

Kurativ behandling av prostatakrefte i Norge i 1998 og 2001

Sammendrag

Bakgrunn. Radikal prostatektomi eller strålebehandling med høye doser er de to standard terapiformene med helbredende målsetting for prostatakrefte oppdaget i et tidlig sykdomsstadium. Nasjonalt Program for Prostata Cancer (NPPC) ønsket å kartlegge bruken av kurativ behandling for prostatakrefte i de fem helseregionene i Norge.

Materiale og metode. Utgangspunktet for studien var Krefregisterets database for alle pasienter diagnostisert med prostatakrefte i 1998 og 2001. De onkologiske avdelinger i Norge har levert relevant informasjon om strålebehandling gitt mot prostata. Kurativ behandling ble definert som radikal prostatektomi eller strålebehandling mot prostata med stråledoser ≥ 64 Gy.

Resultater. Omtrent en tredel av alle pasienter under 75 år med nydiagnostisert prostatakrefte fikk kurativ behandling i 1998 og 2001 (1998: 28 %, 2001: 33 %). Det totale antall pasienter som fikk kurativ behandling økte fra 440 i 1998 til 556 i 2001. Det var betydelige variasjoner mellom regionene i Norge når det gjelder omfanget av kurativ behandling og bruken av radikal prostatektomi versus strålebehandling.

Fortolkning. Det at ikke flere fikk kurativ behandling, er trolig uttrykk for usikkerhet vedrørende terapeutisk gevinst sett i forhold til bivirkningene behandlingen medfører. De regionale variasjoner avspeiler trolig at de ulike lokale fagmiljøene har forskjellig syn på effekten av tidlig diagnose og kurativ behandling av prostatakrefte.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rune Kvåle
rk@krefregisteret.no
Krefregisteret
Montebello
0310 Oslo

Elin Skarre
Andreas Tønne
Medisinsk fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Anne E. Kyrдалen
Jarle Norstein
Krefregisteret

Anders Angelsen
Urologisk avdeling
St. Olavs Hospital

Rolf Wahlqvist
Oslo urologiske universitetsklinikk
Aker universitetssykehus

Sophie D. Fosså
Fagområdet Klinisk kreftforskning
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
og
Universitetet i Oslo

Prostatakrefte er den hyppigste kreftform blant menn i Norge, med over 3 000 nye tilfeller per år (1). I 2003 ble prostatakrefte registrert som underliggende dødsårsak hos 1 070 menn. En stadig større andel av de nye tilfellene blir oppdaget i et tidlig sykdomsstadium.

For prostatakrefte oppdaget i tidlig stadium finnes det to standard terapiformer med helbredende målsetting: radikal prostatektomi og strålebehandling med høye doser. Det finnes imidlertid ingen metodologisk gode randomiserte studier med adekvat statistisk styrke der man har sammenliknet overlevelsen de to behandlingsformene imellom (2). Ikke-randomiserte retrospektive studier har vist at overlevelsen etter begge terapiformer er avhengig av tumors utbredelse og differensieringsgrad (Gleason-skåre) og av serumnivået av prostataspesifikt antigen (PSA) før behandling (3–5). Ved ekstrakapsulær tumorvekst eller PSA-verdier over 20 $\mu\text{g/l}$ er ekstra høye stråledoser (74–78 Gy) eller konvensjonell stråledose kombinert med hormonbehandling faktorer som bidrar til at det går lengre tid før sykdommen progredierer (6).

Observasjon uten behandling initialt kan for mange pasienter også være et aktuelt alternativ («active surveillance»). Ved en slik strategi følger man pasienten tett og gir behandling med helbredende målsetting når sykdommen viser tegn til biologisk aktivitet. Denne strategien kan velges for pasienter med lav risiko for videre sykdomsutvikling. Et slikt behandlingsvalg vil ikke nødvendig-

vis føre til kortere overlevelse for denne pasientgruppen (7, 8).

Relevante data vedrørende kurativ behandling for prostatakrefte foreligger bare i begrenset grad for vårt land (9–13). Det er derfor et klart behov for prospektiv registrering av data vedrørende diagnostikk og behandling av denne kreftformen i Norge. Fremtidige studier basert på et spesialregister vil kunne gi oss informasjon om hva pasienter som behandles for prostatakrefte her i landet kan forvente seg av overlevelse, bivirkninger og livskvalitet.

Hvilken behandling den enkelte får, er avhengig av en rekke faktorer. I tillegg til de nevnte prostatakreftespesifikke faktorene vil det antakelig være behandlingsmiljøenes holdninger til terapiformene, den enkelte spesialists vurdering av publiserte resultater og legens spesialitet (14) som avgjør om pasienten får tilbud om kurativ behandling og om han da blir anbefalt prostatektomi eller strålebehandling. Pågående kliniske studier med nyere metoder kan også påvirke behandlingsvalget. På bakgrunn av dette vil man forvente ulik bruk av kurativ behandling ved norske sykehus.

I Helsedepartementets rapport *Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen* fra 2004 omtales kurativ behandling for prostatakrefte på følgende måte: «Sykehusene har valgt ulik praksis for behandling av prostatakrefte i tidlig stadium.» Publiserte data vedrørende dette foreligger bare i begrenset grad. Nasjonalt Program for Prostata Cancer (NPPC) har derfor gjennomført denne populasjonsbaserte studien for å dokumentere bruken av kurativ behandling av prostatakrefte i Norge. Studien representerer begyn-

! Hovedbudskap

- Det er store regionale variasjoner i omfanget av kurativ behandling for prostatakrefte
- Det er store regionale forskjeller i bruk av radikal prostatektomi versus strålebehandling
- De påviste variasjonene bør føre til diskusjon i fagmiljøene om behandlingsformenes plass i behandlingen
- Prospektiv registrering er nødvendig for å kunne dokumentere om våre funn er gjeldende for behandlingssituasjoner i dag

nelsen på et landsomfattende prospektivt spesialregister for prostatakrefte.

Denne studien beskriver for to enkeltår (1998 og 2001) antall pasienter kurativt behandlet for prostatakrefte og hvilken type kurativ behandling disse har fått i de fem helseregionene.

Materiale og metode

Utgangspunktet for studien var Kreftregisterets database for alle pasienter diagnostisert med prostatakrefte i 1998 og 2001, basert på lovpålagte meldinger ifra klinikere og patologilaboratorier. For hver pasient ble følgende opplysninger benyttet:

- Dato for diagnose
- Bosted ved diagnosetidspunkt
- Alder ved diagnosetidspunkt
- Histologisk kode

For de radikalopererte ble det i tillegg innhentet informasjon om dato for operasjon og om opererende sykehus fra de obligatorisk innsendte histologimeldinger. De onkologiske avdelinger i Norge har levert informasjon om dato for start av strålebehandling og total stråledose. Kurativ behandling av prostatakrefte er i denne rapporten definert som radikal prostatektomi eller strålebehandling mot prostata med doser ≥ 64 Gy. Strålebehandlingen måtte være påbegynt eller prostatektomi utført innen 12 måneder fra diagnosetidspunkt.

Vi ekskluderte cystoprostatektomier utført ved blårekkrefte. Gleason-skåre og PSA-verdi for behandling ble ikke gjenstand for analyse, siden opplysningene om dette var ufullstendige for perioden som omfattes av studien. Vi hadde heller ikke fullstendige opplysninger om tumors lokale utbredelse (klinisk T-kategori) da studien ble gjort.

I 1998 og 2001 ble det i prinsippet bare gitt kurativ prostatakreftebehandling til norske pasienter under 75 år med svulster som klinisk ikke hadde vokst inn i naboorganer og som ikke hadde metastasert (T1–3 N0 M0). De som fikk tilbud om radikal strålebehandling, hadde som regel en serum-PSA-verdi < 70 $\mu\text{g/l}$.

Den endelige analysen omfattet pasienter som oppfylte følgende inklusjonskriterier:

- Adenokarsinom i prostata
- Alder ved diagnosetidspunkt < 75 år

Pasientene ble gruppert etter bostedsfylke med de fem helseregioner som grunnlag.

I tillegg ble antall kurative prosedyrer beregnet for sykehusene i hver av de fem helseregionene, uavhengig av pasientens bosted.

Statistikk

Khikvadrattest ble benyttet for sammenlikning av kategoriske variabler (tosidig test). Alle analyser ble gjort med PC-versjonen av SPSS 12.0.

Resultater

I 1998 og 2001 fikk henholdsvis 2 971 og 2 884 menn diagnosen prostatakrefte. Av disse var henholdsvis 1 605 og 1 696 under 75

Tabell 1 Nye tilfeller av prostatakrefte i Norge i 1998 og 2001 etter alder og bosted

	Diagnoseår	
	1998	2001
Totalt antall diagnostiserte	2 971	2 884
Derav menn < 75 år inkludert i studien	1 588	1 683
Aldersfordeling for de diagnostiserte under 75 år	Antall (%)	Antall (%)
< 50 år	25 (1)	21 (1)
50–59 år	198 (13)	304 (18)
60–69 år	797 (50)	810 (48)
70–74 år	568 (36)	548 (33)
Median alder (år)	67	67
Bosted (helseregion)	Antall (%)	Antall ¹ (%)
Øst	518 (33)	610 (36)
Sør	318 (20)	360 (21)
Vest	390 (25)	384 (23)
Midt-Norge	227 (14)	201 (12)
Nord	135 (8)	127 (8)

¹ En pasient som ikke var registrert i folkeregisteret ble ekskludert

Tabell 2 Antall kurative prosedyrer etter bosted i helseregion i 1998 og 2001 for menn < 75 år (prosent av totalt antall diagnostiserte < 75 år)

Totalt antall med kurativ behandling	Helseregion					
	Hele landet Antall (%)	Helse Øst Antall (%)	Helse Sør Antall (%)	Helse Vest Antall (%)	Helse Midt-Norge Antall (%)	Helse Nord Antall (%)
1998	440 (28)	122 (24)	71 (22)	153 (39)	58 (26)	36 (27)
2001	556 (33)	220 (36)	103 (29)	158 (41)	38 (19)	37 (29)
<i>Prostatektomert</i>						
1998	222 (14)	72 (14)	46 (14)	33 (8)	42 (19)	29 (22)
2001	262 (16)	100 (16)	67 (19)	47 (12)	22 (11)	26 (21)
<i>Strålebehandlet</i>						
1998	218 (14)	50 (10)	25 (8)	120 (31)	16 (7)	7 (5)
2001	294 (17)	120 (20)	36 (10)	111 (29)	16 (8)	11 (8)

år. Vi ekskluderte 24 krefttilfeller som var registrert bare på bakgrunn av obduksjonsmelding eller døds melding og seks tilfeller som var uforenlig med adenokarsinom. Materialet omfattet etter denne eksklusjonen 1 588 prostatakreftepasienter under 75 år i 1998 og 1 683 i 2001. 83 % av pasientene var 60 år eller eldre (tab 1).

Andelen av dem under 75 år som fikk kurativ behandling økte fra 28 % i 1998 til 33 % i 2001 ($p = 0,01$). Økningen skyldes først og fremst flere kurative behandlinger i 2001 for pasienter fra Helse Øst og Helse Sør. Prosentandelen med kurativ behandling i Helse Vest og Helse Nord har vært relativt lik i de to aktuelle årene, og det var en nedgang i Helse Midt-Norge. På landsbasis var den kurative behandlingen omtrent lik fordelt mellom radikal prostatektomi og strålebehandling (tab 2).

Kurativ behandling er avhengig av pasientens bosted

Andelen pasienter behandlet kurativt varierer betydelig mellom regionene, fra 41 % i Helse Vest til 19 % i Helse Midt-Norge i 2001

(tab 2). Det var statistisk signifikante forskjeller i andelen radikalt prostatektomerte og kurativt strålebehandlede ($p < 0,001$) avhengig av pasientens bosted både i 1998 og i 2001 (tab 2). Den høyeste andelen strålebehandlede var det i Helse Vest – 111 av 158 kurative prosedyrer for 2001 (70 %) – mens tilsvarende tall for Helse Sør var 36 av 103 (35 %).

Fordelingen mellom strålebehandling og prostatektomi var avhengig av pasientens alder. På landsbasis var prostatektomi den vanligste behandlingsmåten for pasienter under 60 år, de over 60 år fikk som oftest strålebehandling. Disse tallene varierte likevel sterkt mellom regionene. I Helse Sør, Helse Midt-Norge og Helse Nord var radikal prostatektomi vanligst for begge aldersgrupper. I Helse Vest ble strålebehandling hyppigst brukt. Radikal kirurgi var mest brukt for gruppen under 60 år i Helse Øst, for gruppen 60–74 år var strålebehandling vanligst (fig 1).

Kurativ behandling etter behandlingssted

I figur 2 er det en sammenlikning av de absolutte tall for prostatektomier og stråle-

Diskusjon

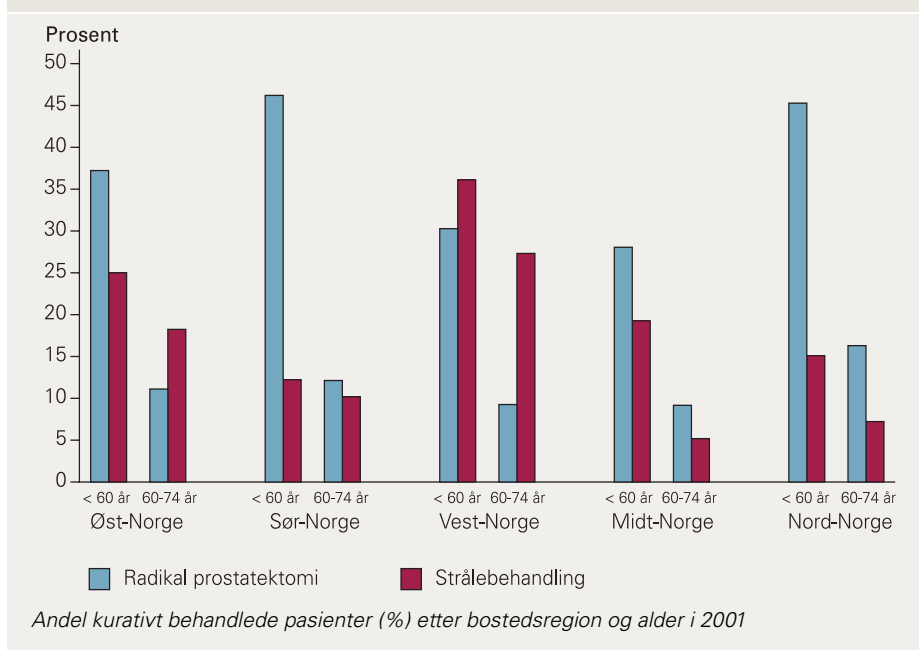
Omtrent en tredel av alle under 75 år med nydiagnostisert prostatakraft fikk kurativ behandling i 1998 og 2001. Det totale antall pasienter som fikk slik behandling økte fra 1998 til 2001. I begge år var det betydelige variasjoner i omfanget av kurativ behandling mellom regionene. Det var også betydelige forskjeller mellom helseregionene i bruk av radikal prostatakraft versus strålebehandling. Det ble operert færre pasienter per sykehus i 2001 enn i 1998. Flere ble kurativt strålebehandlet per sykehus i 2001 enn i 1998.

Mortalitetsratene for prostatakraft i Norge er blant verdens høyeste. Årsaken til dette er ikke kjent. Det har ikke vært avklart om tidlig kurativ behandling øker overlevelsen. En ny randomisert studie har nå imidlertid vist at både den prostataspesifikke dødeligheten og totaldødeligheten gikk ned for dem som fikk prostatakraft sammenliknet med dem som bare ble observert («watchful waiting») etter at diagnosen prostatakraft var stilt (15). Denne studien vil sannsynligvis få konsekvenser for klinisk praksis fremover.

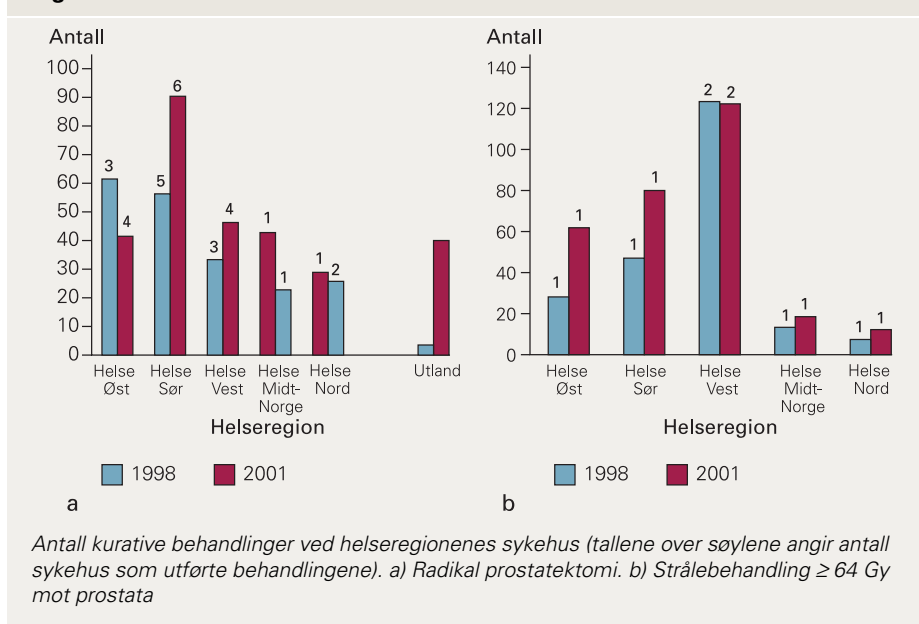
Vurdering av behandlingseffekt i form av bedret overlevelse for pasienter med prostatakraft oppdaget på tidlig stadium kan være vanskelig. Det naturlige sykdomsforløp for disse er relativt langt. En eventuell effekt av kurativ behandling blir tydelig først etter 10–15 års observasjonstid. Tilbud om kurativ behandling gis derfor primært til de friskeste pasientene med lang forventet levetid. Et annet problem med overlevelsesanalyser som krever lang oppfølgingstid er at ulike behandling etter progrediering av sykdommen kan føre til forskjeller også mellom randomiserte grupper.

Både prostatakraft og strålebehandling kan innebære vesentlige bivirkninger (16). Det at bare rundt 30 % av dem under 75 år med nydiagnostisert prostatakraft får kurativ behandling, er trolig uttrykk for usikkerhet vedrørende terapeutisk gevinst for den enkelte sett i forhold til bivirkningene av behandlingen. Manglende opplysninger om sykdomsstadium gjør at vi ikke med sikkerhet kan si hvor stor andel som var aktuell for kurativ behandling i de ulike regionene. På grunn av dette, og fordi det er en viss usikkerhet rundt hvilken helsegevinst den kurative behandlingen gir, er det vanskelig å vurdere om en andel på omkring 30 % av totalmaterialet er «for lav» eller «for høy». I 2001 var den tilsvarende andel kurativt behandlede i Sverige (beregnet ut fra tall oppgitt fra Regionalt Onkologisk Centrum i Uppsala-Örebro-regionen) om lag 42 %, mot 33 % i Norge samme år (som vist i vår studie). Analyserer man tallene for hver region, kommer det imidlertid frem variasjoner som det er vanskelig å finne noen medisinsk forklaring på. I Helse Vest og Helse Øst fikk henholdsvis 41 % og 36 % av dem under 75 år tilbud om kurativ behandling i 2001, mens tilsvarende tall var 29 % eller

Figur 1



Figur 2



behandlinger utført ved sykehusene innenfor hver av de fem helseregionene i 1998 og 2001. I 1998 ble det gjennomført 220 radikale prostatakraftoperasjoner ved 13 norske sykehus (gjennomsnitt per sykehus: 17). De tilsvarende tall for 2001 var 224 prostatakraftoperasjoner utført ved 17 norske sykehus (gjennomsnitt 13). I tillegg ble 41 prostatakraftoperasjoner utført i utlandet (1998: 2; 2001: 39). Antall prostatakraftoperasjoner økte i Helse Sør og Helse Vest, mens det ble færre i de andre regionene. I 1998 utførte tre sykehus fem prostatakraftoperasjoner eller færre. Det tilsvarende tall hadde økt til fem sykehus i 2001. Bare seks norske sykehus gjennomførte 20–30 kurative prostatakraftoperasjoner i 2001 (data ikke vist).

På landsbasis økte antall pasienter som fikk kurativ strålebehandling fra 218 til 294. Behandlingene ble i begge årene utført ved seks sykehus (gjennomsnitt per sykehus økt fra 36 til 49). Antall pasienter som fikk strålebehandling økte mest ved sykehusene tilhørende Helse Øst (fra 28 til 62 ved Ullevål universitetssykehus) og Helse Sør (fra 47 til 80 ved Radiumhospitalet), mens tallene holdt seg relativt uforandret for de tre andre helseregioner (fig 2b). Antall pasienter som fikk strålebehandling var høyest i Helse Vest (2001: 122 ved sykehus), mens det i de to nordligste helseregioner ble gitt strålebehandling til færre enn 20 pasienter i hvert av de to analyserte årene.

lavere i Helse Sør, Helse Midt-Norge og Helse Nord. Dette betyr at det i Helse Vest og Helse Øst enten er blitt diagnostisert en større andel av pasientene i et tidlig sykdomsstadium (aktiv diagnostikk, flere potensielle kandidater for kurativ behandling) eller at det har vært gitt behandling til en større gruppe pasienter enn i andre deler av landet (større indikasjonsområde for kurativ behandling). Mest sannsynlig skyldes det en kombinasjon av begge forholdene.

I de to årene vi har tatt for oss, pågikk inklusjonen til et klinisk forsøk innenfor Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG-7-studien). I denne undersøkelsen randomiserte man pasienter med lokalt avansert prostatakreft (PSA < 70 µg/l) til antiandrogen behandling alene eller antiandrogen behandling pluss strålebehandling (70 Gy) etter tre måneders maksimal androgenblokkade i begge studiearmene. På landsbasis fikk henholdsvis 38 pasienter med diagnosedato i 1998 og 52 pasienter med diagnosedato i 2001 antiandrogen behandling alene innenfor SPCG-7. Disse pasientene fordelte seg relativt likt mellom alle helseregionene. Dersom disse hadde fått strålebehandling, ville andelen strålebehandlede i de enkelte helseregionene i 2001 (inndelt etter bosted) gått opp med mellom 2 % (Helse Øst: 24 pasienter) og 4 % (Helse Vest: 14 pasienter).

I 1998 og 2001 var den kurative prostatakreftbehandlingen på landsbasis omtrent likt fordelt mellom radikal prostatektomi og strålebehandling, men det var betydelige forskjeller mellom regionene. For mer enn 70 % av pasientene bosatt i Helse Vest ble kurativ terapi gitt i form av strålebehandling, tilsvarende tall for Helse Sør var 35 %. Resultatene med tanke på overlevelse og bivirkninger etter prostatektomi eller strålebehandling vurderes som likeverdige for pasienter med lik sykdomsutbredelse på diagnosetidspunktet (17). Der det var mistanke om ekstrakapsulær spredning, ble pasienten som regel tilbudt strålebehandling, ikke kirurgi. Siden vi mangler opplysninger om sykdomsutbredelse, kan vi ikke helt utelukke at ulik stadiefordeling kan forklare noe av variasjonene mellom regionene. Vi anser det imidlertid som usannsynlig at det i Helse Vest, der man bruker mest strålebehandling, diagnostiserer relativt flere lokalavanserte tilfeller eller flere pasienter med betydelig komorbiditet. Dette synes å være enda mer usannsynlig i lys av en relativt aktiv diagnostikk av prostatakreft i Helse Vest (18).

Vårt materiale gir ikke grunnlag for analyse av hvordan Gleason-skåre påvirker behandlingsvalget. I dag er Gleason-skåre viktig for valg av behandlingsstrategi. Særlig for de eldste av dem som får radikalbehandling vil man kunne velge strålebehandling fremfor kirurgi ved høy skåre pga. økt risiko for ekstrakapsulær sykdom. I 1998 og 2001 var det ennå ikke landsomfattende praksis at Gleason-skåre var bestemmende i valget mellom kirurgi og strålebehandling.

På bakgrunn av dette er det sannsynlig at de viste variasjoner først og fremst skyldes urologenes ulike vurderinger av anvendbarhet og nytteeffekt av de to behandlingsmetodene, kombinert med at det lokale samarbeidet mellom urolog og onkolog er ulikt utbygd. Disse aspekter er spesielt utslagsgivende for valg av behandlingsstrategi fordi vi i Norge mangler et nasjonalt handlingsprogram for behandling av prostatakreft. Det bør vurderes om alle norske pasienter som er kandidater for kurativ behandling, skal få et tilbud om samtale både med urolog og onkolog før den endelige behandlingsmodaliteten bestemmes. Tverrfaglige enheter er et krav i den engelske behandlingsplanen for prostatakreft (19). I Norge vil en slik strategi kunne føre til etablering av uroonkologiske poliklinikker. I tillegg til dette vil pasientens valg med hensyn til avstand til behandlingssted og lokalt tilgjengelig informasjon om behandlingsformene kunne være utslagsgivende.

Ved flere kreftformer er det dokumentert at stort behandlingsvolum gir bedre resultater (20, 21). I England anbefaler man at radikal prostatektomi bare bør gjøres ved sykehus der man utfører minst 50 radikale operasjoner (prostatektomier og cystektomier) per år (19). Ikke ved noe sykehus i Norge ble det i 2001 utført mer enn 35 prostatektomier. Det året ble operasjonen gjort ved flere sykehus enn i 1998, og ved seks sykehus ble det utført færre enn fem prostatektomier i kurativt øyemed. En slik utvikling er neppe egnet til å heve kvaliteten på behandlingen. Forskjellene både i antall strålebehandlinger og antall radikale prostatektomier per sykehus burde åpne for en debatt om hvorvidt norske pasienter med lokalisert prostatakreft får et optimalt og likeverdig behandlingstilbud. I diskusjonen om variasjonen i antall kurative behandlinger per sykehus bør man ta hensyn til at relevant erfaring også erverves ved andre sammenliknbare typer behandling, slik som radikal cystektomi for blærekreft eller strålebehandling av ulike bekkenlokalisererte svulster (22). Man bør også ta hensyn til at det ved de større sykehusene ofte er flere personer og flere team som utfører behandlingene. Forutsetningen for at sentralisering skal gi en kvalitativ bedring av behandlingen, er derfor at det også blir en spesialisering innad i de utvalgte enhetene.

Begrensningen i vår rapport ligger først og fremst i at vi ikke har informasjon om tumorutbredelsen hos den enkelte pasient på diagnosetidspunktet. Bare fremtidige studier kan vise om de påviste behandlingsforskjeller resulterer i variasjoner i overlevelse eller bivirkninger. Resultatene våre viser forholdene i 1998 og 2001, og situasjonen kan være annerledes i dag.

Oppsummert viser studien at det i 1998 og 2001 var betydelige forskjeller mellom helseregionene i Norge når det gjelder bruk av kurativ behandling for pasienter med prostatakreft og i bruk av radikal prostatektomi

versus strålebehandling. De påviste variasjoner bør føre til diskusjon i fagmiljøene om disse terapiformenes plass i behandlingen av norske pasienter med prostatakreft. Det bør legges vekt på om det er medisinske årsaker eller andre årsaker til de påviste forskjellene. Man må også ta stilling til hvorvidt prinsippet «øvelse gjør mester» skal komme til anvendelse i behandlingsrutinene for lokalisert prostatakreft i Norge. Rapporten viser også nødvendigheten av Nasjonalt Program for Prostata Cancer som grunnlag for prospektiv dokumentasjon av diagnostikk og behandling av prostatakreft. Etter noe lengre observasjonstid vil også en eventuell variasjon i overlevelse relatert til de ulike behandlingsformer kunne studeres.

Manuskriptet ble godkjent 14.10. 2005.

Litteratur

1. Kreft i Norge 2003. Oslo: Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning, 2005.
2. Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. *Can J Urol* 2004; 11: 2110–7.
3. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.
4. Egevad L, Granfors T, Karlberg L et al. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int* 2002; 89: 538–42.
5. Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300.
6. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097–105.
7. Khatami A, Damber JE, Lodding P et al. Does initial surveillance in early prostate cancer reduce the chance of cure by radical prostatectomy? A case control study. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 213–7.
8. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 16–21.
9. Bakken AM, Øgreid P, Iversen J et al. Normalvevstoksitet ved strålebehandling av lokalisert prostatacancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2017–21.
10. Vaage S. Radical treatment of organ-localized and locally advanced prostate cancer in Norway – an overview. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2003; (115): 11–5.
11. Stene JB, Angelsen A. Postoperativ morbiditet og livskvalitet etter radikal retropubisk prostatektomi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1657–9.
12. Lilleby W, Fosså SD, Wæhre HR et al. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 735–43.
13. Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP et al. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 43–53.
14. Fowler FJ jr., McNaughton Collins M, Albertsen FC et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 3217–22.
15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977–84.

>>>

16. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358–67.
17. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3376–85.
18. Gjengsto P, Eide J, Frugard J et al. The potentially curable prostate cancer patient and the pathways leading to diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 15–8.
19. www.nice.org.uk/pdf/Urological_Manual.pdf (25.4.2005).
20. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137: 511–20.
21. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1138–44.
22. Urbach DR, Baxter NN. Does it matter what a hospital is «high volume» for? Specificity of hospital volume-outcome associations for surgical procedures: Analysis of administrative data. *BMJ* 2004; 328: 737–40.