfølgingstid: 7 år</td> </tr> </table>	Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 59,4 ± 5.9 år T stadium: T1a-T2c (7.4% T1a-b) Gleason: < 4 (50 %), 5-6 (50 %)	Brakyterapi 122 pasienter (fra Ragde et al 1998) Alder: 70 år T stadium: T1a-T2c (25% T1a-b) Gleason: < 4 (50%)	Behandling: Radikal prostatektomi, tidsperiode 1988 - 1990	Behandling: ¹²⁵ I, tidsperiode 1988 - 1990	Oppfølgingstid: 7 år	Oppfølgingstid: 7 år	<p>Resultat: 97,8 % versus 79 % sykdomsfri overlevelse etter 7 år for pasienter behandlet med henholdsvis radikal prostatektomi og brakyterapi</p> <p>Kommentar: brakyterapi gruppen er mer enn 10 år eldre enn pasientene som fikk prostatektomi. Gruppene er ikke sammenlignbare på alder og T-stadium.</p> <p>Det er ikke angitt tallgrunnlag for Kaplan meier analyse</p> <p>Resultatene fra denne studien kan ikke brukes.</p>
Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 59,4 ± 5.9 år T stadium: T1a-T2c (7.4% T1a-b) Gleason: < 4 (50 %), 5-6 (50 %)	Brakyterapi 122 pasienter (fra Ragde et al 1998) Alder: 70 år T stadium: T1a-T2c (25% T1a-b) Gleason: < 4 (50%)							
Behandling: Radikal prostatektomi, tidsperiode 1988 - 1990	Behandling: ¹²⁵ I, tidsperiode 1988 - 1990							
Oppfølgingstid: 7 år	Oppfølgingstid: 7 år							

Referanse	Studiedesign	Resultater	
Nickers et al (39) PSA kinetics after external beam radiotherapy alone or combined with Iridium brachytherapy	Studiekvalitet: Pasientserie Evidensnivå 3, validitet -	<p>Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse (PSA)</p> <p>Resultat: Total stråledose er den viktigste faktor for normalisering av PSA-nivå (Cox regresjonsanalyse)</p> <p>Kommentar De tre behandlingsgruppene kan ikke sammenlignes. Gruppene er små og pasientene som fikk høyest stråledose hadde mindre avansert sykdom.</p> <p>Analysen etter 12, 24 og 48 mnd omfatter ikke alle pasientene.</p> <p>Resultatene fra studien kan ikke brukes.</p>	
	<table border="1"> <tr> <td> <p>Ekstern strålebehandling (ERT) 108 pasienter Alder: 68 ± 6 år 6 % Gleason score ≥ 7 39 % T3 PSA: 21 ± 28 ng/ml</p> <p>Behandling: 68 Gy i fraksjoner på 2 Gy over 7 uker, tidsperiode 1988 - 96</p> <p>Oppfølgingstid: 4 år (median)</p> </td> <td> <p>ERT + Brakyterapi (HDR) 24 pasienter Alder: 68 ± 6 år 5 % Gleason score ≥ 7 62 % T3 PSA: 19 ± 20 ng/ml</p> <p>Behandling: 49 Gy 192 Ir (3 dager) + 26 Gy ERT total dose 75 Gy, tidsperiode: 1991- 96</p> <p>Oppfølgingstid: 4.2 år (median)</p> </td> <td> <p>ERT + Brakyterapi (HDR) 31 pasienter Alder: 70 ± 7 14 % Gleason score ≥ 7 17 % T3 PSA: 12 ± 7 ng/ml</p> <p>Behandling: 43 Gy 192 Ir + 42 Gy ERT total dose 85 Gy, tidsperiode: 1997- 98</p> <p>Oppfølgingstid: 1.3 år (median)</p> </td> </tr> </table>		<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 108 pasienter Alder: 68 ± 6 år 6 % Gleason score ≥ 7 39 % T3 PSA: 21 ± 28 ng/ml</p> <p>Behandling: 68 Gy i fraksjoner på 2 Gy over 7 uker, tidsperiode 1988 - 96</p> <p>Oppfølgingstid: 4 år (median)</p>
<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 108 pasienter Alder: 68 ± 6 år 6 % Gleason score ≥ 7 39 % T3 PSA: 21 ± 28 ng/ml</p> <p>Behandling: 68 Gy i fraksjoner på 2 Gy over 7 uker, tidsperiode 1988 - 96</p> <p>Oppfølgingstid: 4 år (median)</p>	<p>ERT + Brakyterapi (HDR) 24 pasienter Alder: 68 ± 6 år 5 % Gleason score ≥ 7 62 % T3 PSA: 19 ± 20 ng/ml</p> <p>Behandling: 49 Gy 192 Ir (3 dager) + 26 Gy ERT total dose 75 Gy, tidsperiode: 1991- 96</p> <p>Oppfølgingstid: 4.2 år (median)</p>	<p>ERT + Brakyterapi (HDR) 31 pasienter Alder: 70 ± 7 14 % Gleason score ≥ 7 17 % T3 PSA: 12 ± 7 ng/ml</p> <p>Behandling: 43 Gy 192 Ir + 42 Gy ERT total dose 85 Gy, tidsperiode: 1997- 98</p> <p>Oppfølgingstid: 1.3 år (median)</p>	
Potters et al 2000 (41) The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy	Studiekvalitet: Kasus kontroll Evidensnivå 2, validitet -	<p>Endepunkt: 5 års sykdomsfri overlevelse (PSA)¹¹</p> <p>Resultat: 5 års sykdomsfri overlevelse: BT + ERT: 83.5.% BT: 79.4 % (p = 0.715)</p> <p>Kommentar: Matched pair analyse med 215 av 605 pasienter som ble behandlet. Studien beskriver ikke hvor mange av pasientene som er fulgt i 5 år. Studien har for kort oppfølgingstid, og utilstrekkelig informasjon om hvilke pasienter som er grunnlag for analysen.</p> <p>Resultatene fra studien kan ikke benyttes</p>	
	<table border="1"> <tr> <td> <p>Ekstern RT + Brakyterapi 108 pasienter Alder: 65 år (median) Gleason score: 8 (median) Klinisk stadium: T2A (median) PSA: 10 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: 120 Gy ERT + 40 Gy ¹²⁵I 90 Gy ERT + 30 Gy ¹⁰³ Pd 21 pasienter fikk neoadjuvant hormonbehandling 3-4 mnd preimpl. tidsperiode 1992 - 97</p> <p>Oppfølgingstid: 24 – 81 mnd, median 44 mnd.</p> </td> <td> <p>Brakyterapi 107 pasienter Alder: 70 år (median) Gleason score: ≥ 7 (median) Klinisk stadium: T2A (median) PSA: 10 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: 120 Gy ¹²⁵I eller 90 Gy ¹⁰³ Pd, 18 pasienter fikk neoadjuvant hormonbehandling 3-4 mnd preimpl. tidsperiode 1992 - 97</p> <p>Oppfølgingstid: 24 – 81 mnd, median 44 mnd.</p> </td> </tr> </table>		<p>Ekstern RT + Brakyterapi 108 pasienter Alder: 65 år (median) Gleason score: 8 (median) Klinisk stadium: T2A (median) PSA: 10 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: 120 Gy ERT + 40 Gy ¹²⁵I 90 Gy ERT + 30 Gy ¹⁰³ Pd 21 pasienter fikk neoadjuvant hormonbehandling 3-4 mnd preimpl. tidsperiode 1992 - 97</p> <p>Oppfølgingstid: 24 – 81 mnd, median 44 mnd.</p>
<p>Ekstern RT + Brakyterapi 108 pasienter Alder: 65 år (median) Gleason score: 8 (median) Klinisk stadium: T2A (median) PSA: 10 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: 120 Gy ERT + 40 Gy ¹²⁵I 90 Gy ERT + 30 Gy ¹⁰³ Pd 21 pasienter fikk neoadjuvant hormonbehandling 3-4 mnd preimpl. tidsperiode 1992 - 97</p> <p>Oppfølgingstid: 24 – 81 mnd, median 44 mnd.</p>	<p>Brakyterapi 107 pasienter Alder: 70 år (median) Gleason score: ≥ 7 (median) Klinisk stadium: T2A (median) PSA: 10 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: 120 Gy ¹²⁵I eller 90 Gy ¹⁰³ Pd, 18 pasienter fikk neoadjuvant hormonbehandling 3-4 mnd preimpl. tidsperiode 1992 - 97</p> <p>Oppfølgingstid: 24 – 81 mnd, median 44 mnd.</p>		

¹¹ American Society for Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition (26)

Referanse	Studiedesign	Resultater			
Blasko et al 2000 (42) The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma	<p>Studietype: Pasientserie Evidensnivå 3, validitet -</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Brakyterapi 403 pasienter Alder ikke oppgitt 9 % Gleason score < 7 Gjennomsnittlig PSA: 8,4 ng/ml</p> <p>Behandling: 115 Gy ¹²⁵I eller ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p> </td> <td> <p>Ekstern strålebehandling + Brakyterapi 231 pasienter Alder ikke oppgitt 35 % Gleason score > 7 Gjennomsnittlig PSA: 15,6 ng/ml</p> <p>Behandling: 1.8/45 Gy ERT + 110 Gy ¹²⁵I eller 90 Gy ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p> </td> </tr> </table>	<p>Brakyterapi 403 pasienter Alder ikke oppgitt 9 % Gleason score < 7 Gjennomsnittlig PSA: 8,4 ng/ml</p> <p>Behandling: 115 Gy ¹²⁵I eller ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p>	<p>Ekstern strålebehandling + Brakyterapi 231 pasienter Alder ikke oppgitt 35 % Gleason score > 7 Gjennomsnittlig PSA: 15,6 ng/ml</p> <p>Behandling: 1.8/45 Gy ERT + 110 Gy ¹²⁵I eller 90 Gy ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p>	<p>Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse (PSA)</p> <p>Resultat: Ingen forskjell i 10-års biokjemisk kontroll for de to pasientseriene (88% vs 79% for henholdsvis BT alene og BT + ERT) , før og etter oppdeling i risikogrupper</p> <p>Kommentar Tydelig seleksjonsbias i retning av ERT+ BT til pasienter med dårlig prognose. Relativt lav stråledose mot ganske stort felt. Ekstern strålebehandling kompenserer ikke for dårlig prognose.</p> <p>Det kan ikke trekkes konklusjoner på grunnlag av denne studien</p>	
<p>Brakyterapi 403 pasienter Alder ikke oppgitt 9 % Gleason score < 7 Gjennomsnittlig PSA: 8,4 ng/ml</p> <p>Behandling: 115 Gy ¹²⁵I eller ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p>	<p>Ekstern strålebehandling + Brakyterapi 231 pasienter Alder ikke oppgitt 35 % Gleason score > 7 Gjennomsnittlig PSA: 15,6 ng/ml</p> <p>Behandling: 1.8/45 Gy ERT + 110 Gy ¹²⁵I eller 90 Gy ¹⁰³Pd Tidsperiode ikke beskrevet</p> <p>Oppfølgingstid: 58 mnd</p>				
King et al 1999 (30) Definitive therapy for stage T1/T2 prostate carcinoma: PSA-based comparison between surgery, external beam and implant radiotherapy	<p>Studiekvalitet: Kohort studie med samtidige kontroller Evidensnivå 2, validitet -</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Brakyterapi 63 pasienter Alder: 66 år (median) T stadium: 55% T1C Gleason: 6 (median) PSA 7.2 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: TRUS assistert implantasjon ¹²⁵I 160 Gy, ¹⁰³Pd 115 Gy (4 pasienter) tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 4-54 mnd (median 13 mnd)</p> </td> <td> <p>Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 62 år (median) T stadium: 14% T1C Gleason: 6 (median) PSA: 8.3 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 2-71 mnd (median 31 mnd)</p> </td> <td> <p>Ekstern strålebehandling (ERT) 85 pasienter Alder: 72 år (median) T stadium: 13% T2C Gleason: 6 (median) PSA: 8.9 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: CT-basert doseplanlegging. 66 Gy i 1.8- 2.0 fraksjoner, tidsperiode 1988 - 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 5-69 mnd (median 20 mnd)</p> </td> </tr> </table>	<p>Brakyterapi 63 pasienter Alder: 66 år (median) T stadium: 55% T1C Gleason: 6 (median) PSA 7.2 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: TRUS assistert implantasjon ¹²⁵I 160 Gy, ¹⁰³Pd 115 Gy (4 pasienter) tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 4-54 mnd (median 13 mnd)</p>	<p>Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 62 år (median) T stadium: 14% T1C Gleason: 6 (median) PSA: 8.3 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 2-71 mnd (median 31 mnd)</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 85 pasienter Alder: 72 år (median) T stadium: 13% T2C Gleason: 6 (median) PSA: 8.9 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: CT-basert doseplanlegging. 66 Gy i 1.8- 2.0 fraksjoner, tidsperiode 1988 - 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 5-69 mnd (median 20 mnd)</p>	<p>Endepunkt: Sykdomsfri overlevelse (PSA > 0.1 ng/ml v/kirurgi og 1.0 ng/ml v/ ERT og BT) etter 4 år</p> <p>Resultat: Sykdomsfri overlevelse (PSA): Brakyterapi: 60 % ERT: 44 % Prostatektomi: 70 %</p> <p>Kommentar: Forskjell i sykdomsfri overlevelse kan trolig forklares med ulikheter mellom gruppene i alder og klinisk stadium. ERT er gitt i for lav dose. Observasjonstiden er for kort. Det er ikke beskrevet hvor mange pasienter som inngår i analysen.</p> <p>Resultatene fra studien kan ikke benyttes</p>
<p>Brakyterapi 63 pasienter Alder: 66 år (median) T stadium: 55% T1C Gleason: 6 (median) PSA 7.2 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: TRUS assistert implantasjon ¹²⁵I 160 Gy, ¹⁰³Pd 115 Gy (4 pasienter) tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 4-54 mnd (median 13 mnd)</p>	<p>Radikal prostatektomi 76 pasienter Alder: 62 år (median) T stadium: 14% T1C Gleason: 6 (median) PSA: 8.3 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: Radikal retropubic prostatektomi, tidsperiode 1988 – 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 2-71 mnd (median 31 mnd)</p>	<p>Ekstern strålebehandling (ERT) 85 pasienter Alder: 72 år (median) T stadium: 13% T2C Gleason: 6 (median) PSA: 8.9 ng/ml (median)</p> <p>Behandling: CT-basert doseplanlegging. 66 Gy i 1.8- 2.0 fraksjoner, tidsperiode 1988 - 1990</p> <p>Oppfølgingstid: 5-69 mnd (median 20 mnd)</p>			

Tabell 5. Studier som ble vurdert og ekskludert:

Forfatter	Begrunnelse for eksklusjon
Cavanagh (50)	Studien har vurdert om fortløpende PSA målinger er egnet for å følge sykdomsforløpet etter brakyterapi. Konkluderer med at PSA er et usikkert mål på tilbakefall og at terskelen for å starte residivbehandling ikke bør være for lav.
Sharkey (51)	Sammenligner resultater etter brakyterapi for hele 90-tallet med perioden 93-99. Metodologisk ikke holdbar studie.
Stone (52)	Studien har vurdert brakyterapi etter transurektral reseksjon av prostata. Problemstilling er ikke omfattet av mandatet for denne utredningen
Merrick (53)	Studien har vurdert nytten av α -blokkere etter implantasjon. Problemstillingen er ikke relevant.
Merrick (54) Stock (55) Fulmer (56) Brown (57) Lee (58) Sanchez-Ortiz (59) Theodorescu (60)	Pasientserier uten tilstrekkelige kontroller
Potters (61) Stone (62) Sylvester (63)	Studien har sammenlignet betydningen av androgenbehandling før brakyterapi. Problemstilling er ikke omfattet av mandatet for denne utredningen