

# Prostatacancer

Nationellt vårdprogram

2017-02-28 Version: 1.2

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-04-15	Första version fastställd
2015-04-29	Uppdaterad version fastställd
2016-08-11	Remissversion, remissrunda 1
2016-11-03	Remissversion, remissrunda 2
2017-02-28	Uppdaterad version fastställd
2017-04-07	Redaktionella korrigeringar i kap 7.2 och 8.1

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2017-02-28

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Nationellt vårdprogram för prostatacancer

ISBN: 978-91-87587-56-6

Februari 2017

# Innehållsförteckning

1.	Sammanfattning .....	9
2.	Inledning .....	14
2.1	Vårdprogrammets giltighetsområde .....	14
2.2	Förändringar jämfört med tidigare version.....	14
2.3	Standardiserat vårdförlopp .....	14
2.4	Evidensgradering .....	14
2.5	Förkortningar .....	15
3.	Mål med vårdprogrammet .....	17
4.	Bakgrund och orsaker .....	18
4.1	Incidens, prevalens och dödlighet .....	18
4.1.1	Framtidsprognos .....	20
4.2	Orsaker och riskfaktorer .....	21
4.3	Naturalförlopp .....	21
5.	Primär prevention .....	23
5.1	5-alfareduktashämmare.....	23
5.2	Acetylsalicylsyra, statiner och metformin .....	24
5.3	Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer.....	24
5.4	Tobaksrökning .....	24
6.	Populationsbaserad screening .....	25
7.	Handläggning av ärftlig riskgrupp.....	27
7.1	Bakgrund .....	27
7.2	Definition av ärftliga riskgrupper .....	28
7.3	Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer .....	28
7.4	Uppföljning av ärftlig riskgrupp.....	29
8.	Individbaserad PSA-testning .....	30
8.1	Indikationer för basal utredning .....	30
8.1.1	Anamnes.....	30
8.1.2	Prostatapalpation .....	30
8.1.3	PSA-test .....	31
8.2	Åtgärder beroende av PSA-värde och förväntad kvarvarande livstid .....	31
8.2.1	Remiss till standardiserat vårdförlopp .....	32
9.	Diagnostik.....	33
9.1	Blodprover .....	33
9.2	Prostata-specifikt antigen (PSA) .....	34

9.2.1	Felkällor vid bedömning av PSA-värden .....	34
9.2.2	PSA-densitet .....	34
9.2.3	Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA) .....	35
9.3	Histologisk diagnos.....	35
9.3.1	Transrektalt ultraljud (TRUL) .....	35
9.3.2	Transrektala prostatabiopsier .....	35
9.3.3	Biopsimall för transrektala biopsier.....	36
9.3.4	Biopsistrategi .....	37
9.3.5	Perinealbiopsier .....	40
9.4	Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT) .....	40
9.4.1	MRT i diagnostiken av prostatacancer .....	40
9.4.2	Evidensläge .....	40
9.4.3	Indikationer.....	42
9.4.4	Förberedelser inför mpMRT.....	43
9.4.5	Utförande av mpMRT .....	43
9.4.6	PI-RADS .....	44
9.5	Diagnosbesked .....	45
9.6	Omvårdnad och rehabilitering.....	46
9.6.1	Kontaktsjuksköterska .....	46
9.6.2	Min vårdplan .....	46
9.6.3	Information om prostatacancer till patienter .....	46
9.6.4	Aktiva överlämningar.....	47
9.6.5	Krisreaktioner.....	48
9.6.6	Sociala och ekonomiska problem.....	48
9.7	Patientföreningar .....	48
10.	Kategorisering av tumören .....	49
10.1	Histopatologi .....	49
10.1.1	Inledning .....	49
10.1.2	Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier .....	50
10.1.3	Rapportering av cancer i prostatektomipreparat.....	50
10.1.4	Immunhistokemi.....	50
10.1.5	Prostatisk intraepitelial neoplas (PIN).....	51
10.1.6	Gleasongradering .....	51
10.1.9	Sällsynta former av prostatacancer .....	55
10.2	Stadieindelning .....	56

10.2.1	TNM-klassifikation enligt UICC 2009 med tillägg 2012.....	57
10.2.2	Lokalt stadium (T).....	58
10.2.3	Regionala lymfkörtlar (N).....	58
10.2.4	Fjärrmetastasering (M).....	58
10.2.5	Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser.....	59
11.	Multidisciplinär konferens (MDK).....	61
12.	Primär behandling.....	63
12.1	Kurativt syftande behandling.....	63
12.1.1	Bedömning av prognos och återfallsrisk, riskgrupper.....	63
12.1.2	Vid hur avancerad sjukdom är lokalbehandling aktuell?.....	63
12.1.3	Patientens förväntade kvarvarande livstid.....	64
12.1.4	Ny medicinsk bedömning (second opinion).....	64
12.1.5	Att ta ställning till och välja behandling.....	65
12.1.6	Operation eller strålbehandling?.....	68
12.2	Metoder för kurativt syftande behandling.....	69
12.2.1	Aktiv monitorering.....	69
12.2.2	Radikal prostatektomi.....	73
12.2.3	Primär extern strålbehandling.....	75
12.2.4	Lågdosrat brakyterapi ("seeds", "jodkorn").....	77
12.2.5	Kombination högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling.....	78
12.2.6	Högdosrat brakyterapi som monoterapi.....	80
12.2.7	Adjuvant extern strålbehandling.....	80
12.2.8	Övriga kurativt syftande behandlingar.....	81
12.3	Omvårdnad och rehabilitering vid kurativt syftande behandling.....	81
12.3.1	Handläggning av biverkningar.....	81
12.3.2	Information och stöd till patienten.....	81
12.4	Neoadjuvant och adjuvant behandling.....	82
12.4.1	Neoadjuvant hormonbehandling i samband med kirurgi.....	82
12.4.2	Neoadjuvant hormonbehandling i samband med strålbehandling.....	82
12.4.3	Adjuvant hormonbehandling efter kirurgi.....	83
12.4.4	Adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling.....	83
12.4.5	Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi.....	84

12.4.6	Annan neoadjuvant och adjuvant behandling .....	85
12.5	Sjukdomsspecifik behandling utan kurativt syfte .....	86
12.5.1	Primär hormonell behandling i frånvaro av påvisade metastaser .....	86
12.5.2	Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0) .....	87
12.5.3	Primär behandling vid fjärrmetastaser .....	88
12.5.4	Olika typer av kastrationsbehandling .....	89
12.5.5	Övrig hormonbehandling .....	91
12.5.6	Omvårdnad och rehabilitering i samband med hormonell icke kurativ behandling .....	93
12.6	Kastrationsresistent prostatacancer .....	94
12.6.1	Definition och initial handläggning .....	94
12.6.2	Kastrationsresistent prostatacancer utan känd spridning .....	95
12.6.3	Kastrationsresistent prostatacancer med känd spridning (mCRPC) .....	96
12.6.4	Cytostatika .....	102
12.6.5	Radionukleidbehandling .....	104
12.6.6	Framtiden .....	105
12.6.7	Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer .....	106
13.	Behandling av återfall .....	107
13.1	Stigande PSA efter radikal prostatektomi .....	107
13.1.1	Bakgrund .....	107
13.1.2	Strålbehandling ("salvage radiotherapy") .....	108
13.1.3	Expektans och hormonell behandling .....	109
13.2	Stigande PSA efter strålbehandling .....	109
13.2.1	Bakgrund .....	109
13.2.2	Kryoterapi .....	110
13.2.3	Radikal prostatektomi ("salvage prostatectomy") .....	110
13.2.4	Brachytherapy ("Salvage brachytherapy") .....	110
13.2.5	Expektans och hormonell behandling .....	111
14.	Palliativ vård och insatser .....	112
14.1	Förebyggande av skelettkomplikationer .....	113
14.2	Palliativ strålbehandling mot primärtumören .....	113
14.3	Palliativ strålbehandling mot skelettmastaser .....	113
14.4	Ryggmärgskompression .....	114

14.5	Obstruktion av nedre urinvägar .....	114
14.6	Obstruktion av övre urinvägar .....	115
15.	Omvårdnad och rehabilitering .....	116
15.1	Lagstöd.....	116
15.2	Kontaktsjuksköterska .....	116
15.3	Min vårdplan .....	116
15.4	Aktiva överlämningar.....	116
15.5	Löpande cancerrehabilitering .....	117
15.5.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående.....	117
15.5.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering .....	117
15.6	Sexuell dysfunktion .....	117
15.7	Substitution med testosteron efter behandling för prostatacancer.....	119
15.8	Urininkontinens efter radikal prostatektomi .....	119
15.8.1	Uroterapi .....	119
15.8.2	Farmakologisk behandling.....	120
15.8.3	Implantatkirurgi.....	120
15.9	Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling .....	120
15.9.1	Urinvägsbesvär .....	121
15.9.2	Tarmbesvär .....	121
15.9.3	Behandling av blödning från ändtarmen .....	122
15.10	Strikturer i uretra, blåshals eller anastomos .....	122
15.10.1	Diagnostik.....	122
15.10.2	Behandling.....	122
15.11	Lymfödem och bensvullnad av venös stas .....	123
15.11.1	Behandling.....	123
15.12	Biverkningar av hormonell behandling .....	123
15.13	Fysisk aktivitet .....	124
16.	Egenvård .....	125
17.	Uppföljning.....	126
17.1	Uppföljning av patienter med förhöjt PSA.....	126
17.1.1	Patienter som skulle få en kurativt syftande behandling vid eventuell senare prostatacancerdiagnos.....	126
17.1.2	Patienter som inte skulle få en kurativt syftande behandling vid eventuell senare prostatacancerdiagnos.....	127

17.2	Uppföljning av patienter med prostatacancer .....	127
17.2.1	Patienter som har fått kurativt syftande behandling.....	127
17.2.2	Obehandlade patienter som vid progress planeras få kurativt syftande behandling .....	127
17.2.3	Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling .....	128
17.2.4	Patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser .....	128
17.2.5	Patienter med hormonell behandling och fjärrmetastaser ..	129
17.2.6	Patienter med klinisk progress under hormonell behandling .....	129
18.	Underlag för nivåstrukturerings .....	130
19.	Kvalitetsregister .....	133
20.	Kvalitetsindikatorer och målnivåer .....	134
20.1	Koll på läget – urologi.....	134
20.2	Koll på läget – onkologi.....	135
21.	Förslag på fördjupning .....	137
22.	Vårdprogramgruppen.....	139
22.1	Vårdprogramgruppens medlemmar 2016 .....	139
22.2	Adjungerade experter .....	139
22.3	Jäv och andra bindningar .....	140
22.4	Vårdprogrammets förankring.....	140
	Bilaga 1: Patologi. ....	142
	Bilaga 2: Frågeformulär om miktionsbesvär, tarmbesvär och erektionsförmåga .....	164
	Bilaga 3: Patientinformation, tidigt upptäckt prostatacancer.....	166
	Bilaga 4: Patientinformation, Egenvård.....	170
	Bilaga 5: Patientinformation, sexuella problem .....	173
	Bilaga 6: Exempel på PM för sexuell rehabilitering .....	178
	Bilaga 7: Förslag till mall för anmälan till MDK.....	181
	Bilaga 8: Socialstyrelsens broschyr om PSA-testning.....	183
	Bilaga 9: MR-mall prostata .....	184
23.	Referenser .....	185



# 1. SAMMANFATTNING

Nedan ges en kortfattad sammanfattning av de delar av vårdprogrammet som berör områden där rekommendationerna kan skilja sig mest från den nuvarande handläggningen. Det som är nytt i 2017 års reviderade version är markerat med (Nytt 2017). De delar som särskilt berör primärvården har sammanfattats i en särskild version av vårdprogrammet för allmänläkare.

**Information om PSA-testning:** Screening för prostatacancer med PSA leder till minskad dödlighet i sjukdomen, men till priset av överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelslös prostatacancer. Män som önskar prostatakontroll ska därför erbjudas skriftlig information om möjliga fördelar och nackdelar med PSA-testning. Symtomfria män som inte tagit del av innehållet i Socialstyrelsens informationsskrift ska inte PSA-testas. Män med ärftligt hög risk ska rekommenderas PSA-testning från 40–50 års ålder. Se kapitel 7 Handläggning av ärftlig riskgrupp. Trots att Socialstyrelsen har rekommenderat allt det ovanstående sedan år 2007 är informationen om PSA-testning fortfarande ofta bristfällig.

**Systematisk information om PSA-testning:** Socialstyrelsen rekommenderar landstingen att utvärdera systematisk information om PSA och organiserad PSA-testning för män mellan 50 och 70 års ålder. Se kapitel 6 Populationsbaserad screening.

**Intervall för PSA-testning:** För de män som efter information väljer att PSA-testas rekommenderas testning med 2–6 års intervall beroende på PSA-värdet. Män bör avrådas från ytterligare testning när de har mindre än 20 års förväntad kvarvarande livstid (är över 60–70 år), saknar betydande hereditet för prostatacancer, har ett förmodat normalt plasmatestosteron, har PSA < 1 µg/l och saknar symtom. Se kapitel 6 Populationsbaserad screening.

**Åtgärdsgränser för PSA:** Åldersberoende gränser rekommenderas. Se avsnitt 8.1.3 PSA-test. Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män, se avsnitt 8.1.3. Syftet med åldersspecifika gränser är att begränsa överdiagnostiken av kliniskt betydelslös prostatacancer.

**Nytt 2017. Standardiserat vårdförlopp** har reviderats. I det reviderade vårdförloppet inkluderas alla män med PSA över det åldersspecifika gränsvärdet eller andra fynd som talar för prostatacancer i gruppen välgrundad misstanke. Även ledtiderna har förändrats för att bli mer enhetliga (se avsnitt 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp).

**Felkällor för PSA-värden.** Eftersom det finns ett antal felkällor för PSA-värden ska alltid två prov värderas innan man gör en biopsi. Vid värden nära åtgärdsgränsen och samtidigt godartat palpationsfynd bör det gå minst 3 veckor mellan proven. Om det första provet visar välgrundad misstanke enligt standardiserat vårdförlopp tas det andra provet inom ramen för utredningen, och patienten ska alltså remitteras redan efter det första provet.

**Notera att ett PSA-test inte bör tas på män med förväntad kvarvarande livstid under 10 år** om de inte har några symtom eller kliniska tecken till prostatacancer. Det händer att PSA-test ändå tas på män med kort förväntad kvarvarande livstid utan symtom som skulle kunna bero på prostatacancer. Då kan man i samråd med patienten avstå från remiss även vid högre PSA-värden om palpationsfyndet talar för en godartad prostataförstoring.

**5-alfareduktashämmare (dutasterid/finasterid) sänker PSA-värdet till hälften** inom ett år vid godartad prostataförstoring utan samtidig cancer. För patienter som tar 5-alfareduktashämmare ska alltså åtgärdsgränserna halveras. Om PSA-värdet inte halveras inom ett år är risken stor för samtidig prostatacancer. Det gäller även om PSA-värdet stiger mer än 0,5 µg/l över det lägsta värdet under pågående behandling med 5-alfareduktashämmare, se avsnitt 8.1.3. Patienten bör i så fall remitteras till en urolog.

**Prostatabiopsier:** För att undvika komplikationer och överdiagnostik av betydelslös cancer bör man avstå från biopsier vid benigt palpationsfynd om PSA-värdet är mellan 3 och 20 µg/l, PSA-densiteten < 0,1 µg/l/cm<sup>3</sup> och f/tPSA > 0,20, om inte ökningstakten av PSA varit påtaglig. Sannolikheten är då mycket liten för behandlingskrävande prostatacancer.

**Stigande PSA efter två benigna biopsiomgångar:** Denna patientgrupp bör handläggas av urologer med särskild inriktning mot prostatacancer. Multiparametrisk MRT bör utföras. Se avsnitt 9.3.2–9.4 och kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering.

**Multiparametrisk MRT** med riktade biopsier mot eventuella tumörmisstänkta områden är ett alternativ till systematisk ombiopsi vid kvarstående misstanke om cancer efter en omgång prostatabiopsier, särskilt vid en prostatavolym över 40–60 cm<sup>3</sup>, och bör utföras (som angavs redan i 2014 års vårdprogram) vid kvarstående cancermisstanke efter två benigna systematiska biopsiomgångar (kapitel 9.4 Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT)).

**MR-mall** för att ange lokalisering av prostatabiopsier och misstänkta tumörer vid MRT bör användas i hela Sverige (kapitel 9.3.3 Biopsimall för transrektala biopsier, bilaga 9 MR-mall).

**Nytt 2017. Multiparametrisk MRT med riktade biopsier mot misstänkta områden bör utföras före start av aktiv monitorering**, men uppföljning med enbart multiparametrisk MRT utan systematiska biopsier bör endast utföras inom ramen för vetenskapliga protokoll (kapitel 12.2.1 Aktiv monitorering). Riktlinjer för hur MRT-baserad diagnostik bör bedrivas anges i kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering.

**Utredning av metastasering vid högriskcancer:** Inför en eventuell kurativt syftande behandling av män med högriskcancer ska de regionala lymfkörtlarna och det centrala skelettet bedömas med bildiagnostik (N- och M-stadium, se kapitel 10.2 Stadieindelning).

**Multidisciplinära konferenser (MDK):** Dess utformning och vilka patientkategorier som ska diskuteras på MDK har definierats. Se kapitel 11

Multidisciplinär konferens (MDK). Exempel på en blankett för anmälan till MDK finns i bilaga 7.

**Nytt 2017 Patologi:** Vid ISUP mötet i Chicago 2014 gjordes ytterligare justeringar av Gleasongraderingen och man gjorde också ett nytt förslag till gruppering av Gleasongrad. Under 2016 har också KVASt-dokumentet för prostatacancer reviderats se kapitel 10.1 Histopatologi.

**Prostatacancer med mycket låg risk** är en ny undergrupp till lågriskcancer. Om man är rimligt säker på att patienten inte har en icke detekterad, mer allvarlig prostatacancer ska patienten följas med aktiv monitorering (SoS NR 2014: Prio 3). Omedelbar kurativt syftande behandling är inte aktuell (SoS NR 2014: Icke göra). Se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser, 12.1.5 Att ta ställning till och välja behandling och 12.2.1 Aktiv monitorering.

**Aktiv monitorering** är huvudalternativet vid all lågriskcancer. Se avsnitt 12.2.1 Aktiv monitorering.

**Definition av högriskcancer:** Utbredd växt av Gleasonsumma  $4 + 3 = 7$  i mer än hälften av samtliga biopsikolvar bör handläggas som högriskcancer. Se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser.

**Behandlingsval vid prostatacancer utan fjärrmetastaser:** Sjukdomar och funktion i nedre urinvägar och tarm samt erektionsförmåga ska värderas och dokumenteras i journalen inför ställningstagande till kurativt syftande behandling. Ett exempel på frågeformulär för detta ändamål finns i bilaga 2. En patientinformation om tidig prostatacancer finns i bilaga 3. Samtliga patienter ska erbjudas en ny medicinsk bedömning ("second opinion"). Se avsnitt 12.1.4 Ny medicinsk bedömning (second opinion) och 12.1.5 Att ta ställning till och välja behandling.

**Nytt 2017.** Under 2015 har det kommit nya data som talar emot att bestrålning av lymfkörtelstationer har någon effekt, se 12.2.5 Kombination högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling.

**Behandlingsval vid oligometastatisk prostatacancer:** Radikal lokalbehandling kan övervägas vid begränsad lymfkörtelmetastasering, medan sådan behandling vid fjärrmetastasering enbart bör erbjudas inom ramen för vetenskapliga protokoll.

**Äldre patienter med högriskcancer** underbehandlas sannolikt ofta idag och bör därför erbjudas kurativt syftande behandling i högre utsträckning. Se avsnitt 12.1.5 Att ta ställning till och välja behandling.

**Nytt 2017. Tidig cytostatikabehandling vid metastaserad prostatacancer:** Tillägg av docetaxel vid start av kastrationsbehandling ska övervägas för i övrigt friska män med fjärrmetastaserad prostatacancer. I avsnitt 12.5.3 Primär behandling vid fjärrmetastaser beskrivs de tre studier som givit underlag till denna behandlingsregim.

**Nya läkemedel vid kastrationsresistent prostatacancer:** Under de senaste åren har det kommit flera nya läkemedel för denna svårt sjuka patientgrupp (kapitel 12.6 Kastrationsresistent prostatacancer). Riktlinjer anges för hur behandlingseffekten för cytostatika, abirateron, enzalutamid och radium-223 ska utvärderas och för när behandlingen ska avslutas.

**Nytt 2017. Salvage behandling efter prostatektomi med kombination av strålbehandling och hormoner.** Två nya studier har visat förbättrad progressionsfri överlevnad vid tilläggsbehandling med hormoner i kombination med strålbehandling, se avsnitt 13.1.2.

**Nytt 2017. Salvage behandling efter strålbehandling** av prostatacancer är en sällsynt åtgärd förenad med risk för stora komplikationer och vårdprogramgruppen rekommenderar därför att den centraliseras till ett centrum i Sverige. Se kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering.

**Rehabilitering:** Patientföreträdare från hela Sverige framhåller att rehabiliteringen av patienter med prostatacancer är eftersatt. I kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering beskrivs de viktigaste aspekterna av rehabiliteringen, med riktlinjer för behandling av olika biverkningar. Vi har utarbetat en patientinformation om sexuella problem efter behandling för prostatacancer (bilaga 5) och ett förslag till PM för sexuell rehabilitering efter radikal prostatektomi och strålbehandling (bilaga 6).

**Kontaktsjuksköterskor:** Alla män med prostatacancer ska ha en namngiven kontaktsjuksköterska med ett väldefinierat uppdrag. Se kapitel 15.1 Lagstöd och 18 Underlag för nivåstrukturering.

**Individuella vårdplaner:** Regionala cancercentrum i samverkans målsättning är att alla cancerpatienter ska få en individuell, skriftlig vårdplan. Se avsnitt 15.3 Min vårdplan.

**Rökning:** Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk att dö av rökningrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer. Rökning ökar även risken för återfall efter operation och strålbehandling för prostatacancer, samt för komplikationer efter operationer. Att förmå män med prostatacancer att sluta röka är därför en viktig åtgärd. Se avsnitt 5.4 Tobaksrökning.

**Nivåstrukturering:** I kapitel 18 anges rekommendationer om nivåstrukturering som bygger på den nationella cancerplanen och de regionala cancercentrumens ambition att koncentrera avancerad verksamhet i syfte att förbättra såväl vårdens kvalitet som förutsättningarna för forskning och utveckling.

**Kvalitetsregister:** I Nationella prostatacancerregistret (NPCR) registreras sedan 1998 nya fall av prostatacancer. Från och med 2015 rapporteras radikal prostatektomi på separat blankett. Under 2016 har Patientöversikt prostatacancer (PPC) lanserats. PPC är en styrpanel (dashboard) som ger en grafisk presentation av den enskilde patientens sjukdomsförlopp och läkemedelsbehandling och fungerar som ett beslutsstöd för vårdgivaren,

vilket kommer att förenkla och effektivisera vården av män med spridd prostatacancer.

**PROM-enkät:** De patienter som får en kurativt syftande behandling får svara på enkäter för registrering av biverkningar före samt 1, 3 och 5 år efter behandling. Varje år publiceras en rapport från NPCR som finns tillgänglig på [npcr.se](http://npcr.se) tillsammans med ytterligare information om NPCR.

**Kvalitetsindikatorer och målnivåer:** Sedan 2014 presenteras klinikens resultat för 10 kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget – urologi” i realtid i INCA. Sen 2015 finns även ”Koll på läget – onkologi” som visar resultatet för 9 kvalitetsindikatorer. Resultaten anges dels i absoluta tal i förhållande till riksgenomsnittet, dels i förhållande till målnivåer. Koll på läget kan vara ett värdefullt redskap i processarbetet. Varje enhet kan efter inloggning i INCA-systemet avläsa sin måluppfyllelse.

**Klinisk forskning:** Mycket få patienter med prostatacancer inkluderas för närvarande i kliniska forskningsprojekt. Det är av mycket stor betydelse för utvecklingen av sjukvården att resurser avsätts för klinisk forskning och utveckling. Vi har efter de olika behandlingsavsnitten angett vilka pågående kliniska forskningsprojekt som patienterna kan inkluderas i. Patienter med lokalt stadium T3 utan fjärrmetastaser bör, om möjligt, randomiseras mellan kirurgi och strålbehandling inom ramen för SPCG-15. För en översikt se den nystartade nationella databasen över pågående kliniska studier inom cancervården – Cancerstudier i Sverige, [www.cancercentrum.se/cancerstudier](http://www.cancercentrum.se/cancerstudier).

## 2. INLEDNING

### 2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet riktar sig till alla som utreder och behandlar prostatacancer. Vårdprogrammet gäller för prostatacancer hos vuxna, ICD C61.9.

### 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är den andra revideringen av det nationella vårdprogram som publicerades i april 2014. Uppdateringen av vårdprogrammet har pågått parallellt med revideringen av standardiserat vårdförlopp. Målet är att fortsätta att uppdatera vårdprogrammet årligen.

De viktigaste förändringarna har särskilt lyfts fram i kapitel 1 Sammanfattning. För ekonomiska, organisatoriska och strukturella konsekvenser av vårdprogrammet hänvisar vi till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvården, där de mest betydande områdena har tagits upp. Ett undantag är den nivåstrukturerings som vi rekommenderar i kapitel 18 Underlag för nivåstrukturerings. Rekommendationerna bygger på regeringens nationella cancerplan och de regionala cancercentrumens ambition att koncentrera avancerad verksamhet, för att på så sätt förbättra såväl vårdens kvalitet som förutsättningarna för forskning och utveckling.

### 2.3 Standardiserat vårdförlopp

För prostatacancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2015. Det har genomgått en revidering år 2016 och gäller från 2017. Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet på RCC:s hemsida om [Vårdförlopp](#).

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

### 2.4 Evidensgradering

Vissa åtgärder finns med i 2014 års version av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvården. För de åtgärderna anger vi prioriteringen, t.ex. SoS NR 2014: Prio 4. Skalan går från 1 (högst prioriterad) till 10 (lägst prioriterad). De åtgärder som Socialstyrelsen inte anser ska utföras i rutinsjukvård anges som ”icke-göra” eller ”FoU” (bör utföras inom ramen för forskning eller utvecklingsprojekt). För det vetenskapliga underlaget och evidensen för dessa rekommendationer hänvisar vi till [www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer). I de fall ändringar har gjorts i förhållande till Socialstyrelsens nationella riktlinjer har detta särskilt motiverats.

Evidensvärdering av övriga rekommendationer har gjorts enligt GRADE med skalan starkt (⊕⊕⊕⊕), måttligt (⊕⊕⊕), begränsat (⊕⊕) och otillräckligt

(⊕) vetenskapligt underlag. I de fall en sådan värdering saknas, har ingen evidensgradering kunnat göras, eller så bygger värderingen på ”klinisk praxis”. Ambitionen har varit att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men ibland har denna ambition överskuggats av målet att i första hand skapa ett välfungerande arbetsverktyg och underlag för utredning och behandling i praktisk klinik. Vårdprogrammet baseras alltså inte på en fullständig vetenskaplig evidensanalys.

Rekommendationerna är ofta samlade i en ruta i inledningen av varje avsnitt. I vissa avsnitt var det svårt att bryta ut rekommendationerna från underlaget; då är de i stället insprängda i texten.

I slutet av vårdprogrammet finns referenser. För rekommendationer som baseras på Socialstyrelsens riktlinjer hänvisar vi till de referenslistor som finns i de vetenskapliga underlagen till riktlinjerna på [www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer). För dessa rekommendationer anger vi därför inga eller bara ett fåtal referenser.

## 2.5 Förkortningar

ALP	Alkaliskt fosfatas. Blodprovet ALP används vid prostatacancer främst eftersom det ofta stiger vid spridning till skelettet. ALP kan även stiga vid spridning till levern och vid en rad andra tillstånd som påverkar skelettet eller leverfunktionen.
DT	Datortomografi, kallas också skiktröntgen.
Gy	Gray, en enhet för att mäta strålningsdos.
IPSS	International Prostate Symptom Score, ett frågeformulär som värderar symptom som har med urineringen att göra.
MDK	Multidisciplinär konferens. Patientens sjukdom och behandling diskuteras vid ett möte där representanter från olika discipliner deltar, t.ex. kirurg, onkolog och radiolog.
MRT	Magnetresonanstomografi, kallas också magnetkamera.
mpMRT	Magnetresonanstomografi (magnetkamera) som utförs med både anatomiska bilder och särskilda tekniker som avspeglar t.ex. celltäthet och blodförsörjning.
NPCR	Nationella prostatacancerregistret. Alla prostatacancerfall registreras i det nationella kvalitetsregistret som handläggs av RCC.
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ett samlingsnamn för inflammationshämmande, smärtstillande läkemedel.
PAD	Patologisk anatomisk diagnos. Den diagnos som en patolog ger efter mikroskopisk undersökning av vävnadsprov.
PIN	Prostatisk intraepitelial neoplasi, cellförändringar som anses vara ett förstadium till prostatacancer, men långt ifrån alla som har PIN utvecklar en allvarlig prostatacancer.
PROM	Patient Reported Outcome Measures, patientrapporterad livskvalitet och funktionsstatus.

PREM	Patient Reported Experience Measures, patientrapporterad upplevelse av och tillfredsställelse med vården.
PSA	Prostata-specifikt antigen, ett ämne som utsöndras av såväl normala prostatakörtlar som av prostatacancer-celler. Man mäter halten av PSA i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.
RIK	Ren intermitterande katetrering. RIK innebär att patienten tömmer sin urinblåsa genom att själv föra in en kateter i urinblåsan. Katetern dras sedan ut när blåsan har tömts.
SAMS	Studie av aktiv monitorering i Sverige. SAMS är stängd för inklusion. Se <a href="http://www.cancercentrum.se/Forskning/SAMS/">http://www.cancercentrum.se/Forskning/SAMS/</a> .
SPCG	Scandinavian Prostate Cancer Group, en nordisk sammanslutning som genomför klinisk forskning om prostatacancer. Se <a href="http://www.spcginfo.com/">http://www.spcginfo.com/</a> .
SVF	Standardiserade vårdförlopp. De standardiserade vårdförloppen ska förkorta tiden mellan välgrundad misstanke om cancer till start av första behandling. De beskriver vilka utredningar och första behandlingar som ska göras inom en viss cancerdiagnos, samt vilka tidsgränser som gäller dels för hela förloppet, dels för de olika utredningsstegen.
TNM	Tumour, Node, Metastasis. TNM-systemet beskriver en cancersjukdoms utbredning i kroppen. T står för den lokala tumörutbredning i och närmast kring det organ där canceren har börjat. N står för spridning till de närmaste (regionala) lymfkörtlarna. M står för spridning med lymfa eller blod till andra organ än de regionala lymfkörtlarna.
TUMT	Transuretral mikrovågsterapi, en metod för att behandla godartad prostataförstoring genom att via en kateter i urinröret värma upp prostatakörteln med mikrovågor.
TURP	Transuretral resektion av prostata, en operation som utförs genom urinröret för att åtgärda ett hinder för urinflödet. En godartad eller elakartad förstoring av prostatan hyllas bit för bit bort med elektrisk ström.



### 3. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Det övergripande målet med detta vårdprogram är att ge en gemensam grund för handläggning av patienter med misstänkt eller bekräftad prostatacancer, så att variationerna mellan olika landsting och sjukhus minimeras.

Åtgärdsgränserna för PSA hos män utan klinisk misstanke om prostatacancer är ett exempel.

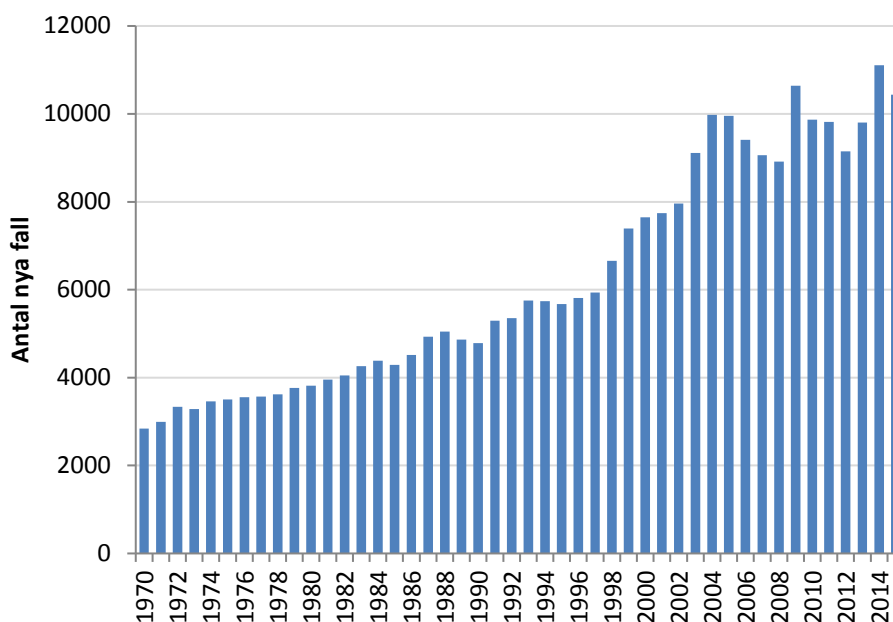
Målen följs upp inom ramen för kvalitetsregisterarbetet och vid revision av vårdprogrammet. För specifika kvalitetsindikatorer och målnivåer hänvisas till kapitel 20 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

## 4. BAKGRUND OCH ORSAKER

### 4.1 Incidens, prevalens och dödlighet

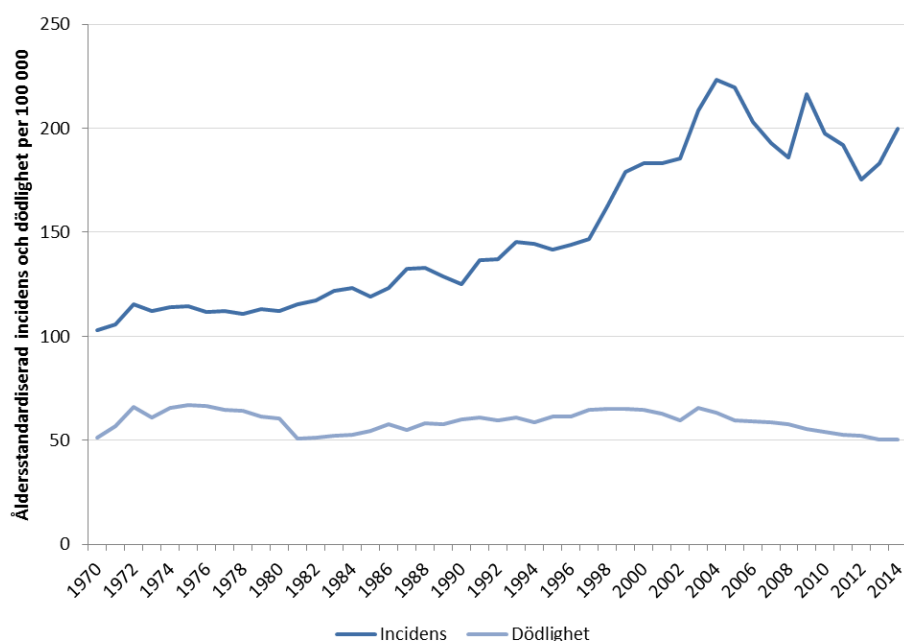
Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige med 10 436 nya fall år 2015. Denna cancerform ökade också snabbast i Sverige fram till för några år sedan, med en dubbling av antalet nya fall 1990–2004 ([figur 1](#)). Orsaken till ökningen var främst ökad diagnostisk aktivitet med PSA-testning, men även det ökade antalet äldre män i befolkningen. Den ålderstandardiserade incidensutvecklingen visas i [figur 2](#). Ökningen har varit störst hos män under 70 år, vilket avspeglar sig i kraftigt ökad användning av kurativt syftande behandling.

*Figur 1: Antal nya fall av prostatacancer per år i Sverige, 1970–2015. Källa: Socialstyrelsen.*

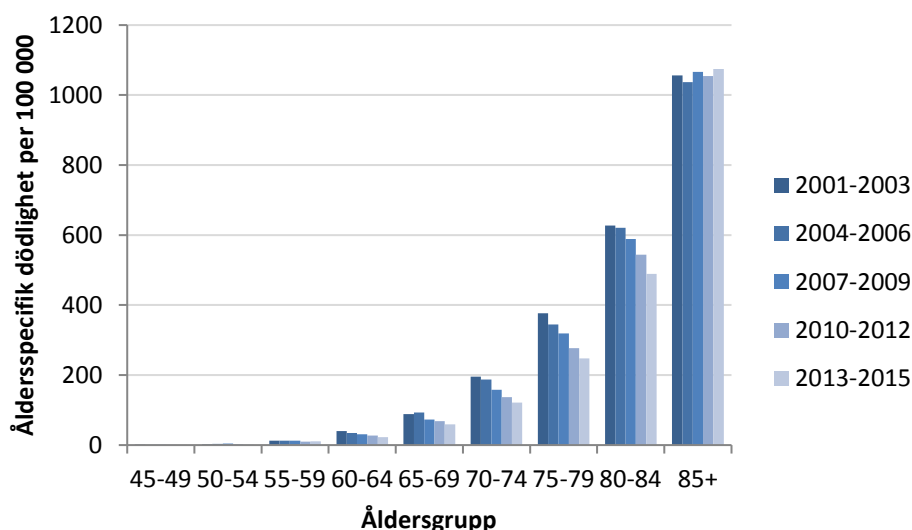


Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige, och angavs som dödsorsak för 2 398 (5,4 procent) av de svenska män som avled år 2014. Hälften av dem som dör av prostatacancer är över 80 år och tre fjärdedelar är över 75 år. Den ålderstandardiserade och åldersspecifika dödligheten i prostatacancer har stadigt minskat under de senaste femton åren ([figur 2](#) och [3](#)), särskilt för män mellan 60 och 80 år, där minskningen har varit omkring 35 procent. Antalet svenskar som dör i sjukdomen har däremot varit tämligen oförändrat kring 2 400 män årligen under de senaste tio åren, eftersom antalet äldre män i befolkningen ökar.

Figur 2: Åldersstandardiserad incidens och dödlighet av prostatacancer per 100 000 män i Sverige, 1970–2014. Källa: NORDCAN. Åldersstandardiserad enligt åldersfördelningen i NORDCAN-populationen år 2000.



Figur 3: Åldersspecifik dödlighet av prostatacancer per 100 000 män i Sverige, 2000–2015. Källa: Socialstyrelsen och SCB.



Prostatacancer är starkt åldersberoende. Var femte svensk man diagnostiseras med prostatacancer under sin livstid, men sjukdomen förekommer sällan före 50 års ålder och bara i enstaka fall före 40 års ålder. Den ökade diagnostiska aktiviteten har gjort att medianåldern vid diagnos sjönk från 74 till 69 år mellan 1995 och 2005. För närmare detaljer om incidens, sjukdomskaraktäristika vid diagnos och primärbehandling, se Nationella

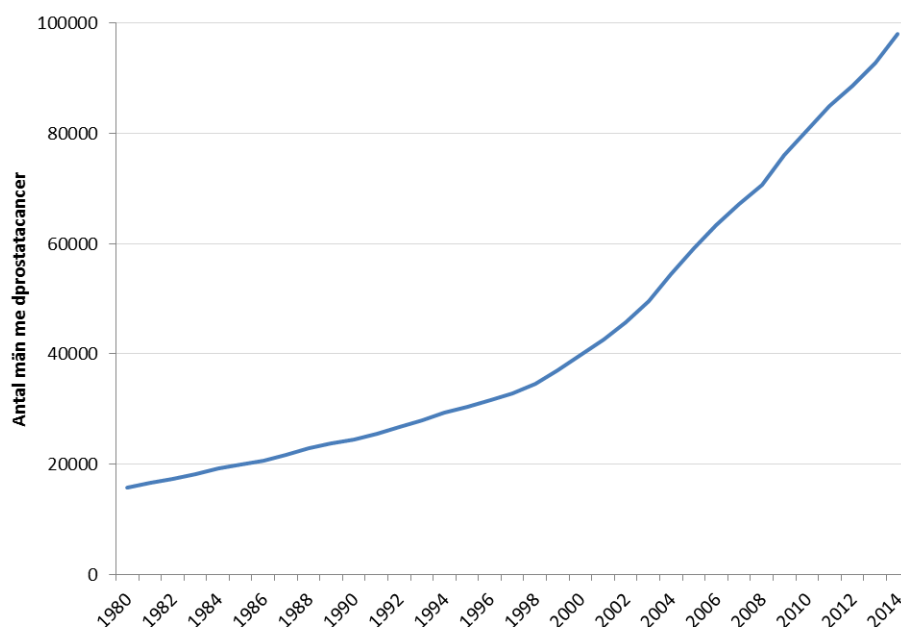
prostatacancerregistret [npcr.se](http://npcr.se). Där finns även regionala uppgifter på sjukhusnivå.

Att ökad diagnostisk aktivitet kan leda till en så kraftig incidensökning beror på att kliniskt icke-signifikant ("latent") prostatacancer är mycket vanlig. Prostatacancer påvisas ofta vid en mikroskopisk undersökning i samband med obduktion eller cystoprostatektomi för urinblåsecancer hos män utan tidigare känd prostatacancer: hos omkring en tredjedel av männen i 60-årsåldern och hos hälften av dem i 80-årsåldern (1, 2). Det är ingen tvekan om att systematiska prostatabiopsier hos män med PSA-värden strax över åtgärdsgränsen ofta leder till en prostatacancerdiagnos hos män som aldrig skulle ha utvecklat symtom av sin prostatacancer. Nästan hälften av dem som fick en prostatacancerdiagnos år 2015 hade inte någon tumör som kunde palperas eller ses med ultraljud (stadium T1c).

Dagens prostatacancersjukvård präglas av denna dubbelhet hos sjukdomen, med en hög dödlighet å ena sidan och ett högt antal beskedliga, små cancrar å den andra. Det är en stor utmaning att minska dödligheten utan att alltför många män diagnostiseras och behandlas i onödan.

#### 4.1.1 Framtidsprognos

*Figur 4: Antal män i Sverige som lever med prostatacancer per år 1980–2014 Källa: Nordiska statistikdatabasen NORDCAN© ([www.dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp](http://www.dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp)).*



Enligt den Nordiska statistikdatabasen NORDCAN© (3, 4) levde 98 064 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige år 2014 (prevalens) ([figur 4](#)). Prevalensen har tredubblats de senaste 20 åren, vilket sannolikt har flera orsaker: andelen äldre män i befolkningen ökar, PSA-testningen ökar och män med prostatacancer lever längre med sin sjukdom p.g.a. olika nya behandlingsalternativ. Man räknar med att prevalensen kommer att fortsätta

öka betydligt under de närmaste åren (1). Det är emellertid svårt att förutsäga den framtida incidensen och prevalensen av prostatacancer, eftersom de är så starkt beroende av dels hur utbredd PSA-testningen är i den manliga befolkningen, dels hur den vidare diagnostiken bedrivs hos män med PSA-värden över åtgärdsgränsen. Eftersom antalet äldre män i befolkningen också kommer att öka kraftigt framöver (se nedan), kommer antalet män som diagnostiseras med prostatacancer sannolikt också att öka.

Den åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer minskar dock ([figur 2](#)). Trots det har antalet män som dör av prostatacancer varit tämligen konstant kring 2 400 per år. Orsaken är att antalet äldre män i befolkningen ökar. Enligt Statistiska centralbyråns prognos ([www.scb.se](http://www.scb.se)) kommer antalet män över 75 år att öka från 350 000 i år till 580 000 år 2030. Även om den åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer fortsätter att minska kommer därför antalet män som dör av sjukdomen troligen att öka.

## 4.2 Orsaker och riskfaktorer

Förekomsten av prostatacancer varierar mycket mellan olika delar av världen och olika etniciteter. Vanligast är sjukdomen bland svarta i USA, därefter bland vita i USA och bland skandinaver, medan den är ovanlig i Sydostasien.

Den stora geografiska variationen anses bero på en kombination av yttre miljöfaktorer och genetiska faktorer. Dessa har varit svåra att definiera, men det är uppenbart att vår västerländska livsstil ökar risken för sjukdomen. Bland annat har övervikt och högt intag av animaliskt fett, rött kött och mejeriprodukter påvisats som riskfaktorer, medan risken verkar minska med ett högt intag av fytoöstrogener och antioxidanter i till exempel sojabönor, tomater, kålväxter, lök, grönt te och råg (5-7). Sambanden är emellertid inte så starka att man kan ge några rekommendationer i syfte att förebygga uppkomsten av prostatacancer. Senare års forskning talar också för att kronisk inflammation kan vara en etiologisk faktor.

De ärftliga faktorerna av betydelse beskrivs i kapitel Handläggning av ärftlig riskgrupp.

## 4.3 Naturalförlopp

Naturalförloppet för en sjukdom är dess utveckling utan behandling. Av förståeliga skäl finns inga moderna studier som avspeglar detta vid prostatacancer. Däremot finns ett antal studier av förloppet hos patienter i olika sjukdomsstadier som observerats utan behandling tills de eventuellt fått symtom och därefter fått hormonbehandling (8-10).

Enligt obduktionsstudier förekommer prostatacancer redan i 20-årsåldern, medan symtomgivande prostatacancer är mycket sällsynt före 50 års ålder. Prevalensen av mikroskopisk prostatacancer ökar med stigande ålder till över hälften i 80-årsåldern. Prostatacancer som inte ger symtom under mannens livstid kallas vanligen för kliniskt icke-signifikant eller latent prostatacancer. PSA-testning leder till att många av dessa kliniskt icke-signifikanta diagnostiseras (11). Vid diagnos av prostatacancer hos levande män är det dessvärre ofta svårt att säkert definiera cancer som kliniskt icke-signifikant.

Differentieringsgraden är en stark prognostisk faktor vid prostatacancer (9, 10, 12). Vid lokaliserad prostatacancer som är högt eller medelhögt differentierad (Gleasonsumma  $\leq 7$ ) är den cancerspecifika överlevnaden 80–95 procent efter 10 år utan kurativt syftande behandling (8-10). Efter PSA-testning sker diagnosen i genomsnitt 5–15 år innan den hade ställts kliniskt utan PSA-testning (11).

Lågt differentierad prostatacancer (Gleasonsumma 8–10) har betydande risk för spridning vid diagnos. Äldre studier av naturalförloppet, innan PSA-test introducerades, ger en liten vägledning till hur prognosen ser ut i dag för icke-metastaserad, lågt differentierad prostatacancer. Vid lokalt avancerad prostatacancer utan fjärrmetastaser är den cancerspecifika dödligheten 10–50 procent efter 5 år utan kurativt syftande behandling (12).

Numera indelas icke-metastaserad prostatacancer i riskgrupper beroende på såväl lokalt stadium som Gleasonsumma och PSA-värde (se avsnitt 12.1.1 Bedömning av prognos och återfallsrisk, riskgrupper, för definitioner). Dödligheten i prostatacancer påverkas av patientens ålder vid diagnosen (10). För alla åldrar sammantaget är dödligheten i prostatacancer vid lågriskcancer 4,5 procent efter 10 år och 9 procent efter 15 år. För mellanriskcancer är dödligheten efter 10 respektive 15 år 13 respektive 20 procent och för högriskcancer 29 respektive 36 procent (10).

Mikroskopisk lymfkörtelmetastasering kan påvisas hos omkring en fjärdedel av patienterna med kliniskt lokaliserad prostatacancer om det finns inslag av Gleasongrad 4 (13). Medianöverlevnaden vid metastasering begränsad till lymfkörtlar är 6 år med enbart hormonell behandling (14). För patienter som har skelettmastasering vid diagnos var tidigare medianöverlevnaden 3 år men med nya behandlingsmöjligheter är den i många fall nu betydligt längre. Enstaka patienter lever i mer än 10 år. Lever- och lungmetastaser är förenade med kortare överlevnad.

## 5. PRIMÄR PREVENTION

### Rekommendationer

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera någon form av primärprevention för prostatacancer.
- 5-alfareduktashämmare (åtminstone dutasterid) kan både ge symtomlindring (⊕⊕⊕⊕) och vara av värde för prostatacancerdiagnostiken hos män med PSA 3–10 µg/l och påtaglig godartad prostataförstoring efter en omgång godartade biopsier (⊕⊕⊕), samt minska överdiagnostik av lågriskcancer (⊕⊕⊕⊕).
- Samtliga män, med eller utan prostatacancer, bör rekommenderas att inte röka (⊕⊕⊕⊕).

### 5.1 5-alfareduktashämmare

I en stor, randomiserad, dubbelblind studie behandlades män med finasterid eller placebo under 7 år samtidigt som de följdes med regelbundna PSA-prov (15). En mindre andel av dem som behandlades med finasterid diagnostiserades med prostatacancer med Gleasonsumma  $\leq 6$  (absolut riskminskning 6 procentenheter), medan något fler diagnostiserades med Gleasonsumma 7–10 (absolut riskökning 1,3 procentenheter) (15). Dödligheten i prostatacancer påverkades inte av behandlingen med finasterid (16). Ökningen av diagnostiserad prostatacancer med Gleasonsumma 7–10 kan möjligen förklaras av att finasterid gör det lättare att diagnostisera befintlig sådan cancer (17). En svensk och en amerikansk registerstudie talar för att behandling med 5-alfareduktashämmare är förenat med en minskad risk för prostatacancer med Gleasonsumma 7 men att den inte påverkar risken för prostatacancer med Gleasonsumma 8–10 (17, 18).

Behandling med dutasterid under 4 år minskade andelen med cancer med Gleasonsumma  $\leq 6$  vid ombiopsi hos män med PSA 2,5–10 µg/l (absolut riskminskning 5 procentenheter, relativ riskminskning 23 procent), men behandlingen påverkade inte andelen som diagnostiserades med högre Gleasonsumma (19). Dutasterid förbättrade PSA-testets sensitivitet och specificitet för att upptäcka prostatacancer med Gleasonsumma 7–10 (20). En randomiserad studie har visat att dutasterid minskar progress av prostatacancer med Gleasonsumma  $\leq 7$  hos män i aktiv monitorering för lågrisk prostatacancer (21).

Dutasterid och finasterid minskar symtomen och risken för urinstämna hos män med godartad prostataförstoring. Dessa läkemedel kan också vara värdefulla eftersom de minskar risken för överdiagnostik av prostatacancer med Gleasonsumma  $\leq 6$  och förbättrar sensitiviteten för diagnostik av prostatacancer med Gleasonsumma 7–10, även om preparaten i sig inte minskar risken för allvarlig prostatacancer. Biverkningarna, främst sexuell dysfunktion, måste dock beaktas.

## 5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin

Metaanalyser av studier med andra primära effektmått har visat att långvarig medicinering med acetylsalicylsyra och andra icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för att dö i olika cancerformer, däribland prostatacancer (22, 23). En liknande metaanalys har visat minskad risk för avancerad prostatacancer (24). Medicinering med statiner har associerats med minskad risk för avancerad prostatacancer och död i prostatacancer (25, 26). Sambanden är emellertid inte så starka att man kan ge några rekommendationer i syfte att förebygga uppkomsten av prostatacancer (SoS NR 2014: FoU). Även metformin har associerats med minskad risk för prostatacancer (27).

## 5.3 Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer

En rad olika näringsämnen har i epidemiologiska studier associerats med minskad risk för prostatacancer, men för samtliga dessa näringsämnen finns också studier som inte har visat några sådana samband. Detta gäller t.ex. sojaböner, tomater, granatäppeljuice, grönt te, selen och E-vitamin (7). En stor randomiserad studie kunde emellertid inte påvisa någon gynnsam effekt på prostatacancer av vitamin E och selen, risken var tvärtom ökad (28). Eftersom många män, med eller utan prostatacancer, har frågor kring detta ämne har kosten tagits upp i patientinformationen om egenvård, se [bilaga 4](#).

## 5.4 Tobaksrökning

Tobaksrökning har ett flertal väldokumenterade negativa hälsoeffekter, inklusive ökad komplikationsrisk vid kirurgiska ingrepp. Förutom dessa finns viss evidens för att tobaksrökning ökar risken för män att drabbas av aggressiv prostatacancer, att få återfall efter kurativt syftande behandling för prostatacancer och att dö av prostatacancer (29-32). Män med konservativt behandlad lågrisk- eller mellanrisk prostatacancer löper större risk för att dö av rökningrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer (10).



## 6. POPULATIONSBASERAD SCREENING

### Rekommendationer

- Screening för prostatacancer rekommenderas inte (SoS screeningriktlinjer 2014).
- Män som önskar en prostatakontroll ska erbjudas skriftlig information om möjliga för- och nackdelar med PSA-testning (SoS NR 2014: Prio 4), se bilaga 8.
- Efter strukturerad information enligt ovan utförs PSA-testning, om mannen så önskar (SoS NR 2014: Prio 4).
- De svenska landstingen bör utvärdera systematisk information om PSA följd av organiserad PSA-testning för de män 50–70 år som önskar detta (SoS NR 2014: FoU).
- Symtomfria män som inte tagit del av innehållet i Socialstyrelsens informationsskrift ska inte PSA-testas. (SoS NR 2014: Icke-göra).

Regelbunden PSA-testning av män mellan 50 och 70 år minskar dödligheten i prostatacancer, men den leder även till betydande överdiagnostik och överbehandling av cancer utan klinisk betydelse (33-35). I svenska län med utbredd PSA-testning har dödligheten i prostatacancer minskat mer än i län med mindre utbredd testning (36), vilket talar för att även osystematisk PSA-testning kan leda till minskad dödlighet i prostatacancer. Socialstyrelsen bedömer att de gynnsamma effekterna inte säkert uppväger de negativa och avråder därför från screening. Män får däremot göra individuella val om PSA-testning efter att de har fått information om tänkbara fördelar och nackdelar med testningen (SoS NR 2014: Prio 4).

I en nyligen publicerad studie, Sthlm3, fann man att en panel av kallikreiner, varav PSA var en, i kombination med genetiskt test omvandlat till en riskgradering och kliniska variabler reducerade antalet biopsier med 32 procent, andelen män med benign biopsi med 44 procent och andelen upptäckta Gleason 3+3 cancrar med 17 procent, utan att andelen män med signifikant cancer (Gleasonsumma >7) minskade. Den största vinsten med studien verkar vara att PSA används tillsammans med kliniska faktorer på ett strukturerat sätt. Ytterligare validering fordras innan det tas i klinisk rutin (37).

PSA-testning är mycket utbredd i Sverige, men föregås ofta av bristfällig information. Den osystematiska testningen tar mycket stora sjukvårdsresurser i anspråk. Socialstyrelsen rekommenderar därför att man i Sverige utvärderar effekten av systematisk information om PSA följd av organiserad PSA-testning för de män mellan 50 och 70 år som önskar detta (SoS NR 2014: FoU).

Män som inte har tagit del av innehållet i Socialstyrelsens PSA-broschyr ska inte PSA-testas, om de inte har symtom eller undersökningsfynd som talar för prostatacancer (SoS NR 2014: Icke-göra). Män som själva efterfrågar en prostatakontroll eller ett PSA-test ska få ta del av Socialstyrelsens PSA-broschyr, se bilaga 8, och bör därefter handläggas enligt nedan:

- Män under 50 år ska upplysas om att prostatacancer är mycket sällsynt i deras ålder och att prostatakontroll därför inte är motiverad, med undantag för män med ärftlighet för prostatacancer diagnostiserad före 55 års ålder. Se kapitel 7 Handläggning av ärftlig riskgrupp.
- Män med förväntad kvarvarande livstid under 10 år ska avrådas från PSA-testning. Det är osannolikt att de ska ha en på sikt livshotande prostatacancer som samtidigt är botbar, samtidigt som det finns en stor risk för att PSA-testningen ska leda till diagnos och behandling av betydelselös prostatacancer. Prostatapalpation kan vara av värde för äldre män som är oroliga för prostatacancer.
- Män över 50 år med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid ska erbjudas PSA-testning, eventuellt kompletterad med prostatapalpation, om de önskar detta efter informationen om tänkbara fördelar och nackdelar med testningen.

## 7. HANDLÄGGNING AV ÄRFTLIG RISKGRUPP

### Rekommendationer

- Män som tillhör ärftlig riskgrupp för prostatacancer eller med mutation i BRCA2 rekommenderas PSA-testning från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara aktuell vid diagnos av prostatacancer (SoS NR 2014: Prio 4).
- Män med flera fall bland nära släktingar av tidigt debuterande bröstcancer eller äggstockscancer bör erbjudas en remiss till onkogenetisk mottagning (Klinisk praxis).

### 7.1 Bakgrund

Det finns ett starkt samband mellan ärftligheten (herediteten) för prostatacancer och risken för att utveckla sjukdomen. Söner till män med prostatacancer löper 1,5 gånger högre risk att drabbas än män utan prostatacancer i familjen. För bröder till män med prostatacancer är risken dubblad. Är det mer än en familjemedlem som har drabbats av prostatacancer ökar risken ännu mer. Ärftlighet för tidigt debuterande prostatacancer ökar också risken, särskilt den relativa risken för tidigt debuterande sjukdom med högre risk för att dö i prostatacancer. Om en man har både en far och en bror med prostatacancer, och om någon av dem har drabbats före 70 års ålder, är risken ökad 14 gånger, till cirka 40 procent, för att mannen själv ska drabbas före 70 års ålder (38).

Det positiva prediktiva värdet för PSA-test ökar vid ärftlighet för prostatacancer. En hereditär anamnes är därför väsentlig för att bedöma män med PSA-värden kring åtgärdsgränsen. Indikationerna för biopsi och uppföljning stärks vid ärftlighet för tidig prostatacancer. Hereditär prostatacancer (HPC) utgör några få procent av all prostatacancer och anses föreligga i en släkt när tre eller fler förbundna släktingar har drabbats av prostatacancer. HPC debuterar i genomsnitt 6 år före sporadisk prostatacancer, men de kliniska förloppen skiljer sig för övrigt inte åt. Släkter med HPC har inte påtagligt ökad risk för andra cancerformer, med undantag för släkter med mutation i BRCA1 och BRCA2 (39, 40). Släkter med mutation i generna BRCA1/2 har vanligen identifierats på grund av en ansamling av bröstcancer och äggstockscancer hos yngre och medelålders kvinnor. Män med en mutation i BRCA2 har en kraftigt ökad risk för aggressiv prostatacancer med tidig debutålder (39, 41), medan associationen mellan BRCA1 och prostatacancer inte är lika uttalad (39).

Genetiken bakom ärftlig benägenhet för prostatacancer är mycket komplex (42). Det finns ett stort antal genvarianter som påverkar en mans risk för att utveckla prostatacancer, men man har inte identifierat några högriskgener av betydelse. Det är därför inte möjligt att göra någon presymtomatisk testning i släkter med ärftlig prostatacancer, med undantag för i släkter med mutation i BRCA1/2.

## 7.2 Definition av ärftliga riskgrupper

Följande grupper av män har en kraftigt ökad risk att drabbas av prostatacancer och bör därför rekommenderas prostatakontroller (SoS NR 2014: Prio 4):

- män med två eller fler fall av prostatacancer i den nära släkten (t.ex. far, bror eller morbror), varav minst en förstegradssläkting och minst en som diagnostiserats före 75 års ålder. Denna grupp omfattar omkring 10 000 män i Sverige.
- män med konstaterad mutation i genen BRCA2.

I en nyligen publicerad svensk studie (43) fann man att män med en bror som hade prostatacancer var risken dubblerad att få sjukdomen, vilket innebar 30 procent risk vid 75 års ålder. Risken för signifikant cancer (ej lågrisk) var 19 procent. Patienter med prostatacancer bör informeras om att deras bröder har denna riskökning.

## 7.3 Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer

Män som efter en noggrann hereditär anamnes uppfyller någon av de ovanstående definitionerna av ärftlig riskgrupp bör få Socialstyrelsens PSA-broschyr, se bilaga 8, och få:

- en uppskattning av sin risk för prostatacancer i absoluta tal och relaterat till män i allmänhet – många män med ärftlighet för prostatacancer överskattar sin egen risk att drabbas och sådan information kan därför i många fall minska oron
- information om att PSA stiger långsamt med åldern vid godartad prostataförstoring.

## 7.4 Uppföljning av ärftlig riskgrupp

Män i de ärftliga riskgrupperna bör påbörja prostatakontroller vid 40–50 års ålder, minst 5 år före den lägsta ålder då prostatacancer har diagnostiserats i släkten och 10 år före den lägsta åldern för metastaserad sjukdom i släkten. Män med mutation i BRCA2 bör rekommenderas start vid 40 års ålder.

Kontrollerna bör avslutas då en kurativt syftande behandling av prostatacancer inte längre skulle bli aktuell, det vill säga när förväntad kvarvarande livstid blir mindre än 10 år. Den första kontrollen bör omfatta såväl PSA-test som palpation. Därefter bör uppföljningen ske på följande sätt:

- PSA < 1 µg/l: PSA-test vartannat år i primärvård
- PSA 1–1,9 µg/l: PSA-test årligen i primärvård
- PSA ≥ 2 µg/l: PSA-test och palpation vid urologmottagning varje år, MR bör övervägas.
- PSA 2–2,9 µg/l hos män som är yngre än 50: Biopsi
- PSA ≥ 3 µg/l: Biopsi. Värdet över 3 µg/l kan ge välgrundad misstanke och därmed möjliggöra remiss till standardiserat vårdförlopp, se 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp.
- PSA-värde som har dubblerats på kortare tid än 2 år: Biopsi.

## 8. INDIVIDBASERAD PSA-TESTNING

### Rekommendationer

- Symtom som inger misstanke om prostatacancer ska föranleda prostatapalpation och PSA-prov.
- Vid välgrundad misstanke om prostatacancer ska patienten remitteras till urolog enligt riktlinjerna för standardiserat vårdförlopp.

### 8.1 Indikationer för basal utredning

Följande hos män över 40 år inger misstanke om prostatacancer och bör föranleda PSA-prov och prostatapalpation om det inte är utfört:

- palpatorisk misstanke om prostatacancer
- tilltagande skelettsmärter
- skelettmetastaser utan känd primärtumör
- allmänna cancersymtom såsom trötthet och aptitlöshet
- behandlingskrävande vattenkastningsbesvär hos män med förväntad överlevnad > 10 år
- ärftlighet (se kapitel 7 Handläggning av ärftlig riskgrupp)

Prostatakörteln ska palperas och kreatinin analyseras på samtliga män som söker vård för vattenkastningsbesvär.

Makroskopisk hematuri kan vara ett debutsymtom vid lokalt avancerad prostatacancer, men män med makroskopisk hematuri bör remitteras till standardiserat vårdförlopp för urinvägscancer. Utredningen där omfattar prostatapalpation och cystoskopi. Vid minsta kliniska misstanke om prostatacancer ska även ett PSA tas.

#### 8.1.1 Anamnes

Förutom en allmän anamnes ska symtom från nedre urinvägar och skelett efterfrågas, liksom ärftlighet för prostatacancer.

#### 8.1.2 Prostatapalpation

En prostatapalpation ska alltid utföras när man utreder män med symtom från de nedre urinvägarna, inklusive hematuri. Vid palpationen ska man bilda sig en uppfattning om prostatas storlek, om det finns några tumörförändringar, om de i så fall medför att prostatas form blir asymmetrisk eller engagerar sädesblåsorna, samt om prostatakörteln är väl avgränsbar mot omgivningen. Lokal tumörkategori enligt TNM ska anges i journalen.

Män som har en palpatoriskt benign prostatakörtel och som inte har några av de ovanstående symtomen ska inte PSA-testas utan föregående information enligt kapitel 6 Populationsbaserad screening.

### 8.1.3 PSA-test

Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män (44-47). Syftet med åldersspecifika gränser är att begränsa överdiagnostiken av kliniskt betydelselös prostatacancer.

Eftersom det finns ett antal felkällor för PSA-värden ska alltid två prov värderas innan man gör en biopsi eller påbörjar en behandling. Vid värden nära åtgärdsgränsen och samtidigt godartat palpationsfynd bör det gå minst 14 dagar mellan proven. Om det första provet visar välgrundad misstanke enligt standardiserat vårdförlopp tas det andra provet inom ramen för utredningen, och patienten ska alltså remitteras redan efter det första provet.

Notera att ett PSA-test inte bör tas på män med förväntad kvarvarande livstid under 10 år om de inte har några symtom eller kliniska tecken på prostatacancer. Det händer att PSA-test ändå tas på sådana män. Då kan man i samråd med patienten avstå från remiss även vid högre PSA-värden om palpationsfyndet talar för en godartad prostataförstoring.

5-alfareduktashämmare (dutasterid och finasterid) sänker PSA-värdet till hälften inom ett år hos patienter som har godartad prostataförstoring utan samtidig cancer. Om PSA-värdet inte halveras inom ett år är risken alltså stor för att patienten har samtidig prostatacancer. Män som äter 5-alfareduktashämmare ska därför handläggas enligt följande:

- Om PSA-värdet inte halveras inom ett år ska mannen remitteras till urolog
- Om PSA-värdet stiger mer än 0,5 µg/l över det lägsta värdet under pågående behandling med 5-alfareduktashämmare ska mannen remitteras till urolog (48, 49)
- Åtgärderna i tabellen nedan ska följas men gränserna ska halveras (åtgärden ska alltså genomföras redan vid halva det angivna värdet).

## 8.2 Åtgärder beroende av PSA-värde och förväntad kvarvarande livstid

Flera studier har visat att män med mycket låga PSA-värden har en ytterst liten risk att drabbas av allvarlig prostatacancer ett par decennier fram i tiden (50-54). Många män PSA-testas årligen, vilket är meningslöst vid låga värden. Lämpliga intervall för PSA-testning framgår av tabellen nedan.

Följande gränsvärden gäller män som inte tillhör en ärftlig riskgrupp. För patienter som tar 5-alfareduktashämmare ska gränsvärdena halveras.

Förväntad kvarvarande livstid	PSA	Åtgärd
>20 år (ålder under 70 år)	< 1 µg/l	PSA-test vart sjätte år.*
	1–2 µg/l	PSA-test vartannat år. Vid ökning > 1 µg/l sedan föregående prov ska nytt test tas redan efter 1 år.
	2–2,9 µg/l	Prostatapalpation. Vid godartat fynd uppföljning med PSA vartannat år.
	≥ 3 µg/l	Remiss enligt standardiserat vårdförlopp, se 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp.
10–20 år (ålder 70–80 år)	< 1 µg/l	Ytterligare testning är inte motiverad*
	1–4,9 µg/l	PSA-test vartannat år. Vid ökning > 1 µg/l sedan föregående prov ska nytt test tas redan efter 1 år.
	≥ 5 µg/l	Remiss enligt standardiserat vårdförlopp, se 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp.
< 10 år (ålder över 80 år)	Oavsett tidigare värden	Ytterligare testning är inte motiverad
	≥ 7 µg/l (test ska endast tas vid symtom)	Remiss enligt standardiserat vårdförlopp, se 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp.

\*Gäller inte män med p-testosteron < 8 mmol/l (män utan symtom på hypogonadism kan förutsättas ha normalt värde)

### 8.2.1 Remiss till standardiserat vårdförlopp

Om något av nedanstående kriterier uppfylls finns en välgrundad misstanke om prostatacancer. Patienten ska då remitteras till standardiserat vårdförlopp:

- PSA över gränsvärdet:
  - Män < 70 år: PSA ≥ 3 µg/l
  - Män 70–80 år: PSA ≥ 5 µg/l
  - Män > 80 år: PSA ≥ 7 µg/l
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd (förhårdnad i prostatakörteln).

Det standardiserade vårdförloppet för prostatacancer finns på <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardforlopp/>. Där finns bl.a. riktlinjer för remissinnehåll och patientinformation.

Man kan överväga att inte remittera män med malignitetsmisstänkt palpationsfynd utan symtom som skulle kunna bero på prostatacancer om de har kort förväntad kvarvarande livstid.



## 9. DIAGNOSTIK

### Rekommendationer (klinisk praxis, om inget annat anges)

- Utredningen ska ske enligt riktlinjerna för standardiserat vårdförlopp och anpassas till patientens ålder och allmäntillstånd samt till den behandling som kan bli aktuell.
- För att undvika överdiagnostik av lågriskcancer bör man inte biopsiera män med PSA < 20 µg/l och ett palpationsfynd som vid godartad prostataförstoring om PSA-densiteten är < 0,1 µg/l/ cm<sup>3</sup> och kvoten f/tPSA > 0,20, om inte ökningstakten av PSA varit påtaglig. Anledningen är att PSA-värdet med mycket stor sannolikhet enbart orsakas av den godartade prostataförstoringen (⊕⊕⊕).
- TRUL med mellannålsbiopsier bör vid misstanke om prostatacancer genomföras enligt nedanstående riktlinjer (⊕⊕).
- Inför en prostatabiopsi ska patienten få antibiotikaproylax eller behandling samt erbjudas lokalbedövning (⊕⊕⊕⊕).
- Patienten ska erbjudas ett läkarbesök för PAD-svar senast andra kalenderveckan efter biopsin.
- Vid kvarstående misstanke om prostatacancer efter en omgång benigna biopsier bör patienten rekommenderas antingen ytterligare en omgång systematiska biopsier som omfattar även de främre delarna av prostatakörteln, eller en multiparametrisk MRT (mpMRT) med riktade biopsier mot misstänkta områden (⊕⊕).
- Vid stigande PSA-värde efter två godartade biopsiomgångar bör patienten bedömas av en urolog med särskild inriktning på prostatacancer (⊕) och en mpMRT utföras (⊕⊕⊕).
- Rektumamputerade patienter med förhöjt PSA bör genomgå en mpMRT innan (transperineala) biopsier tas.

### 9.1 Blodprover

Vid välgrundad misstanke om prostatacancer bör förutom PSA även hemoglobin, kreatinin och ALP analyseras. Kvoten mellan fritt och bundet PSA (f/tPSA) tillför värdefull information för män med palpatoriskt benign prostatakörtel och PSA 2–20 µg/l. Urinprovet PCA3 rekommenderas inte som rutin (SoS NR 2014: Prio 10).

## 9.2 Prostataspecifikt antigen (PSA)

### 9.2.1 Felkällor vid bedömning av PSA-värden

Det finns ett antal felkällor som man bör vara medveten om när man bedömer PSA-värden. Rektalpalpation ger inte någon kliniskt signifikant påverkan av PSA-värdet.

- *Mätmetod:* Med de ackrediterade, WHO-kalibrerade metoder som används i Sverige är variationen mellan olika laboratorier ca 5 procent. Siemens Advia Centaur urskiljer sig dock genom att regelmässigt ligga ca 15 procent lägre i PSA-nivå.
- *Intraindividuell variation:* Hos en individ utan prostatasjukdom kan PSA-värdet variera med upp till 15 procent vid olika tidpunkter.
- *Provhantering:* Det är viktigt att snabbt centrifugera och kyla ned blodprovet för att minimera felkällor. Kvoten f/tPSA blir lägre om provet får stå ocentrifugerat i rumstemperatur mer än 3 timmar. Ett centrifugerat serumprov är stabilt i 4 timmar i rumstemperatur och 24 timmar i kyl, medan ett centrifugerat plasmaprov är stabilt i 8 timmar i rumstemperatur och 3 dygn i kyl. Om provet inte kommer att analyseras inom dessa tider ska det frysas.
- *Urinvägsinfektion* hos män engagerar vanligen prostatakörteln och kan ge mycket höga PSA-värden med låg kvot. Det kan ta upp till ett år innan värdet normaliseras. PSA-prov ska därför inte tas i anslutning till urinvägsinfektion om det inte finns en klinisk misstanke om prostatacancer. Om ett PSA-prov ändå tagits och palpationsfyndet är godartat, kan man ta om provet en månad efter avslutad behandling för infektionen. Är värdet då klart lägre kan man fortsätta att följa PSA varannan månad tills det har normaliserats eller planat ut på en nivå över åtgärdsgränsen. I det senare fallet ska patienten remitteras till en urolog.
- *Akut urinretention:* Patienter med akut urinretention får ett ökat PSA-värde och man bör avvakta en vecka före provtagning.
- *Biopsi:* Efter mellannålsbiopsier bör man vänta en månad innan PSA tas.
- *Kronisk njursvikt:* Patienter med kronisk njursvikt får falskt höga PSA-kvoter och kvoten kan därför inte värderas i denna patientgrupp.
- *Hypogonadism:* Produktionen av PSA är testosteronberoende. Män med hypogonadism (p-testosteron < 8 nmol/l) kan därför ha avancerad prostatacancer trots ett mycket lågt PSA-värde.

### 9.2.2 PSA-densitet

Det finns en stark korrelation mellan volymen av en godartat förstörd prostata och PSA-värdet. PSA-densiteten är PSA-värdet delat med prostatavolymen i kubikcentimeter. Mätning av PSA-densitet kräver ultraljud eller någon annan bilddiagnostisk undersökning. PSA-densitet < 0,1  $\mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$  talar starkt för att det är en godartad prostataförstoring som orsakar ett förhöjt PSA-värde, särskilt om f/tPSA är högt. PSA-densitet > 0,2  $\mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$  talar däremot för en behandlingskrävande prostatacancer (44-47).

### 9.2.3 Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA)

Kvoten f/tPSA bör, tillsammans med bland annat PSA-densitet och PSA-utveckling över tid, värderas av en urolog vid ställningstagande till biopsi hos män med PSA-värden över åtgärdsgränsen och godartat palpationsfynd. Vid cancer och inflammation i prostatakörteln är en större andel av PSA i serum bundet till makromolekyler än vid en godartad prostataförstoring. Ju högre kvot, desto lägre är risken för cancer vid ett palpationsfynd som vid godartad prostataförstoring och totalt PSA upp till 20 µg/l (48, 49). Risken ökar kontinuerligt från under 10 procent vid f/tPSA > 0,25 till 50 procent vid f/tPSA < 0,1(49). Något egentligt gränsvärde kan inte anges. En låg kvot innebär en högre risk för kliniskt betydelsefull cancer och vice versa (46, 55).

## 9.3 Histologisk diagnos

En kurativt syftande behandling ska alltid baseras på histologisk diagnos (mellannålsbiopsi, TURP). Detta gäller med få undantag även för icke kurativt syftande behandling. Om behandling påbörjas utan histologisk diagnos (t.ex. hos en svårt sjuk man med hård prostatatumör, sklerotiska skelettmetastaser och mycket högt PSA) ska en canceranmälan göras. Man kan också i samråd med en åldrad man utan symtom avstå från att biopsiera en misstänkt prostatacancer. Detta ska i så fall dokumenteras i journalen.

### 9.3.1 Transrektalt ultraljud (TRUL)

Enbart TRUL utan samtidiga systematiska biopsier kan inte utesluta en behandlingskrävande prostatacancer.

Om det kan bli aktuellt med en kurativt syftande behandling ska man ange i journalen:

- prostatavolym
- om det finns en lobus tertius eller inte
- om det finns något malignitetsmisstänkt område eller inte
- diametern på eventuellt påvisad tumör
- om det finns misstanke om extraprostatisk växt eller inte
- om det finns misstanke om cancerinväxt i något intilliggande organ.

### 9.3.2 Transrektala prostatabiopsier

Vi rekommenderar följande rutiner i samband med prostatabiopsering.

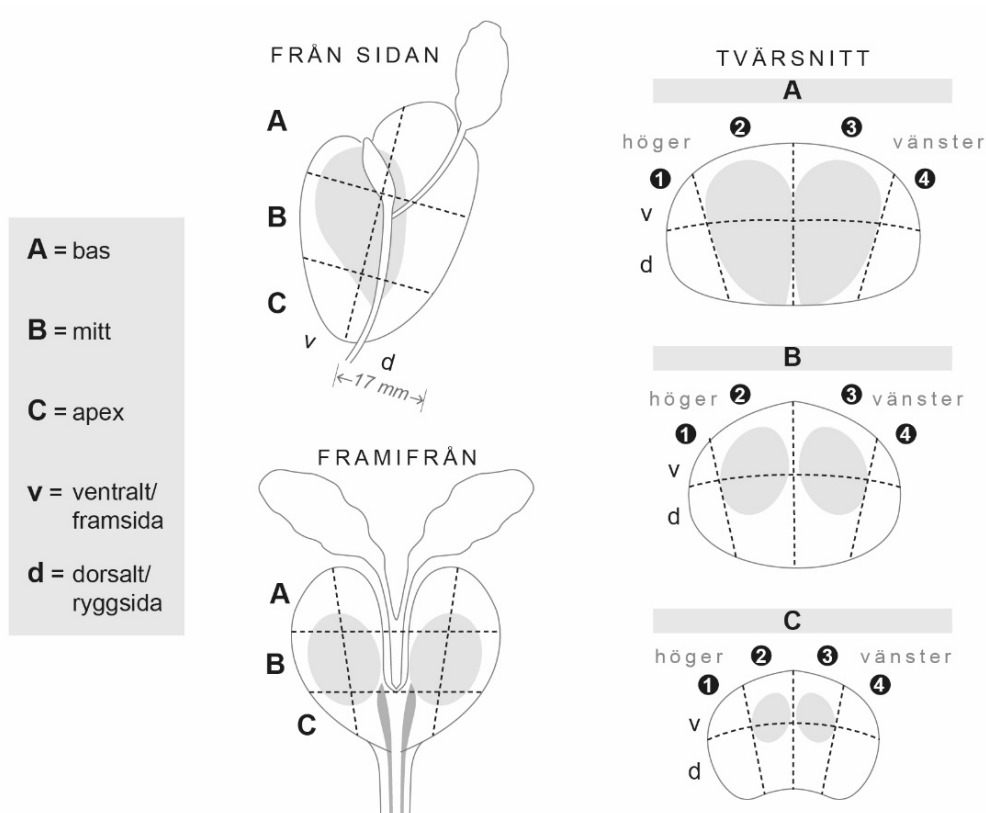
- Vid ett godartat palpationsfynd ska alltid två PSA-värden vara tagna innan man tar ställning till prostatabiopsering.
- Man bör avstå från prostatabiopsier och istället följa PSA hos män med mycket låg sannolikhet för en behandlingskrävande prostatacancer. Det gäller när palpationsfyndet är godartat, PSA-värdet är 3–20 µg/l, PSA densiteten är < 0,1 µg/l/cm<sup>3</sup> och f/tPSA > 0,20 om PSA-värdet inte har ökat påtagligt snabbt. Notera att samtliga parametrar ska vara uppfyllda.
- Det är rimligt att avstå från att biopsiera mycket åldrade och sjukliga män utan andra tecken till prostatacancer än PSA-värden över åtgärdsgränsen. Beslutet ska i så fall diskuteras med patienten och dokumenteras i journalen.

- Om indikationen för biopsi enbart utgörs av PSA-värden över åtgärdsgränsen, bör man vid påvisad bakteriuri behandla denna och ta ett nytt PSA-värde efter ett par månader.
- Övriga patienter med PSA-värden över åtgärdsgränsen bör rekommenderas prostatabiopsier.
- Före biopsi ska ett urinprov för nitrit-test tas om man inte har svar på en färsk urinodling.
- Antibiotikaproylax eller -behandling ska ges:  
Ciprofloxacin 750 mg ska ges som engångsdos 1–2 timmar före eller i anslutning till biopseringen. Det gäller dock inte om patienten har någon av följande riskfaktorer:
  - Positivt nitrit-test eller positiv urinodling
  - Tidigare febril infektion efter prostatabiopsi
  - Tidigare urinvägsinfektioner eller bakteriell prostatit
  - Diabetes
  - Immunsuppression
  - Blåskateter.
- Om patienten har någon riskfaktor bör antibiotika ges i 5-10 dagar. Val av antibiotika bör göras efter urinodling och resistensbestämning. Det är sällan motiverat att göra biopsier innan man har odlingssvar och resistensbestämning, man skall snarare överväga att inte biopsiera riskpatienter utan snarare kontrollera om PSA.
- Peroralt antikoagulans ska sättas ut före biopsin. Behovet av ersättning med lågmolekylärt heparin ska värderas, helst med behandlingsansvarig läkare.
- Behandling med ett enda trombocythämmande preparat är inget hinder för prostatabiopsier, men vid kombinationsbehandling (t.ex. acetylsalicylsyra och klopidogrel) är blödningsrisken för stor. Den behandlande läkaren ska i sådana fall kontaktas för att bedöma om och i så fall när något av preparaten kan sättas ut.
- Patienter med annan blödningsbenägenhet bör diskuteras med en koagulationsexpert.
- Lokalbedövning ska infiltreras mellan prostata och rektum före biopsering.

### 9.3.3 Biopsimall för transrektala biopsier

Mallen i [figur 5](#) bör användas för att ange lokalisering av prostatabiopsier och misstänkta tumörer vid MRT. Se även MR-mall [bilaga 9](#).

Figur 5: Mall för att ange lokalisering av biopsier och av misstänkta tumörer vid MRT. Vi rekommenderar att mallen används för dessa ändamål vid samtliga enheter i Sverige. Se MR-mall [bilaga 9](#).



### 9.3.4 Biopsistrategi

Hos patienter med mycket avancerad sjukdom är syftet med biopsin att enbart få en säker diagnos och gradering. Det gäller även när en kurativt syftande behandling inte kan bli aktuell av andra skäl. I dessa fall är enstaka, riktade biopsier tillräckliga. Om en kurativt syftande behandling kan bli aktuell rekommenderas nedanstående (⊕⊕). Parallell biopsikanal ("endfire probe") kan underlätta provtagningen från de apikala, ventrala delarna av stora prostatakörtlar.

Första *biopsiomgången* bör omfatta 10–12 biopsier från de laterala delarna av den perifera zonen från apex till basen ([figur 6](#)). Inför en kurativt syftande behandling är det viktigt att ha såväl en korrekt gradering som detaljerad kunskap om cancerutbredningen. Biopsierna ska läggas i separata burkar med notering om vilken del av prostatakörteln de tagits från, enligt sektorsystem i figur 5. Vid misstanke om extrakapsulär cancerväxt kan biopsier tas genom prostatakapseln med ett tuschmärke vid den kapselnära änden.

Patienter med en tidigare benign biopsiomgång:

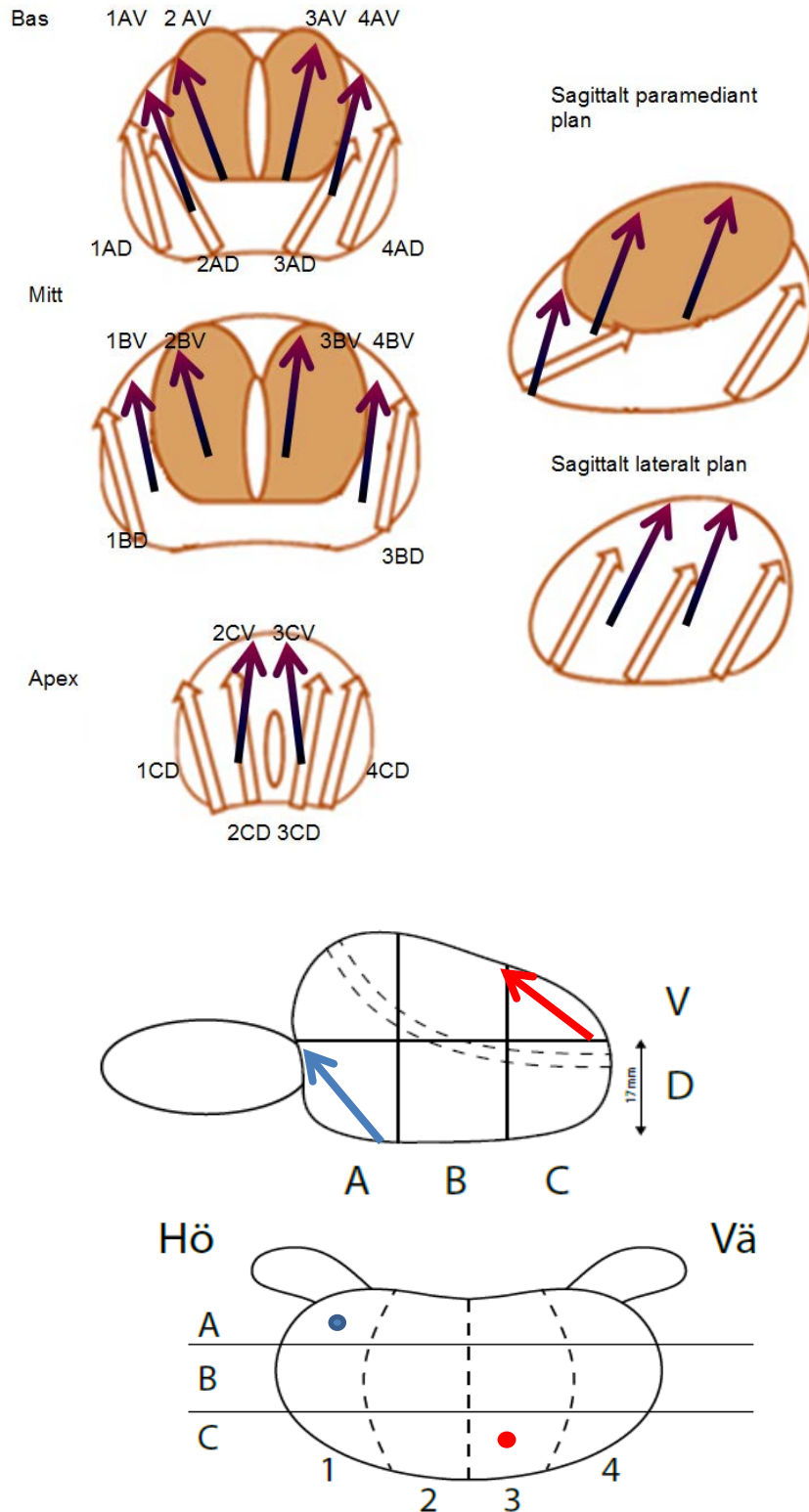
- mpMRT och nytt PSA-prov bör utföras efter 2-3 månader (så att blödningen efter biopsin hinner resorberas) bör utföras i följande fall:
  - PSA-densitet  $> 0,2 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$
  - Kvot f/tPSA  $< 0,1$  i frånvaro av inflammation
  - PSA-ökning  $> 2 \mu\text{g}/1$  under det senaste åretBiopsier riktas därefter mot misstänkta områden. Om PSA-värdet inte har minskat bör även systematiska biopsier tas.
- I övriga fall rekommenderas ett nytt PSA-test efter 3–6 månader. Om PSA-värdet ökar bör en mpMRT med riktade och systematiska biopsier utföras, alternativt minst 10 systematiska biopsier med provtagning även den ventrala delen av prostatan ([figur 6](#)). Upprepade biopsier i stora prostatakörtlar leder ofta till diagnos av en sannolikt kliniskt betydelselös lågriskcancer och är därmed till skada för patienten (56), vilket talar för mpMRT och mot ”blinda” biopsier vid betydande godartad prostataförstoring.
- Om PAD från första biopsiomgången anger misstanke om cancer bör nya biopsier riktas mot detta område, oberoende av ovanstående faktorer.

*Fynd av multifokal, höggradig PIN utan samtidig cancer hos patienter med lång förväntad kvarvarande livstid bör föranleda en systematisk ombiopsi eller mpMRT med riktade biopsier inom ett par år (56). Om det då fortfarande inte finns någon invasiv cancer bör patienten följas med årliga PSA-prov tills en kurativt syftande behandling inte längre skulle vara indicerad vid en eventuell cancerdiagnos.*

*Efter två biopsiomgångar med godartat resultat och stabilt PSA är risken för behandlingskrävande cancer i nivå med den hos män med PSA-värden under åtgärdsgränsen. Uppföljning av PSA-värdet bör ske årligen i primärvård under 3–5 år (se avsnitt 17.1 Uppföljning av patienter med förhöjt PSA). Vid remiss för uppföljning ska det tydligt anges hur länge patienten ska följas upp, med vilka intervall och vid vilken PSA-nivå i upprepade prov som en ny urologbedömning ska göras.*

*Patienter med stigande PSA efter två negativa biopsiomgångar bör handläggas av en urolog med särskild inriktning på prostatacancerdiagnostik. En mpMRT bör utföras och ventrala biopsier bör tas, om detta inte har gjorts tidigare. Vid stor prostatavolym och långsamt stigande PSA-värden kan man utnyttja 5-alfareduktashämmare i kombinerat terapeutiskt och diagnostiskt syfte (20, 57, 58). Om det aktuella PSA-värdet enbart orsakas av en godartad prostataförstoring ska PSA-nivån halveras inom ett år för att därefter vara stabil. I annat fall är risken stor för samtidig betydelsefull prostatacancer, och då behövs ytterligare diagnostiska åtgärder. En eventuell prostatacancer kan också lättare palperas och upptäckas med biopsier efter behandling med 5-alfareduktashämmare.*

Figur 6: Förslag till biopsiernas placering vid en första och andra biopsiomgång. Pilarna utan fyllning representerar den första biopsiomgången och de mörka pilarna den andra gången. Nålen måste då föras in en bit innan biopsierna tas, så att de når ventralt. Biopsierna är markerade enligt den nationella biopsimallens koordinater. Biopsi 1AD (blå) och 3 CV (röd) har markerats som exempel.



### 9.3.5 Perinealbiopsier

I en värld där det finns allt fler resistenta bakterier har ett alternativ till transrektala biopsier utvecklats, biopsier som tas via perineum med ultraljusproben i rektum. Infektionsfrekvensen efter transrektala biopsier ligger i Sverige på 6 procent och 1 procent av de som genomgår biopsi behöver sjukhusvård i efterförloppet (59). En systematisk review visade att risken att drabbas av sepsis efter perineala biopsier var mindre än 1 promille (60). Vid jämförelse mellan de båda teknikerna hittar man lika mycket cancer vid perineala biopsier (61). Nackdelarna med den perineala tekniken är att patienterna behöver sövas eller ges spinalanestesi, man behöver en speciell mall (template) för att styra biopsierna i olika delar av prostatan och denna teknik kräver större arbetsinsats i jämförelse med transrektala tekniken (60). Denna teknik kan vara ett alternativ till den transrektala om allt flera bakterier blir resistenta mot antibiotika i framtiden.

## 9.4 Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT)

### 9.4.1 MRT i diagnostiken av prostatacancer

För utredning av misstänkt prostatacancer med MRT krävs en ”multiparametrisk MRT” (mpMRT), vilket innebär en kombination av T2-viktade bilder i tre mot varandra rätvinkliga plan för anatomisk bedömning, diffusionsviktade (DWI) sekvenser med ADC-karta (apparent diffusion coefficient map) och ytterligare en funktionell metod, vanligen dynamisk kontrastförstärkning (DCE) ( $\oplus\oplus\oplus$ ) (62). En annan funktionell metod är MR-spektroskopi, som dock är mer resurskrävande och mindre använd.

Biopsier riktas mot områden med misstänkt cancer med vägledning av MR eller transrektalt ultraljud, i det senare fallet antingen med överlagring av MR-bilderna i ultraljudsvyn (”TRUS/MR-fusion”, ”fusionsbiopsier”) eller genom att man helt enkelt riktar biopsierna mot den del av prostatakörteln där MR har angett malignitetsmisstanke (”kognitiv fusion”).

### 9.4.2 Evidensläge

SBU publicerade år 2014 en systematisk litteraturgenomgång om värdet av mpMRT för prostatacancerdiagnostik. Deras slutsats blev ”Dagens kunskapsläge motiverar inte att mer avancerade metoder för bilddiagnostik används rutinmässigt i stället för ultraljudsledda vävnadsprov vid utredning av misstänkt prostatacancer.” SBU:s översikt omfattade emellertid endast studier publicerade före juni 2013 och endast 6 togs med. Sedan dess har ett stort antal studier publicerats om mpMRT för prostatacancerdiagnostik.



En systematisk översikt som omfattade 16 studier, publicerade till och med maj 2014, visade att mpMRT med riktade biopsier av misstänkta områden, i förhållande till systematiska, transrektala standardbiopsier

- detekterar mer potentiellt allvarlig prostatacancer
- detekterar mindre lågriskcancer
- leder till att färre män biopseras och att betydligt färre biopsikolvar tas (63).

Ytterligare studier som stärker denna slutsats har publicerats efter maj 2014, t ex: (56, 64-83), varav en randomiserad (66).

Höga negativa prediktiva värden har rapporterats för mpMRT med PI-RADS 1-2 (enligt bedömning av erfarna diagnostiker) att utesluta en betydande mellanrisk- eller högriskcancer (66-68, 72-75, 77, 84, 85). Det negativa prediktiva värdet är emellertid beroende av prevalensen i den undersökta populationen. Eftersom de flesta rapporterna har omfattat heterogena populationer är det svårt att ange ett negativt prediktivt värde för specifika, kliniskt relevanta grupper.

MRT har således en god förmåga till detektion av kliniskt signifikanta tumörer, medan lokal stadieindelning är betydligt svårare (86).

### 9.4.3 Indikationer

- *Inför ställningstagande till biopsi:* Vi ser inte något som principiellt talar emot att män med PSA över åtgärdsgränsen och palpationsfynd som vid benign prostataförstoring utreds med mpMRT före ställningstagande till biopsier, men vid de flesta enheter saknas resurser för detta. En stor, randomiserad studie har nyligen påbörjats i Göteborg för utvärdering mpMRT med riktade biopsier som alternativ till systematiska biopsier för män med PSA över åtgärdsgränsen.
- *Vid kvarstående cancermisstanke efter en omgång benigna systematiska biopsier (⊕⊕⊕) är mpMRT med riktade biopsier ett gott alternativ till systematiska prostatabiopsier, se 9.3.4. Man bör dock vänta minst 3 månader efter biopsin innan mpMRT utförs, så att blödningen efter biopsin hinner resorberas.*
- *Vid kvarstående cancermisstanke efter två omgångar benigna systematiska biopsier bör mpMRT utföras, om inte prostatakörteln är liten och i sin helhet väl kan kartläggas med biopsier eller om det finns någon kontraindikation för MRT (⊕⊕⊕, slutsatsen har styrkts ytterligare efter SoS NR 2014: Prio 8). Förutom att mpMRT kan upptäcka missade tumörer, framförallt i den främre delen av prostatakörteln, får man våga in att upprepade biopsier (som tidigare varit rutin) i stora prostatakörtlar ofta leder till diagnos av en sannolikt kliniskt betydelselös lågriskcancer och därmed är till skada för patienten (56).*
- *Vid stor prostatavolym (> 40-60 cm<sup>3</sup>) kan mpMRT vara att föredra framför systematiska, transrektala biopsier, eftersom transrektala biopsier ofta missar ventral cancer i stora körtlar (76). Sannolikheten är större att patienter med stora prostatakörtlar inte behöver biopsieras, eftersom PSA-nivån ofta kan förklaras av prostataförstoringen (56, 82) (⊕⊕⊕).*
- *Vid fynd av multifokal, höggradig PIN utan samtidig cancer hos patienter med lång förväntad kvarvarande livstid bör en systematisk ombiopsi eller mpMRT med riktade biopsier utföras inom ett par år.*
- *Rektumamputerade patienter med förhöjt PSA bör genomgå mpMRT innan transperineala biopsier tas med vägledning av MRT eller transkutant ultraljud (klinisk praxis).*
- *Inför definitivt beslut om aktiv monitorering kan mpMRT med efterföljande riktade biopsier utföras som alternativ till systematiska biopsier. Detta tillvägagångssätt har i ett flertal studier visat sig mer effektivt i att påvisa tumörer som är behandlingskrävande (31-33, 34-36). Fortsatt uppföljning med mpMRT bör dock endast ske inom ramen för FoU och SAMS studien kommer i en uppföljningsstudie inkludera mpMRT inför ombiopsi och som uppföljning var 24:e månad. Se kapitel 12.2.1 Aktiv monitorering.*

#### 9.4.4 Förberedelser inför mpMRT

Remissinformation till undersökande enhet

- PSA (f/tPSA om tillgängligt)
- Fynd vid rektalpalpation
- I förekommande fall biopsifynd:
  - Antal positiva biopsier av totalt antal biopsier
  - Lokalisation av positiva biopsier enligt nationella biopsimallen
  - Gleasongrad och -summa
  - Millimeter cancer
- Prostatavolym från ultraljudsundersökningen

Patientförberedelserna syftar till att optimera undersökningskvaliteten:

- Patienten bör före undersökningen tömma ändtarmen med ett mildt laxermedel några timmar före undersökningen. Detta för att avföring och gas i ändtarmen kan ge påtagliga artefakter som kan maskera tumörer i den närliggande perifera zonen.
- Tarmrelaxerande läkemedel (t.ex. glukagon eller butylskopolamin) kan ges i samband med undersökning, då tarmrörelser kan fortplanta sig ner till prostatan, vilket kan ge små rörelseartefakter och därmed försämrad upplösning hos en del patienter.
- Något som inte validerats men som kan övervägas är att i kallelsen till undersökningen be patienten att avhålla sig från sexuell aktivitet med utlösning 3 dagar före undersökningen, för att perifera zonen och vesikler ska vara väl fyllda, för att förbättra möjligheten att diagnostisera tumörer i perifera zonen och vesikelöverväxt.

#### 9.4.5 Utförande av mpMRT

För att få en god sensitivitet och specificitet krävs specifik kompetens, nära samarbete mellan erfarna röntgenläkare och urologer, samt standardiserade undersöknings- och svarsprotokoll (62, 68, 87).

Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT) av prostatakörteln bör kunna utföras vid den enhet som handlägger patienter med stigande PSA efter negativ biopsiomgång och patienter inom ramen för aktiv monitorering. Om mpMRT saknas bör man samarbeta med en näraliggande enhet dit patienterna kan remitteras för undersökning.

Den diagnostiserande enheten bör ha kompetens och utrustning för att genomföra och bedöma mpMRT enligt punkterna nedan.

MRT för prostatacancerdiagnostik bör

- utföras med magnetstyrka 3 Tesla eller 1,5 Tesla med 32 kanaler.
- utföras med ett standardiserat protokoll omfattande en kombination av T2-viktade bilder och någon av följande funktionella metoder: diffusionsviktade (DWI) sekvenser med ADC-karta, dynamiskt kontrastförstärkta (DCE) eller MR-spektroskopi.
- Rapporteras enligt sektorsystemet i [Figur 5](#) och [bilaga 9](#).
- rapporteras enligt PI-RADS eller motsvarande skala och enligt den nationella svenska anatomiska prostatamallen (se [bilaga 9](#)).
- utföras av ett fåtal röntgenläkare och urologer, som regelbundet träffas vid ronder där mpMRT-bilder demonstreras och histologiska fynd vid riktade biopsier och operationspreparat återkopplas.
- registreras för utvärdering i prospektiva protokoll, som vetenskapliga studier eller åtminstone för intern kvalitetskontroll. Detta bör innefatta tumörstorlek på MRT, högsta PI-RADS score i biopsierna korrelerat till tumörfynd och Gleasonsumma.

#### 9.4.6 PI-RADS

Bedömningen av tumörmisstanken med PI-RADS v2 kräver träning och uppföljning av utfallet från såväl riktade biopsier som histologi efter radikal prostatektomi för att bygga upp egna referenser. Studier av reproducerbarheten vid PI-RADS-bedömning enligt version 2 visar endast måttlig överensstämmelse både avseende tumörfynd för respektive PI-RADS score (88) och mellan olika bedömare, både vana och mindre vana (89, 90).

Vanligaste felkällorna vid negativt utfall efter riktade biopsier är felaktig PI-RADS-bedömning eller missad tumör vid biopsitagningen (91).

Förnyad riktad biopsi bör ske vid klara tumörfynd på MRT såsom PI-RADS score 4 och 5. Vid PI-RADS score 3 bör patienten följas upp inom ett år för förnyat ställningstagande.

PI-RADS 1 – Mycket låg (mycket osannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger)

PI-RADS 2 – Låg (osannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger)

PI-RADS 3 – Intermediär (osäkert om kliniskt signifikant tumör föreligger)

PI-RADS 4 – Hög (sannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger)

PI-RADS 5 – Mycket hög (mycket sannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger)

## 9.5 Diagnosbesked

### Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet ska kontaktsjuksköterskan närvara.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro (92, 93).

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen i enlighet med Patientlagen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer, tidsperspektiv och val av vårdgivare.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst.
- Erbjud kontakt med kurator.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälプ patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Efter diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

## 9.6 Omvårdnad och rehabilitering

### Rekommendationer

- Enligt Socialstyrelsen (SoS NR 2104: Prio 3) och de och regionala cancercentrumens riktlinjer ska alla cancerpatienter erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med diagnosen.
- Kontaktsjuksköterskan ska ge psykosocialt stöd och råd om symtomlindring (SoS NR 2104: Prio 4), parsamtal för de patienter som har en partner (SoS NR 2104: Prio 5) samt stöd, samtal och olika former av rådgivning vid sexuell dysfunktion (SoS NR 2104: Prio 6).

### 9.6.1 Kontaktsjuksköterska

Alla cancerpatienter ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska i samband med diagnos, (SoS NR 2014 PRIO 3), se kapitel 15.2

Kontaktsjuksköterska. Kontaktsjuksköterskans namn ska dokumenteras i patientens journal och registreras i kvalitetsregistret. Patient och närstående ska erbjudas stödsamtal av kontaktsjuksköterska vid normal krisreaktion och vid behov ska remiss till utökat psykosocialt stöd (t.ex. kurator) skrivas.

### 9.6.2 Min vårdplan

Kontaktsjuksköterskan ansvarar, tillsammans med behandlande läkare, för att patienten får en individuell skriftlig vårdplan samt muntlig information om hur kommande utredning går till, samt hur och när svar på utredningen kan ges. Min Vårdplan upprättas i samråd med patienten, se kapitel 15.3 Min vårdplan.

### 9.6.3 Information om prostatacancer till patienter

#### Rekommendation (klinisk praxis)

Patienter med prostatacancer ska erbjudas skriftlig och upprepad muntlig information om sjukdomen, behandling, biverkningar och rehabilitering, liksom råd om egenvård.

Patienter efterfrågar i ökande utsträckning information om sin sjukdom, och brist på information är en återkommande synpunkt från patienter och patientföreningar för prostatacancer. Patientens rättigheter till information, delaktighet och ny medicinsk bedömning har också stärkts genom den nya Patientlagen som trädde i kraft i januari 2015 (94) och genom handbok för vårdpersonal, Din skyldighet att informera (95), som reviderats 2015.

Det är alltså viktigt att patienterna får skriftlig information som komplement till den muntliga och att de får veta var de kan söka ytterligare information, till exempel via internet. Det finns olika former av patientutbildningar och rehabiliteringsprogram att erbjuda patienter och närstående. I NPCR:s

rapport 2014 redovisas att 77 procent av patienterna tyckte att läkaren förklarar risker och fördelar med behandlingen. Endast 5 procent upplevde att de fått lite eller ingen information. Det som patienterna oftast tyckte att de hade fått för lite information om var påverkan på sexlivet. Många av patienterna lever länge med sin sjukdom och sjukdomen kan gå från ett kurativt skede till ett palliativt, och därför behöver informationen upprepas och kompletteras under sjukdomens olika faser. Sjukvården kan också förmedla kontakt med patientföreningar som kan ge andras personliga upplevelser av sjukdomen och dess olika behandlingar (se särskilt avsnitt nedan).

Patienter som diagnostiseras med prostatacancer med mycket låg risk ska i samband med diagnosbeskedet få veta att det som har påvisats i biopsierna inte är farligt. Patienten ska få information om vad aktiv monitorering och kurativt syftande behandling innebär, men operation och strålbehandling ska i normalfallet inte diskuteras som alternativ till aktiv monitorering. Däremot bör risken för en mer allvarlig cancer värderas och diskuteras.

Exempel på skriftlig information:

- I detta vårdprogram finns patientinformation om egenvård ([bilaga 4](#)), om sexuella problem efter en kurativt syftande behandling ([bilaga 5](#)) och om tidigt upptäckt prostatacancer ([bilaga 3](#)). Den senare ska lämnas till alla patienter som kan komma att få en kurativt syftande behandling.
- Cancerfondens broschyr om prostatacancer kan rekommenderas för samtliga patienter med nydiagnostiserad sjukdom, men den passar även när sjukdomen fortskrider till ett mer avancerat stadium. Cancerfonden har även skrifter om strålbehandling, PSA-test, sex och cancer samt ett antal skrifter med annan information för cancerpatienter och deras närstående.
- Att få ett cancerbesked, oavsett hur det kommer att gå, innebär att tillvaron förändras både för den som är sjuk och för de närstående. På sjukvårdsupplysningen 1177 kan man läsa om hur man kan hantera de reaktioner och frågor som kan uppstå efter ett cancerbesked.
- Den ökande internetanvändningen innebär att sjukvårdens roll som informatör har förändrats när det gäller cancerpatienter. Det är viktigt att man vet vilken typ av information som patienterna efterfrågar. Här är några exempel på bred information om prostatacancer:
  - [www.1177.se](http://www.1177.se) (Sveriges landsting och regioner)
  - [www.cancerfonden.se](http://www.cancerfonden.se) (Cancerfonden, flera länkar av intresse)
  - [www.prostatacancerforbundet.se](http://www.prostatacancerforbundet.se) (riksorganisationen för patientföreningarna, se kap 9.7 Patientföreningar).

#### 9.6.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancer vården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patient och närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Det innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och/eller skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att

mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten, se kapitel 15.4 Aktiva överlämningar.

### 9.6.5 Krisreaktioner

Normala krisreaktioner ska kunna handläggas av den behandlande läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Vid en mer komplicerad krisreaktion, till exempel med svår eller långvarig ångest, ska enheten kunna hänvisa till en resursperson med särskild kompetens för att handlägga sådana, t.ex. en kurator, psykolog eller psykiater. En krisreaktion kan mildras med tydlig och återkommande information. Det är viktigt att lämna information om hur patienten och de närstående kan nå kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren för att få stöd och ställa ytterligare frågor.

För allmänna råd kring psykosocialt omhändertagande hänvisas till det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, se kapitel 21 Förslag på fördjupning.

### 9.6.6 Sociala och ekonomiska problem

Vid problem av ekonomisk, juridisk eller social natur ska enheten kunna hänvisa till en kurator.

## 9.7 Patientföreningar

### **Rekommendation (klinisk praxis):**

Patienter med prostatacancer ska få information om att det finns patientföreningar och hur de kan komma i kontakt med dem.

Patientinflytandet inom hälso- och sjukvården ökar. Det finns för närvarande 26 patientföreningar för prostatacancer i Sverige och en paraplyorganisation: Prostatacancerförbundet. Information om förbundet och de olika föreningarnas kontaktpersoner finns på internet: [www.prostatacancerforbundet.se](http://www.prostatacancerforbundet.se).

Föreningarnas medlemmar ger hjälp och stöd genom att lyssna och dela med sig av sina erfarenheter och kan hjälpa till med att söka fakta om sjukdomen. Inte minst närstående till män med prostatacancer kan få värdefullt stöd av patientföreningarna.

Information om föreningarna bör ges såväl vid diagnoskedet som senare under behandlingstiden. Skriftlig information bör finnas på mottagningar och vårdavdelningar. Det kan vara lämpligt att vårdenheten utser en kontaktperson som skaffar sig fördjupad kunskap om föreningarnas verksamhet och utgör en länk till den lokala föreningen.



## 10. KATEGORISERING AV TUMÖREN

### 10.1 Histopatologi

#### Rekommendationer (klinisk praxis)

- Histopatologisk bedömning av obehandlad primärtumör ska göras enligt Gleasonsystemet, ISUP 2014.
- Gleasonsystemet ska inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling.
- Preparat bör hanteras och utlåtanden utformas enligt rekommendationerna från KVASt (bilaga 1).

Beskrivningen av den histopatologiska klassificeringen av prostatacancer baseras på de inledande avsnitten av ett dokument skrivet 2016 av Kvalitets- och standardiseringskommittén för urologisk patologi (URO-KVASt). Resterande delar av URO-KVASt:s dokument, med rutiner för provtagning och analyser, finns som bilaga 1.

#### 10.1.1 Inledning

Prostatakörteln är uppbyggd av körtelkonglomerat som är omgivna av en riklig mängd bindväv och glatt muskulatur. Organet omger urinrörets övre del och det genomlöps av ductus ejaculatorius. Körtelvävnadens tre zoner har skilda histologiska och biologiska kännetecken:

- Perifera zonen (PZ) utgör omkring 70 procent av vävnaden och är utgångspunkt för flertalet cancrar.
- Transitionszonen (TZ) utgör 5–10 procent av vävnaden i icke förstörd prostata och är den vanligaste utgångspunkten för en godartad förstoring. Maligna tumörer förekommer dock också.
- Centrala zonen (CZ) utgör omkring 25 procent av vävnaden och är sällan utgångspunkt för vare sig förstoring, inflammation eller cancer.

Morfologiskt diagnostiseras prostatacancer antingen incidentellt på TURP-material, transvesikala prostataadenomresektioner eller andra operationspreparat från bäckenregionen, eller som ett led i utredningen av misstänkt prostatacancer på TURP-material, mellannålsbiopsier (MNB) eller alltmer sällan finnålspunktioner (FNP). Preparat från radikala prostatektomier (RP) bedöms för Gleasongradering, TNM-klassifikation, cancer i resektionsranden, extraprostatisk extension och överväxt på intilliggande organ.

Den helt dominerande typen av cancer i prostata är vanligt acinärt adenokarcinom. Mindre än 5 procent representeras av adenokarcinom-varianter såsom duktal, mucinös och skumcellig cancer, samt sällsynta former såsom småcellig neuroendokrin cancer, karcinosarkom och sarkom. Den morfologiska bedömningen i denna framställning gäller acinärt adenokarcinom.

### 10.1.2 Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier

Rapportering av cancer ska ske med angivande av tumörutbredning och tumörgrad i varje separat insänd biopsifraktion (96) enligt sektorsystemet i figur 5. Svaret ska innehålla uppgifter om antalet biopsier med cancer (positiva biopsifraktioner) och den linjära tumörutbredningen i mm eller procent av biopsilängd (96). Det vanligaste utbredningsmättet i Europa är att ange mm cancer och detta är rekommendationen i Sverige. Fördelen med mm cancer jämfört med procentuella utbredningen är att längden i mm kan summeras för hela fallet och därigenom ge en bild av totalmängden cancer. Man eliminerar även risken att ett litet tumörområde i ett kort biopsifragment kommer att överskatta totala tumörvolymen.

Antal biopsier med cancer (positiva biopsifraktioner) och den sammanlagda tumörutbredningen i mm ska anges i diagnosraden.

I förekommande fall ska extraprostatisk växt (infiltration i fett), vesikelinvasion och lymfovaskulär invasion i biopsier anges.

### 10.1.3 Rapportering av cancer i prostatektomipreparat

Tumörutbredningen i prostata ska beskrivas så att zonal lokalisering och lateralitet av de dominerande tumörhärdarna anges. Storleksmått på största tumörfokuset ska anges: de två största diametrarna i skivan med störst tumörutbredning samt antal skivor där den tumören förekommer. Tumörgrad anges separat för de dominerande tumörhärdarna medan mindre tumörhärdar endast behöver nämnas översiktligt.

Extraprostatisk växt och positiva resektionsränder ska rapporteras med angivande av lokalisering. (97). Utbredningen av positiv resektionsrand ska rapporteras i mm. Förekomst av mikroskopisk blåshalsinvasion och invasion av vesicula seminalis ska rapporteras.

### 10.1.4 Immunhistokemi

När prostatabiopsier visar svårvärderad körteltypi och morfologin inte räcker för att avgöra om biopsin innehåller cancer eller inte, kan immunhistokemiska färgningar ofta vara till hjälp. De viktigaste biomarkörerna för denna frågeställning är basalcellsmarkörer, som högmolekylärt keratin, cytokeratin 5 och p63. Dessa tre markörer anses likvärdiga i de flesta situationer. De utfaller positivt i benigna körtlar och negativt i cancer. Negativt färgningsutfall i enstaka körtlar ska inte övertolkas, eftersom detta är vanligt även i benign vävnad. Det finns även markörer som är positiva i cancer. Den vanligaste är Alfa-methylacyl-CoA-racemase (AMACR, antikropp p504S). Resultatet av infärgning med AMACR bör tolkas med försiktighet, eftersom både falskt positiva och falskt negativa utfall är vanliga.

Oavsett val av antikroppar är det av yttersta vikt att färgningarna korreleras till traditionell morfologi i hematoxylin-eosinfärgade snitt. Immunhistokemi ska bara vara ett stöd i diagnostiken och kan inte ersätta morfologisk bedömning. Övertolkning av immunhistokemiska färgningar kan leda till överdiagnostik av cancer. Vi rekommenderar därför inte att samtliga biopsier rutinmässigt färgas immunhistokemiskt (98).

### 10.1.5 Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN)

Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) utgörs av atypiska och dysplastiska epitelceller i normalstora körtelstrukturer med bibehållna basalceller. PIN indelas i låg- och hög-gradig PIN. Höggradig PIN betraktas som en prekursor till invasiv prostatacancer (99). Endast höggradig PIN har klinisk relevans (99) och det är bara den som ska nämnas i utlåtandet. Höggradig PIN ska anmälas till cancerregistret. Patienter med enbart PIN räknas inte in i statistiken över diagnostiserad prostatacancer.

Tidigare, när man rutinmässigt endast tog sex prostatabiopsier, ansågs PIN utan samtidig cancer motivera en snar ombiopsi, eftersom man då påvisade invasiv cancer hos uppemot hälften av patienterna (99). I nyare studier, med mer omfattande primär biopsiering, har PIN dock inte varit associerad med någon påtagligt ökad risk för samtidig cancer (100). Sannolikheten för att påvisa cancer ökar med tiden (99). I en stor, prospektiv studie med årliga biopsier påvisades invasiv cancer inom 3 år hos hälften av männen med isolerad, höggradig PIN (101). Handläggningen av PIN utan samtidig cancer beskrivs i avsnitt 9.3.4 Biopsistrategi.

### 10.1.6 Gleasongradering

Gleasonsystemet för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer konstruerades 1966. När det gäller graderingssystem är Gleasonsystemet i dag helt dominerande i hela världen. Enligt ENUP-enkäten 2007 (The European Network of Uro-pathology) använder sig 99,5 procent av alla europeiska uropatologer av Gleasongradering (102). Denna gradering identifierar olika grundmönster (Gleasongrader, GG) som framgår av bilderna nedan. Gleasonsystemet ska inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling.

I den ursprungliga klassifikationen adderades de två mest utbredda mönstren till en Gleasonsumma (GS, Gleason score), exempelvis  $3 + 4 = 7$ . Sedan 2005 ska Gleasonsumman i mellannålsbiopsier bildas av den mest utbredda och det högsta återstående graden. Den högsta Gleasongraden skall således alltid ingå i Gleasonsumman oavsett mängd.

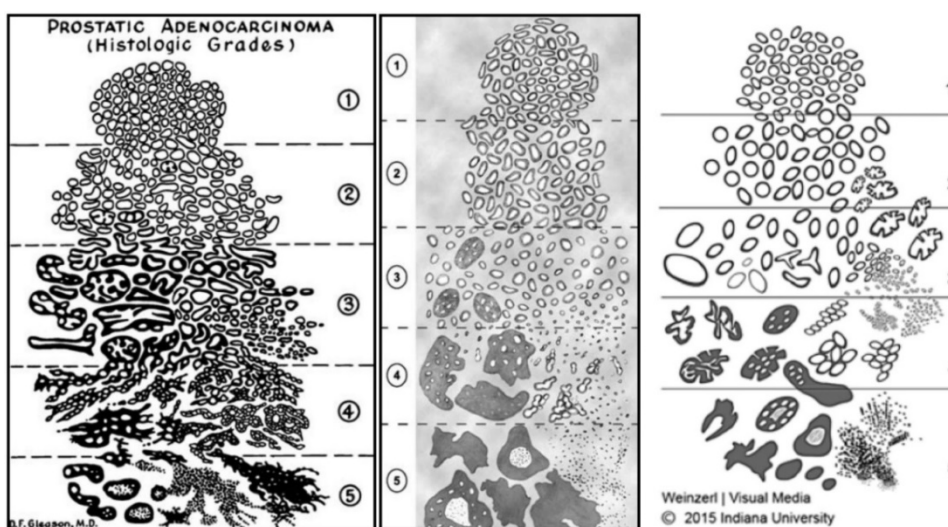
Smärre omarbetningar genomfördes 1967 och 1977. Den första större modifikationen kom efter en konsensuskonferens inom International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 i San Antonio (103). Användningen av Gleasongrad 1 och 2 begränsades då och definitionen av Gleasongrad 3 och 4 modifierades. Därutöver bestämdes att även mycket små områden av höggradig cancer (grad 4 och 5) i MNB-material ska inkluderas som sekundärgrad i Gleasonsumman. Detta innebär att femprocentsregeln, som används för preparat från radikal prostatektomi, inte längre är giltig i MNB-material. Även TURP och adenomenukleationer omfattas av förändringen.

Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 ses oftast i TURP-material och noteras ytterst sällan i den perifera zonen, d.v.s. MNB-material. Rekommendationen är att Gleasonsummorna  $1 + 1 = 2$ ,  $1 + 2 = 3$  och  $2 + 1 = 3$  inte ska användas i något sammanhang. Gleasonsumman  $2 + 2 = 4$  bör undvikas i MNB-material, eftersom man lätt kan missbedöma små nästen av

grad 3 som grad 2. Dessutom kräver gradering till 1 och 2 att man kan se tumörens periferi så att man kan värdera hur välvgränsad den är.

Vid en expertkonferens organiserad av ISUP i Chicago 2014 gjordes ytterligare modifieringar av Gleasongraderingen (104). Samtliga kribriforma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster räknas nu till Gleason grad 4. Mucinös cancer graderas efter underliggande körtelarkitektur och rent intraduktal cancer skall inte graderas alls. Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompleta eller fuserade är otillräckligt för grad 4. Vidare föreslogs en gruppering av Gleasonsummorna enligt en 5-gradig skala, den s.k. ISUP-graderingen (se nedan).

Figur 7: Till vänster ses Gleasons originalteckning från 1966, i mitten illustreras den modifiering som genomfördes 2005, till höger de förändringar som gjordes i samband med konsensuskonferensen ISUP 2014.



Prostatacancer är både multifokal och heterogen till sin natur och ett tredje Gleasonmönster ses inte sällan i prostatektomi-preparat. Inkluderandet av ett eventuellt tredje mönster av högre grad (grad 4 eller 5), s.k. tertiär grad, har visat sig ha en avgörande betydelse för prognosen. Denna tertiära grad ska anges som en kommentar till Gleasonsumman i preparat från radikala prostatektomier. Vad gäller MNB används inte tertiär gradering utan här adderas den primära (vanligaste) och den värsta graden, även om den sistnämnda är ett mycket litet fokus (se nedan).

En studie har påvisat en betydande variation av hur europeiska patologer Gleasongraderar samma MNB-preparat (105). Detta talar för att det är värdefullt att preparaten eftergranskas och demonstreras inför behandlingsbeslutet, till exempel inför aktiv monitorering hos män med lång förväntad kvarvarande livstid.

#### 10.1.6.1 Mellannålsbiopsier, TURP och adenomenukleationer:

Gleasonsumma = den dominerande (vanligast förekommande) graden + den högsta graden (om denna är högre än den dominerande) eller den näst vanligaste graden (om det inte finns cancer med högre grad än den dominerande). Om sekundärgraden är lägre än primärgraden, ska den inte

räknas med i summan om den utgör mindre än 5 procent av den totala mängden cancer. För mellannålsbiopsier och TURP avser Gleasonsumman en sammanlagd värdering av all den cancer som har påvisats i de olika biopsikolvarna/vävnadsbitarna (global Gleasonsumma). Dessutom bör Gleasonsumman anges för varje enskild biopsikolv.

Exempel 1: 55 % GG3 + 40 % GG4 + 4 % GG5, = GS 3 + 5 = 8 (enligt tidigare klassifikation 3 + 4 = 7)

Exempel 2: Helt dominerande GG3 och 4 % GG4 = GS 3 + 4 = 7 (enligt tidigare klassifikation 3 + 3 = 6)

Exempel 3: Helt dominerande GG4 och 4 % GG3 = GS 4 + 4 = 8

#### 10.1.6.2 Radikal prostatektomi:

Gleasonsumma = mest utbredda graden (primära) + näst mest utbredda graden (sekundära). Observera att femprocentsregeln gäller för prostatektomier: eventuellt fokus av en tredje grad (tertiär grad) nämns separat i utlåtandet om denna är högre än de primära och sekundära (vanligen grad 4 eller 5).

Exempel: 50 % grad 3 + 35 % grad 4 + 15 % grad 5 i RP blir Gleasonsumma 3 + 4 = 7 med tillägg av tertiär grad 5. Motsvarande i MNB blir 3 + 5 = 8.

#### 10.1.6.3 Några kännetecken för de olika Gleasongraderna

Grad 1:

I ursprungliga beskrivningen var Gleasongrad 1 en nodulär tumör med runda, tätt packade och likstora körtlar, men Gleasongrad 1 tillämpas inte längre.

Grad 2:

- Något mindre välvgränsad men alltså kompakt cancerhärd
- Viss körtelavskiljning vid tumörkanterna
- Runda till ovala körtlar som uppträder separat men med större storleksvariation än grad 1
- Stromatjockleken inte över en körteldiameter
- Bör undvikas på MNB

Grad 3:

- Större körtelvariation än i grad 1 och 2
- Infiltrativt och dissekerande växtsätt mellan icke-neoplastiska körtlar
- Typiskt med mikrokörtlar

Grad 4:

- Fusionsmönster eller kribriformt mönster
- Partiell förlust av luminal differentiering
- Dåligt definierade körtlar med inkomplett lumenbildning
- Glomeruloida körtlar

Grad 5:

- Så gott som komplett förlust av körteldifferentiering
- Solida kolvar eller större tumörsjok
- Dissocierade cancerceller (unicellulär spridning)
- Ibland nekros av komedontyp

### 10.1.7 ISUP-gradering

Ett flertal försök har gjorts att stratifiera Gleasonsummorna i prognostiskt relevanta grupper. Vid ISUP-konferensen 2014 beslutades att rekommendera följande gruppering, de sk ISUP-graderna (104). Denna gradering har i valideringsstudier visat sig prediktera prognos efter prostatektomi (106), strålbehandling (107) och aktiv monitorering (108). ISUP-graderingen innehåller inte ny information jämfört med Gleasongraderingen. Den kan dock ha ett visst informationsvärde vid kontakt med patient eftersom det blir lättare att förstå att prognosen är god vid ISUP-grad 1 än när man anger graden till Gleasonsumma 6. Viss oenighet råder beträffande nomenklaturen och alternativa benämningar är gradgrupper eller Gleasongradgrupper. Med termen ISUP-grad avses sammantaget grupperingen av Gleasonsummor och den justering av morfologiska tolkningen som gjordes vid ISUP-konferensen 2014.

Rekommendationen är att under överskådlig tid rapportera både Gleasonsumman och ISUP-graden (109).

ISUP-grad	Gleasonsumma
1	$\leq 6$
2	$3+4 = 7$
3	$4+3 = 7$
4	8
5	9-10

Gleasonsummorna  $3+5 = 8$  och  $5+3 = 8$  räknas för närvarande som ISUP-grad 4 men det är kontroversiellt hur dessa bäst bör klassificeras och det kan komma att ändras. Det finns data som talar för att åtminstone Gleasonsumma  $5+3 = 8$  snarare bör grupperas med ISUP-grad 5.

### 10.1.8 Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier

Det har föreslagits att procentuella andelen av tumören som är Gleason grad 4 (% grad 4) ska rapporteras för både mellannålsbiopsier och prostatektomipreparat med cancer ISUP-grad 2-3 (Gleasonsumma 7) (109). Syftet är att bättre kunna stratifiera handläggningen av den heterogena gruppen av tumörer med Gleasonsumman 7. Exempelvis kan fall med låg procent grad 4 möjligen bli föremål för aktiv monitorering.

Det är oklart hur detaljerad graddata bör rapporteras i mellannålsbiopsier med cancer i multipla fraktioner. I Europa är den vanligaste metoden att ange

Gleasonsummorna i varje biopsifraktion och dessutom en sammanfattande Gleasonsumma (sk global Gleasonsumma) under PAD, baserat på all cancer i biopsiserien. Det kan räcka med att översätta den globala Gleasonsumman i PAD-raden till en ISUP-grad och därtill eventuellt ange motsvarande procent grad 4.

### **10.1.9 Sällsynta former av prostatacancer**

Mer än 99 procent av alla maligna tumörer i prostatakörteln utgörs av adenokarcinom, men andra former förekommer (110). Handläggningen av sällsynta varianter av prostatacancer bör diskuteras på MDK.

#### *10.1.9.1 Neuroendokrin differentiering*

Neuroendokrin differentiering kan ibland diagnostiseras med immunhistokemi i lågt differentierade primärtumörer eller metastaser (110, 111), eller med skelettskintigram för somatostatinreceptorer (OctreoScan). Vid neuroendokrin differentiering kan kromogranin A vara förhöjt i serum, vilket kan användas för att ställa diagnos och för att följa behandlingseffekten (112, 113). En utredning för neuroendokrin differentiering ska övervägas vid progress av prostatacancer med Gleasonsumma 9–10 (112, 113). Behandling med somatostatinanalog har prövats (112) (⊕).

#### *10.1.9.2 Småcellig prostatacancer*

Småcellig prostatacancer utan neuroendokrin differentiering är mycket sällsynt (114, 115) och utgör prostatacancer som morfologiskt är småcellig men neuroendokrina markörer är negativa. Den producerar inte PSA och påverkas inte av hormonell behandling (115). Oftast diagnostiseras den i metastaserat skede. Prognosen är mycket dålig (116). Man kan överväga att behandla med regimer för småcellig lungcancer (116) (⊕).

#### *10.1.9.3 Sarkom*

Sarkom i prostatakörteln är mycket sällsynt, men diagnostiseras ibland hos unga vuxna och barn. Handläggningen bör ske i samarbete med sarkomexperter.

## 10.2 Stadieindelning

### Rekommendationer

- Nydiagnostiserad prostatacancer ska klassificeras enligt TNM-systemet (klinisk praxis).
- Inför en kurativt syftande behandling är metastasutredning vid låg- eller mellanriskcancer inte indicerad i frånvaro av skelettsymtom (SoS NR 2014: Icke-göra), förutom vid mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 (se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser) och vid anmärkningsvärt lågt PSA-värde i förhållande till lokal cancerutbredning (⊕⊕⊕).
- Högriskcancer och mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 (se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser) bör metastasutredas med något av följande alternativ (bäckenet avser regionala lymfkörtlar) om kurativt syftande behandling skulle kunna vara aktuell (⊕⊕):
  - MRT av bäckenet och det centrala skelettet
  - PET/DT (kolin eller acetat) av bäckenet och det centrala skelettet
  - MRT eller DT av bäckenet och skelettskintigrafi (helst med SPECT) eller fluorid-PET/DT av det centrala skelettet.
- Om kurativt syftande behandling inte är aktuell bör en skelettskintigrafi utföras vid hög risk för skelettmetastaser om resultatet påverkar behandlingen (klinisk praxis).
- Utvidgad iliakal lymfkörtelutrymning bör utföras inom ramen för forskningsprojekt i samband med radikal prostatektomi vid högriskcancer och vid mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 (Se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser) (SoS NR 2014: FoU Enbart utrymning av fossa obturatoria ska inte utföras (SoS NR 2014: Icke-göra).
- Lymfkörtelutrymning bör inte utföras inför strålbehandling, i samband med radikal prostatektomi för lågriskcancer eller begränsad mellanriskcancer (SoS NR 2014: Icke-göra).
- Behandlingsstrategin vid högriskcancer bör diskuteras på en multidisciplinär konferens (SoS NR 2014: Prio 3).



### 10.2.1 TNM-klassifikation enligt UICC 2009 med tillägg 2012

T-stadium	
T0	Ingen primärtumör är påvisad
Tx	Primärtumörens utbredning är inte bedömd
T1	Cancer som inte är palpabel eller påvisbar med ultraljud eller annan radiologisk metodik
T1a	Cancer i < 5 % av det undersökta vävnadsmaterialet vid TURP
T1b	Cancer i > 5 % av det undersökta vävnadsmaterialet vid TURP
T1c	Cancer identifierad vid nålbiopsi p.g.a. förhöjt PSA)
T2	Palpabel eller synlig tumör begränsad inom prostatakörteln
T2a	Tumören engagerar hälften eller mindre av en lob
T2b	Tumören engagerar mer än hälften av en lob, inte båda loberna
T2c	Tumören engagerar båda loberna
T3	Tumören når utanför prostatakapseln
T3a	Tumören invaderar bindväven utanför prostatakörteln
T3b	Tumören invaderar ena eller båda sädesblåsorna
T4	Tumören växer in i närliggande strukturer, andra än sädesblåsorna: blåshals, externa sfinktern, rektum eller bäckenvägg
N-stadium	
N0	Ingen regional lymfkörtelmetastasering är påvisad
Nx	Regional lymfkörtelmetastasering har inte utvärderats
N1	Regional lymfkörtelmetastasering är påvisad
M-stadium	
M0	Ingen fjärrmetastasering är påvisad
M1	Fjärrmetastasering är påvisad
M1a	Icke-regional lymfkörtelmetastasering är påvisad
M1b	Skelettmastasering är påvisad
M1c	Metastasering till andra organ är påvisad

### 10.2.2 Lokalt stadium (T)

Lokalt stadium (T) bedöms med rektalpalpation och transrektalt ultraljud. MRT kan övervägas vid högriskcancer inför en kurativt syftande behandling.

### 10.2.3 Regionala lymfkörtlar (N)

*Bilddiagnostik:* En bilddiagnostisk utredning av lymfkörtelmetastasering vid prostatacancer är av värde främst för att identifiera patienter med så utbredd metastasering att en kurativt syftande behandling inte bedöms vara aktuell. Sådan kan påvisas hos upp till 20 procent vid högriskcancer (117-119). Det är oklart hur en begränsad, iliakal lymfkörtelmetastasering ska påverka behandlingen.

PET/DT med kolin eller acetat har högre sensitivitet och specificitet än DT och MRT för lymfkörteldiagnostik (119); DT och ”slät” MRT är likvärdiga (120, 121). Diffusionsviktad MRT (DWI) kan öka sensitiviteten vid utvärdering av lymfkörtelmetastasering (122, 123).

SBU publicerade 2014 rapporten ”Bilddiagnostik vid stadiindelning av prostatacancer” där slutsatsen var att det saknas vetenskapligt underlag för nyttan av de diagnostiska metoderna och att de inte bör användas rutinmässigt utan vetenskaplig utvärdering. Samtidigt slår emellertid SBU fast att stadiindelning är viktig vid val av behandlingsstrategi. Eftersom det inte är realistiskt att all metastasutredning vid prostatacancer sker inom ramen för forskningsprojekt, har vi valt att rekommendera utredning vid högriskcancer utan att ange vilken av standardmetoderna som ska väljas.

*Kirurgisk lymfkörtelutrymning* av enbart fossa obturatoria har låg sensitivitet (SoS NR 2014: Icke-göra). Om en lymfkörtelutrymning utförs bör den därför även omfatta vävnad kring vasa iliaca interna och externa upp till uretärens passage över arteria iliaca communis (SoS NR 2014: FoU). För att minska komplikationsrisken bör utrymningen utföras av en van operatör (⊕⊕), helst laparoskopiskt (⊕⊕⊕). Preparatet bör skickas fraktionerat till PAD, eftersom metastaslokaliseringen kan påverka dosplaneringen för en eventuell strålbehandling (⊕). Det är osäkert om utrymningen i sig kan ha en terapeutisk effekt. Komplikationsrisken vid en iliakal lymfkörtelutrymning är inte obetydlig (123) och det finns bara måttlig evidens för nyttan; därför bör patienterna inkluderas i forskningsprojekt, till exempel SPCG-15. Värdet av portvaktkörtelanalys (”sentinel node”) är otillräckligt undersökt (SoS NR 2014: FoU).

### 10.2.4 Fjärrmetastasering (M)

Skelettet är den helt dominerande lokalen för fjärrmetastaser vid prostatacancer. Därför begränsas den primära utredningen dit, om inte symtomen talar för metastasering till andra organ.

*Skelettskintigrafi* är standardmetoden för att utreda skelettmetastasering vid prostatacancer (SoS NR 2014: Prio 3). SPECT-DT minskar den diagnostiska osäkerheten hos en stor andel av patienterna och bör utföras i direkt anslutning till skelettskintigrammet vid oklara isotopupptag (124). Vid oklart skintigrafifynd bör MRT (klinisk praxis) eller PET/DT (SoS NR 2014: Prio 5) utföras, om det är angeläget att påvisa eller utesluta metastasering.

*Magnetresonanstomografi* (MRT) är ett alternativ till skelettskintigram för att utreda skelettmetastaser (SoS NR 2014 Prio 7). Sensitiviteten för MRT är högre än för skelettskintigrafi, DT och kolin-PET/DT (120, 125, 126). MRT av enbart kotpelare, bäcken och lårben ger tillfredställande sensitivitet (120, 127). Det finns protokoll för att utreda T, N & M samtidigt med MRT (127). MRT är värdefull vid utredning av skelettmärta och neurologiska symtom.

*Datortomografi* (DT) har otillräckligt vetenskapligt underlag för att som enda undersökningsmetod utreda skelettmetastaser (128). DT bör utföras vid utbredd metastasering i rörben för att bidra till bedömningen av frakturrisken (klinisk praxis). DT är också indicerad när man misstänker uretärobstruktion och vid symtom som kan bero på lymfkörtelmetastaser (klinisk praxis).

*Positronemissionstomografi* (PET/DT) med fluorid är den känsligaste metoden för att påvisa skelettmetastaser (118, 129), men även PET/DT med kolin är känsligare än skintigrafi (125). PET/DT är ett alternativ till MRT för att bedöma skelettet inför en kurativt syftande behandling vid oklart fynd på skintigrafi (SoS NR 2014: Prio 5).

*Skelettröntgen* har låg sensitivitet för skelettmetastaser, men kan i vissa fall komplettera MRT vid oklara förändringar på skelettskintigrafi. ”Slätröntgen” av skelettet är ofta värdefull när man tar ställning till och planerar en palliativ strålbehandling.

### **10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser**

Obehandlad prostatacancer utan fjärrmetastaser delas in i olika riskgrupper som baseras på T- och N-kategori, Gleasonsumma och PSA-värde. Indelningen i dessa riskgrupper ligger till grund för behandlingsrekommendationerna i kapitel 12 Primär behandling samt avsnitt 12.5.1 Primär hormonell behandling i frånvaro av påvisade metastaser och 12.5.2 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0).

Socialstyrelsen har i de nationella riktlinjerna använt en modifierad variant av D’Amicos klassificering för lokaliserad prostatacancer med indelning i lågrisk-mellanrisk- och högriskcancer (130): även T3 och N1 inkluderas i högriskgruppen och undergruppen prostatacancer med mycket låg risk har lagts till. Definitionen av prostatacancer med mycket låg risk utökades 2014 av NPCR, på basen av en svensk registerstudie (131): kriteriet PSA-densitet under  $0,15 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$  lades till, den maximala totala längden av cancer i biopsierna utökades från 4 till 8 mm och det maximala antalet biopsikolvar med cancer från 2 till 4 av 8-10 systematiskt spridda kolvar. Efter dessa modifieringar omfattar gruppen med mycket låg risk färre patienter än tidigare.

Utbredningen av Gleasongrad 4 i biopsierna har stor betydelse för prognosen (132, 133). Det är till exempel värre att ha tio biopsier helt utfyllda av Gleasonsumma  $3 + 4 = 7$  än att ha en enda biopsi med 1 mm Gleasonsumma  $4 + 4 = 8$ . Utbredningen av Gleasongrad 4 bör därför också vägas in vid val av utredning och behandling. Vårdprogramsgruppens bedömning är att utbredd cancer med Gleasonsumma  $4 + 3 = 7$  i mer än hälften av samtliga biopsikolvar bör handläggas som högriskcancer.

Det är tveksamt om prostatacancer med Gleasongrad 3 har biologisk potential att metastasera (134). Fynd av enbart Gleasongrad 3 i biopsier är i så fall inte i sig en indikation för behandling (135). Däremot är utbredningen av Gleasongrad 3 en riskfaktor för samtidig cancer med Gleasongrad 4 (136). Hur mycket cancer med Gleasongrad 3 som är den optimala övre gränsen för definitionen mycket låg risk är oklart, men nya studier talar för att den bör höjas (136, 137). En svensk studie talar för att risken för samtidig cancer med Gleasongrad 4 inte är högre för män med 3–4 jämfört med 1–2 biopsikolvar med cancer, om den sammanlagda längden cancer i biopsierna inte är mer än 8 mm och PSA-densiteten  $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$  (131).

### **Riskgruppsindelning**

<b>Mycket låg risk</b>	T1c, $\leq 8$ mm cancer totalt i $\leq 4$ av 8–12 biopsikolvar, PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$
<b>Övrig lågrisk</b>	T1–T2a, Gleasonsumma $\leq 6$ och PSA $< 10 \mu\text{g}/\text{l}$ som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
<b>Mellanrisk</b>	T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10 – 19,9 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Högrisk</b>	T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10 eller utbredd växt av Gleasonsumma $4 + 3 = 7$ i mer än hälften av samtliga biopsikolvar, och/eller PSA $\geq 20 \mu\text{g}/\text{l}$ .

## 11. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS (MDK)

Multidisciplinära konferenser (MDK) ökar sannolikheten för att patienterna ska få bästa möjliga behandling, är viktiga för utbildning och för identifiering av patienter som kan inkluderas i kliniska studier (138, 139). Mall för anmälan till MDK finns som [bilaga 7](#).

MDK kan ersättas av ett mottagningsbesök då patienten träffar en prostatacancerprofilerad urolog och onkolog samtidigt, en så kallad multidisciplinär mottagning. En sådan mottagning innebär en fördel för patienterna eftersom de får ta del av information från både onkolog och kirurg. Det förutsätter att demonstration av bilddiagnostik och patologipreparat inte är nödvändigt.

I nedanstående situationer bör en MDK eller en multidisciplinär mottagning genomföras före behandlingsbeslut:

- Vid högrisk prostatacancer utan känd fjärrmetastasering hos män med förväntad kvarvarande livstid över 5 år utan cancer (SoS NR 2014: Prio 3)
- Vid prostatacancer med primär fjärrmetastasering
- Efter radikal prostatektomi för att ta ställning till adjuvant behandling
- Vid Gleasonsumma 8–10, utbredd cancer extraprostatiskt och/eller i resektionsytor, lymfkörtelmetastaser eller PSA nadir  $\geq 0,1$   $\mu\text{g/l}$
- Vid återfall efter en kurativt syftande behandling, om handläggningen inte tidigare har diskuterats vid en MDK
- Vid nyligen utvecklad kastrationsresistent prostatacancer
- Vid progress under behandling för kastrationsresistent prostatacancer
- Vid andra särskilt komplicerande sjukdomar eller tillstånd som kan påverka handläggningen av prostatacancer
- Om patienten själv önskar att handläggningen diskuteras vid en MDK.

Följande personalkategorier ska medverka vid MDK:

- Urolog som utför radikal prostatektomi
- Onkolog med inriktning mot urologiska cancersjukdomar
- Kontaktsjuksköterska
- Koordinator
- Radiolog (om relevant bildmaterial finns att demonstrera)
- Urologiskt inriktad patolog (om relevanta preparat finns att demonstrera)
- Övriga specialister och personalkategorier vid behov.

Allmänna rutiner vid MDK:

- Patientansvarig läkare presenterar en specifik frågeställning, samsjuklighet, sjukhistoria, status, relevanta laboratorievärden och patientens synpunkter.
- Patologipreparat och bilddiagnostik demonstreras, om de är relevanta för handläggningen.
- Om möjligt ska konsensus för handläggning nås under diskussionen.
- Efter en MDK ska eventuell ny information, slutsatser av diskussionen och rekommendationerna för fortsatt handläggning dokumenteras i journalen.
- Patienten ska informeras om rekommendationerna snarast möjligt.

## 12. PRIMÄR BEHANDLING

### 12.1 Kurativt syftande behandling

#### 12.1.1 Bedömning av prognos och återfallsrisk, riskgrupper

Prognosen vid prostatacancer är beroende av cancerens utbredning, som korrelerar till stadium och PSA-nivå, och av dess differentieringsgrad, värderad med Gleasonsumma. Obehandlad prostatacancer utan påvisad metastasering delas in i fyra riskgrupper:

##### Riskgruppsindelning

<b>Mycket låg risk</b>	T1c, $\leq 8$ mm cancer totalt i $\leq 4$ av 8–12 biopsikolvar, PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$
<b>Övrig lågrisk</b>	T1–T2a, Gleasonsumma $\leq 6$ och PSA $< 10 \mu\text{g}/\text{l}$ som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
<b>Mellanrisk</b>	T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19,9 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Högrisk</b>	T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10 eller utbredd växt av Gleasonsumma $4 + 3 = 7$ i mer än hälften av samtliga biopsikolvar, och/eller PSA $\geq 20 \mu\text{g}/\text{l}$ .

Utan kurativt syftande behandling är risken att dö i prostatacancer inom 10–15 år efter diagnos under 10 procent vid lågriskcancer och 20 procent vid mellanriskcancer (10). Högriskcancer medför betydligt högre risk för död i prostatacancer, 20–30 procent inom 5 år (10). För att bedöma den individuella patientens prognos och kunna välja lämplig behandlingsmetod måste man väga samman palpationsfynd, utbredning av Gleasongrad 4–5 i biopsier, PSA-värde, PSA-densitet och utvecklingstakt av PSA.

Risken för återfall efter olika former av kurativt syftande behandling kan uppskattas med hjälp av nomogram ([www.mskcc.org/nomograms](http://www.mskcc.org/nomograms)). Även sannolikheten för extraprostatisk cancerväxt och lymfkörtelmetastasering kan värderas med nomogram. Uppgifterna kan användas som stöd i behandlingsbeslut och i diskussion med patienten.

#### 12.1.2 Vid hur avancerad sjukdom är lokalbehandling aktuell?

Prostatacancer anses obotlig vid konstaterad fjärrmetastasering, utbredd regional lymfkörtelmetastasering, PSA-värden högt över  $100 \mu\text{g}/\text{l}$  och överväxt på andra organ än sädesblåsor (stadium T4). I dessa fall är kurativt syftande behandling sällan aktuell.

Det är oklart om lokal behandling kan förlänga livet eller förbättra livskvaliteten hos män med lokalt stadium T4 eller metastaserad prostatacancer. I flera observationsstudier har överlevnaden varit längre för de män med lymfkörtel- eller fjärrmetastaser (särskilt vid begränsad, ”oligometastatisk” sjukdom) som har genomgått radikal prostatektomi eller fulldos strålbehandling (140-146), men dessa positiva resultat skulle kunna

bero på selektion och inte på lokalbehandlingens effekt. Resultat från randomiserade studier förväntas inom några år.

### 12.1.3 Patientens förväntade kvarvarande livstid

När man ska avgöra om kurativt syftande behandling ska ges eller inte måste man ta hänsyn till patientens förväntade kvarvarande livstid utan prostatacancer. Den genomsnittliga kvarvarande livstiden för svenska män i olika åldrar går att få från Statistiska centralbyrån ([www.scb.se](http://www.scb.se)). Exempelvis lever 75-åriga män i genomsnitt ytterligare 11 år. Den förväntade kvarvarande livstiden är betydligt längre för män utan allvarliga sjukdomar eller riskfaktorer, t.ex. rökning och övervikt med dålig fysisk kondition. Livstiden i den nära släkten ger också en vägledning om en persons förväntade livstid. Åldern får alltså vägas samman med det allmänna hälsotillståndet samt förekomsten av övriga sjukdomar och andra riskfaktorer för död.

### 12.1.4 Ny medicinsk bedömning (second opinion)

#### Rekommendation

Män med prostatacancer har rätt till en ny medicinsk bedömning (second opinion) inom eller utom det egna landstinget (Patientlagen 2015). Till remissen för en andra bedömning ska bifogas kopior av relevanta journalhandlingar, inklusive PAD- och blodprovssvar (klinisk praxis).

Många gånger är det svårt att veta om kurativt syftande behandling, aktiv monitorering eller expektans är det bästa för en enskild patient. Om man kommer fram till att en kurativt syftande behandling är lämplig, kan vanligen flera olika behandlingsalternativ vara aktuella. Behandlingsbeslutet kommer sannolikt att påverka patientens livskvalitet under mycket lång tid framåt, kanske också hans livslängd. En ny medicinsk bedömning är därför ofta synnerligen motiverad i samband med val av behandling vid prostatacancer utan fjärrmetastaser.

Patienter med prostatacancer träffar alltid en urolog i samband med diagnosen och har därför vanligen de första behandlingsdiskussionerna med en urolog. Patienten bör också träffa en onkolog för en kompletterande bedömning och behandlingsdiskussion.

Helst skulle alla patienter som kan vara aktuella för kurativt syftande behandling erbjudas att samtidigt få träffa en uro-onkolog och en urolog som utför radikal prostatektomi. Sjukvården bör skapa förutsättningar för att alla patienter ska kunna erbjudas en sådan samtidig bedömning.

Patienten har rätt till en ny medicinsk bedömning oavsett typ av prostatacancer. Patienten bestämmer vilken läkare som ska ge ”second opinion”.



## 12.1.5 Att ta ställning till och välja behandling

### Patientens inflytande

Patientens önskemål ska väga tungt när man väljer behandlingsmetod. Han ska informeras om de tänkbara fördelarna och nackdelarna, inklusive riskerna för biverkningar, med de olika behandlingarna. Han bör få den patientinformation om tidig prostatacancer som ingår som [bilaga 3](#) i detta vårdprogram och få veta att han har rätt till en ny medicinsk bedömning (second opinion).

### Bedömning av bäckenorganfunktion inför kurativt syftande behandling

Följande ska värderas och dokumenteras i journalen (⊕)(förslag till frågeformulär finns som [bilaga 2](#)):

- *Nedre urinvägar*: IPSS och residualurinmätning för alla patienter. Vid IPSS  $\geq 8$ , subjektivt svagt flöde eller residualurin  $> 100$  ml, bör även urinflödesmätning utföras. Högt IPSS (oklart gränsvärde), flöde under 10 ml/s eller residualurin  $> 100$  ml kan tala emot strålbehandling.
- *Tarm*: Funktion och tidigare anorektala sjukdomar.
- *Erektion*: Förmåga och dess betydelse för patienten.

### Behandlingsalternativ vid prostatacancer med mycket låg risk

- *Aktiv monitorering* ska rekommenderas om inte MRT, ombiopsi eller andra faktorer talar för allvarigare cancer och om kurativt syftande behandling skulle kunna bli aktuell senare (SoS NR 2014: Prio 3).
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid förväntad livstid är mindre än 10–15 år (⊕⊕⊕).
- *Strålbehandling och radikal prostatektomi* är endast i undantagsfall alternativ till aktiv monitorering (SoS NR 2014: Icke-göra).
- *Hormonell behandling* ska inte användas (SoS NR 2014: Icke-göra).
- *Aktuella studier*: SPCG-17, (SAMS stängd 161231).

### Behandlingsalternativ vid övrig lågriskcancer

- *Aktiv monitorering*: Patienter med mer än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid ska i första hand rekommenderas aktiv monitorering och inte omedelbar kurativt syftande behandling (SoS NR 2014: Prio 4).
- *Strålbehandling* (extern, lågdosrat brakyterapi eller kombination av extern och högdosrat brakyterapi) bedöms likvärdig med radikal prostatektomi (SoS NR 2014: Prio 7).
- *Radikal prostatektomi* bedöms likvärdig med strålbehandling (SoS NR 2014: Prio 7).
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid förväntad livstid mindre än 10–15 år (⊕⊕⊕).
- *Hormonell behandling* ska inte användas (SoS NR 2014: Icke-göra).
- *Aktuella studier*: PRIAS, SPCG-17, (SAMS stängd 161231).

### Behandlingsalternativ vid mellanriskcancer

- *Radikal prostatektomi* rekommenderas vid mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid (SoS NR 2014: Prio 4).
- *Strålbehandling* 78 Gy/39 fraktioner och en kombination av extern strålbehandling med högdosrat brakyterapi är likvärdiga med radikal prostatektomi (SoS NR 2014: Prio 4). Neoadjuvant hormonbehandling bör ges vid utbredd Gleasongrad 4 (se avsnitt 10.2.5 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan fjärrmetastaser) (SoS NR 2014: Prio 5). Lågdosrat brakyterapi kan övervägas vid begränsat inslag av Gleasongrad 4 (⊕⊕).
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid klart mindre än 10 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- *Aktiv monitorering* rekommenderas endast för patienter med förväntad kvarvarande livstid omkring 10 år, då man initialt är osäker på om kurativt syftande behandling ska ges eller inte (SoS NR 2014: FoU).
- *Primär hormonell behandling* ska inte användas (SoS NR 2014: Icke-göra).
- *Aktuella studier*: SPCG-17 (SAMS stängd 161231).

## Behandlingsalternativ vid högriskcancer

- *MDK*: Patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 5–10 år ska diskuteras på en multidisciplinär konferens (SoS NR 2014: Prio 3). Ett alternativ är multidisciplinära mottagningar, se kapitel 11 Multidisciplinär konferens (MDK).
- *Strålbehandling*: Vid T1–2 bedöms primär kirurgisk behandling vara likvärdig med strålbehandling och individuell värdering får göras för val av metod (SoS NR 2014: Prio 3). Vid T3 rekommenderas i första hand inklusion i SPCG-15, i andra hand en kombination av extern strålbehandling med högdosrat brakyterapi, eller enbart extern strålbehandling till en dos motsvarande minst 78 Gy/39 fraktioner, tillsammans med neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling (8) (SoS NR 2014: Prio 3). Cancer i stadium T3b lämpar sig sämre för brakyterapi.
- *Radikal prostatektomi*: Vid T1–2 bedöms primär kirurgisk behandling vara likvärdig med strålbehandling och individuell värdering får göras för val av metod (SoS NR 2014: Prio 3). Vid T3 är det oklart vilka för- och nackdelar radikal prostatektomi har i förhållande till strålbehandling (SoS NR 2014: Prio FoU); operation bör därför huvudsakligen erbjudas inom ramen för SPCG-15. Om radikal prostatektomi planeras ska patienten informeras om att risken är stor för att kompletterande strålbehandling behövs.
- *Primär hormonell behandling* rekommenderas för patienter med mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid som av något skäl inte är aktuella för kurativt syftande behandling, samt för dem med kortare förväntad kvarvarande livstid som har symtom av cancer (SoS NR 2014: Prio 4). Däremot är neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling värdefullt i samband med strålbehandling (SoS NR 2014: Prio 3).
- *Expektans* med eventuell senare hormonbehandling vid progress rekommenderas för symtomfria patienter med klart mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid.
- *Aktiv monitorering* rekommenderas inte.
- Aktuella studier: SPCG-15

### **Lokal behandling vid regional lymfkörtelmetastasering (N1M0)**

Vid begränsad regional lymfkörtelmetastasering bör radikal prostatektomi med lymfkörtelutrymning eller kurativt syftande strålbehandling med hormonell behandling övervägas och diskuteras med patienten som alternativ till enbart primär hormonell behandling (⊕⊕). Vid utbredd metastasering bör initialt enbart hormonell behandling ges (⊕⊕⊕), se avsnitt 12.5.2 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0). Det vore önskvärt om all radikal behandling av primärtumören vid metastatisk sjukdom och lokalbehandling av metastaser gavs inom ramen för randomiserade studier, men det pågår för närvarande ingen sådan i Sverige.

### **Lokal behandling vid fjärrmetastasering (M1)**

Primär hormonell behandling rekommenderas (⊕⊕⊕). Behandling av primärtumören och lokalbehandling av fjärrmetastaser bör enbart ske inom ramen för randomiserade studier.

#### **12.1.6 Operation eller strålbehandling?**

Såväl extern strålbehandling som radikal prostatektomi har i randomiserade studier visats ge förlängd överlevnad jämfört med exspektans och hormonell behandling (8, 147). En nyligen publicerad randomiserad studie där 1643 män med lokaliserad prostatacancer randomiserades mellan aktiv monitorering, extern strålbehandling och radikal prostatektomi visade ingen skillnad i prostatacancerspecifik dödlighet mellan grupperna efter tio års uppföljning (148). Den prostatacancerspecifika dödligheten var generellt låg. Det var dock vanligare att män under aktiv monitorering utvecklade metastatisk sjukdom. Det finns observationsstudier som visar lägre risk för metastaser och död i prostatacancer efter operation än efter strålbehandling (9, 149, 150), men det är sannolikt att skillnaden mellan de båda behandlingarna kan förklaras av att de patienter som har fått strålbehandling hade mer avancerad sjukdom med sämre prognos.

När man väljer behandlingsmetod ska patientens egna synpunkter väga tungt. En önskan att undvika biverkningar av hormonell behandling kan tala för operation vid högriskcancer, men en primär operation kan följas av postoperativ strålbehandling, med risk för andra biverkningar.

Många patienter får höra att ett argument för operation och mot strålbehandling är att ”man kan ge strålbehandling vid ett återfall efter en operation, men det går inte att operera om man får ett återfall efter strålbehandling”. Detta är inte korrekt och argumentet ska inte användas av sjukvårdspersonal i behandlingsdiskussionen.

Hösten 2014 påbörjades en nordisk randomiserad studie (SPCG-15) som jämför kirurgi med strålbehandling vid lokalt avancerad prostatacancer. Vi rekommenderar att alla enheter som behandlar denna patientgrupp deltar i studien och att samtliga patienter som kan inkluderas erbjuds deltagande.

### **Följande tillstånd talar för operation och mot strålbehandling (⊕⊕):**

- Anorektala sjukdomar som t.ex. ulcerös kolit och fistulerande Crohns sjukdom (närmast kontraindikation).
- Betydande infravesikal obstruktion (svår att behandla efter strålning).
- Proximal uretrastraktur (även om den är åtgärdad).
- Uttalad neuromuskulär funktionsstörning i de nedre urinvägarna (stor risk för biverkningar som är svårare att behandla efter strålbehandling).
- Mycket stor prostatavolym ( $> 70\text{--}90\text{ cm}^3$ ) orsakad av godartad prostataförstoring (risk för obstruktion, stor strålvolum). Neoadjuvant hormonbehandling brukar minska prostatavolymen med omkring 30 procent.
- Låg ålder. Vid strålbehandling finns på lång sikt en liten men med tiden ökande risk för sekundär malignitet (151). Denna bör vägas in för patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 20 år, särskilt vid låg- och mellanriskcancer eftersom risken då är liten för att patienten ska avlida av sin prostatacancer.

### **Följande tillstånd talar för strålbehandling och mot operation (⊕⊕):**

- Utbredd cancer med stor sannolikhet för extraprostatisk cancer (särskilt apikalt): stor risk för cancer i resektionsranden.
- Anestisirisk (t.ex. lung- och hjärtsjukdom).
- Hög risk för tromboembolism, t.ex. APC-resistens.
- Kraftig bukfetma gör operation tekniskt svår, men är ett mindre problem vid robotassisterad laparoskopisk operation, om inte fetman är så kraftig att det är en anesthesiologiskt ökad risk med laparoskopi.

## 12.2 Metoder för kurativt syftande behandling

### 12.2.1 Aktiv monitorering

#### **Rekommendationer**

- Patienter med prostatacancer med mycket låg risk och förväntad kvarvarande livstid mer än 10 år ska rekommenderas aktiv monitorering enligt nedanstående riktlinjer (SoS NR 2014: Prio 3).
- Kurativt syftande behandling vid prostatacancer med mycket låg risk är enligt SoS NR 2014 ”icke-göra”, men kan vara aktuell vid tecken på samtidig mer allvarlig cancer.
- De flesta patienter med övrig lågriskcancer och förväntad kvarvarande livstid mer än 10 år ska också rekommenderas aktiv monitorering enligt nedanstående riktlinjer (SoS NR 2014: Prio 4).
- Vid förväntad livstid mindre än 10 år rekommenderas exspektans utan kurativ intention (⊕⊕⊕).

Med dagens PSA-baserade diagnostik identifieras ett mycket stort antal män med kliniskt betydelselös prostatacancer. I en amerikansk studie var det efter

12 år ingen skillnad i dödlighet mellan patienter med lågriskcancer som randomiserats till radikal prostatektomi, jämfört med dem som randomiserats till observation (152).

*Information till patienten.* Aktiv monitorering är nu en etablerad metod för män med lågrisk prostatacancer (153, 154). Eftersom fynd av prostatacancer med mycket låg risk inte ska föranleda behandling, är det viktigt att patienten i samband med diagnosbeskedet får veta att det som har påvisats i biopsierna inte är farligt. Vid mycket låg risk ska operation och strålbehandling i normalfallet inte ens diskuteras som alternativ till aktiv monitorering. Däremot bör risken för en mer allvarlig cancer värderas och diskuteras. Patienten ska få information om vad aktiv monitorering och kurativt syftande behandling innebär.

*Utredning före aktiv monitorering (⊕⊕):* Ju längre förväntad kvarvarande livstid patienten har, desto viktigare är det att man försäkras om att patienten inte dessutom har en allvarlig prostatacancer.

Multiparametrisk MR (mpMRT) med efterföljande riktade biopsier mot tumörmisstänkta områden (PI-RADS  $\geq 3$ ) kan utföras inför definitivt beslut om aktiv monitorering istället för en kompletterande biopsiomgång (inklusive ventrala biopsier).

För mer information kring mpMRT vid aktiv monitorering se kapitel 9.4 Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT).

Om mpMRT inte utförs ska ytterligare minst 10 biopsier tas 2–6 månader efter den diagnostiska biopsiomgången. Provtagning från de ventrala delarna av prostatakörteln ska utföras (155).

Omgranskning av PAD kan också övervägas, särskilt vid utbredd cancer.

Faktorer som talar emot, men inte utesluter, aktiv monitorering (⊕⊕):

- Ventral cancer (svår att monitorera med annat än mpMRT).
- PSA-densitet  $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$  (47).
- Mycket stor prostata (svår att monitorera med annat än mpMRT).
- Hypogonadism (PSA är en osäker markör för cancer) (156).
- Kvot f/tPSA  $< 0,1$  i frånvaro av infektionsanamnes och inflammation (ökad risk för samtidig, mer allvarlig cancer) (157).
- Prostatit/UVI (PSA är en osäker markör för cancer, risk för sepsis vid ombiopsier).
- Anorektala sjukdomar (besvärligt med biopsi, men mpMRT kan vara ett alternativ).
- Patienter som är oroliga, har svårt att förstå information eller förmodas ha dålig följsamhet till uppföljning.
- Patienter med ärftlighet för dödlig prostatacancer.
- En sjukvård som har svårt att erbjuda rekommenderad uppföljning med kontinuitet.

*Inklusion i studier:* Kunskaperna om aktiv monitorering är bristfälliga. Patienterna bör därför om möjligt inkluderas i SPCG-17 eller någon annan prospektiv studie.

*Uppföljning* (⊕⊕): Uppföljningen ska göras av en urolog. Vi rekommenderar PSA-testning var 3–4:e månad och palpation var 6–8:e månad i 2 år, därefter halvårsvis med blodprov och årlig palpation. Ombiopsi med minst 10 kolvar ska göras vartannat till vart tredje år så länge kurativt syftande behandling är aktuell. Vid stor prostatavolym kan mpMRT övervägas inför biopsierna (81, 158, 159). Uppföljning med enbart mpMRT utan systematiska biopsier bör endast utföras inom ramen för vetenskapliga protokoll. Om PSA-värdet har ökat med  $< 1 \mu\text{g}/\text{l}$  ( $< 0,5 \mu\text{g}/\text{l}$  vid behandling med 5-alfareduktashämmare) under de senaste två åren kan man avstå från biopsier om flera tidigare biopsiomgångar har utförts.

*5-alfareduktashämmare* (⊕⊕⊕): Progress av lågriskcancer bromsas av dutasterid (21), sannolikt även av finasterid. Båda preparaten ökar sensitiviteten för PSA-testning att upptäcka cancer med Gleasonsumma 7–9 (20, 57). Vid samtidig godartad prostataförstoring bör man därför överväga behandling med 5-alfareduktashämmare.

Indikationer för aktiv kurativ behandling(⊕⊕): Ju längre patientens förväntade kvarvarande livstid är, desto lägre ska tröskeln vara för att rekommendera kurativt syftande behandling vid fynd av eller tecken på mer allvarlig cancer under monitoreringen. Omvänt kan aktiv monitorering fortsättas även vid t.ex. fynd av Gleasongrad 4 eller mer utbredd Gleasongrad 3 hos patienter med 10–15 års förväntad kvarvarande livstid. För patienter med längre förväntad livstid rekommenderar vi följande kriterier:

- PSA-utveckling: Ett enstaka ökat PSA-värde ska inte föranleda behandling, utan följas upp med ett nytt PSA-prov inom någon månad. En ökning av PSA-värdet under en 2-årsperiod med  $> 2 \mu\text{g/l}$  utan (160) och  $> 1 \mu\text{g/l}$  med 5-alfareduktashämmare bör föranleda förnyade systematiska biopsier omfattande även de ventrala delarna av prostatakörteln, mpMRT med riktade biopsier, eller behandling.
- Biopsifynd: Gleasongrad 5. Utbredd Gleasongrad 4. Fynd av små områden med Gleasongrad 4 och mer utbredda fynd av Gleasongrad 3 måste ställas i relation till patientens ålder och andra sjukdomar. Även små fynd av grad 4 bör vara behandlingsindikation för yngre, för övrigt friska män.
- Progress av en verifierad cancertumör enligt palpation, TRUL eller mpMRT.
- Patientens önskemål. Vid prostatacancer med mycket låg risk utan tecken på mer allvarlig cancer ska han dock i första hand få upprepad information om att den påvisade canceren inte är farlig.

*Att avsluta aktiv monitorering:* När patienten inte längre är aktuell för kurativt syftande behandling vid eventuell progress ska detta göras klart för honom. Därefter ska han följas upp enligt modellen för exspektans med eventuell senare hormonell behandling.



## 12.2.2 Radikal prostatektomi

### Rekommendationer

- *Radikal prostatektomi* ska endast utföras vid enheter som uppfyller kraven i kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering.
- *Trombosprofylax* (⊕⊕⊕): Vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer är risken för tromboembolism visserligen liten (123, 161), men trombosprofylax rekommenderas i form av lågmolekylärt heparin subkutant i bukväggen i den högre profylaxdosen under åtminstone 7 dagar. Profylax bör ges i minst 4 veckor vid tidigare tromboembolism, konstaterad trombosbenägenhet (APC-resistens), multipla andra riskfaktorer för tromboembolism och vid samtidig lymfkörtelutrymning (162, 163).
- *Infektionsprofylax* (⊕⊕): Om det finns en färsk negativ urinodling preoperativt är antibiotikaprofylax inte nödvändig. Om det saknas svar på urinodling ges en engångsdos trimetoprim-sulfa före operationen (ciprofloxacin vid överkänslighet). Patienter med konstaterad eller förmodad bakteriuri (t.ex. patienter med blåskateter eller positivt nitrit-test) ska behandlas enligt resistensmönster från urinodling.
- *Nervsparande teknik* (⊕⊕⊕): Man bör avstå från att försöka bevara den neurovaskulära buntan helt om det i den intilliggande delen av prostatakörteln finns en palpabel tumör eller utbredd cancer i biopsierna (särskilt om apikalt), Gleasongrad 5, eller mer än några mm Gleasongrad 4.
- *Lymfkörtelutrymning* i fossa obturatoria samt kring vasa iliaca interna och externa bör utföras vid högriskcancer som forskningsprojekt (SoS NR 2014: FoU). Mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 kan jämföras med högriskcancer. Utrymning av enbart fossa obturatoria ska inte utföras (SoS 2014: Icke-göra). Utrymning ska inte utföras vid lågriskcancer och i de flesta fall av mellanriskcancer (SoS 2013: Icke-göra). Vid laparoskopisk transperitoneal utrymning är risken för lymfocele lägre än vid öppen kirurgi (123, 162).

Radikal prostatektomi utförs med öppen retropubisk teknik, traditionell laparoskopisk transabdominell teknik eller som robotassisterad laparoskopisk transabdominell prostatektomi. Fördelarna med den robotassisterade tekniken jämfört med öppen operation är minskad blodförlust, mindre risk för blodtransfusion, kortare vårdtid, lägre risk för reoperation och kortare katetertid, men operationstiden är längre och kostnaden högre (163, 164). Samtidig iliakal lymfkörtelutrymning ökar risken för komplikationer. Vid laparoskopisk transperitoneal utrymning är risken för lymfocele lägre än vid öppen kirurgi. Jämförande studier har inte visat någon säker skillnad mellan operationsteknikerna när det gäller onkologiska och funktionella resultat (164-168).

*Överväganden om nervsparande operationsteknik:* Såväl cancers karaktäristika som patientens ålder och preoperativa erektionsförmåga påverkar beslutet om man ska använda nervsparande operationsteknik eller inte. Detta ska

diskuteras med patienten före operationen, och intentionen om nervsparande teknik (uni- eller bilateralt) eller ej ska anges i operationsberättelsen. De flesta patienter kan erbjudas åtminstone unilateralt nervsparande operation. Nervsparande teknik minskar risken för bestående urinläckage (169); det finns därför anledning att göra en nervsparande operation även hos män med nedsatt erektionsförmåga. Vid hög risk för extrakapsulär cancerväxt ([www.mskcc.org/nomograms](http://www.mskcc.org/nomograms)) rekommenderas resektion av den neurovaskulära buntan för att minska risken för att lämna kvar cancer. Om detta görs bilateralt får man räkna med bestående erektionssvikt som inte går att behandla med perorala läkemedel.

*Iliakal lymfkörtelutrymning:* Det terapeutiska värdet av lymfkörtelutrymning är oklart. Flera retrospektiva studier har visat god prognos efter prostatektomi hos patienter med begränsad lymfkörtelmetastasering (1–3 metastaser), bättre än om man avstått från att genomföra prostatektomin efter påvisad lymfkörtelmetastasering (140, 146). Fryssnitt av lymfkörtlar rekommenderas därför inte.

*Biverkningar:* De flesta patienter får urinläckage när katetern avlägsnats efter 1–2 veckor. Läckaget minskar vanligen påtagligt under de första veckorna efter operationen. För dem som fortfarande läcker efter 3 månader minskar läckaget långsammare under det första året efter operationen. Enligt Nationella prostatacancerregistrets rapport år 2014 uppgav drygt 20 procent av de patienter som inte läckte före operationen att de hade ett stort eller ganska stort läckage, medan 7 procent av dem som genomgått en robotassisterad operation samt 10 procent av dem som opererats öppet uppgav ett nytillkommet, mycket stort urinläckage 1 år efter en radikal prostatektomi. Vidare uppgavs 52 procent respektive 45 procent av patienterna med robotassisterad respektive öppen operation ( $p < 0,001$ ) inget läckage 1 år efter en radikal prostatektomi. Risken för bestående urinläckage ökar med stigande ålder och med mindre grad av nervsparande dissektion (169, 170). Den är också högre för män med funktionsrubbnings i de nedre urinvägarna.

De nerver som styr erektionsförmågan löper tätt på prostatakapseln. Deras funktion sätts därför ned vid operationen även om den genomförs med nervsparande teknik. Samtliga patienter får därmed räkna med att erektionsförmågan försämras efter operationen. Funktionen kan därefter förbättras under några år om operationen har utförts med nervsparande teknik. Risken för bestående erektil dysfunktion varierar mellan 10 och 100 procent beroende på ålder, erektionsförmåga före ingreppet och kirurgisk teknik. I NPCR:s rapport år 2014 anges att 65 procent av de män som hade en god erektion före robotassisterad operation (IEEF  $\geq 21$ ) hade svår erektil dysfunktion (IEEF  $\leq 10$ ) ett år postoperativt. I samma grupp hade 15 procent ingen erektil dysfunktion. För dem som opererades öppet hade 79 procent svår erektil dysfunktion samt endast 6 procent ingen erektil dysfunktion. Data från LAPPRO bekräftar en något bättre erektion efter robotassisterad operation jämfört med öppen operation ett år postoperativt (ED vid ett år för RARP 70,4 procent jämfört med öppen 74,7 (OR 0,81 (0,66 - 0,98) (168).

### 12.2.3 Primär extern strålbehandling

#### Rekommendationer

- Dosplanering ska baseras på DT efter att metallmarkörer implanterats med antibiotikaproylax (⊕⊕), helst även på MRT.
- 78 Gy/39 fraktioner är standard för primär extern strålbehandling (⊕⊕⊕).
- Moderat hypofraktionerad behandling 60Gy/20 fraktioner kan vara ett alternativ till intermediärriskpatienter tillsammans med neoadjuvant hormonbehandling.
- Sadesblåsorna ska inkluderas helt eller delvis i strålvolymer vid T3b (klinisk praxis).
- Vid högriskcancer kan strålbehandling av iliakala lymfkörtelstationer övervägas inom ramen för klinisk forskning (SoS NR 2014: FoU).

Den tekniska utvecklingen har medfört att extern strålbehandling med fotoner numera kan ges med högre precision. Därmed kan man ge högre doser med bättre effekt och mindre risk för biverkningar (171, 172). Tre randomiserade studier har visat att strålbehandling mot primärtumören (med lägre dos än vad som ges i dag) som tillägg till hormonbehandling minskar dödligheten vid högriskcancer (huvudsakligen T3) (147, 173, 174).

Värdet av protonstrålning är oklart. Det är för tidigt att avgöra hur effekten är i förhållande till övriga strålbehandlingsmetoder (175). Förhoppningarna om minskad risk för biverkningar har hittills inte infriats (176). Den första behandlingsenheten för protonstrålning i Norden, Skandionkliniken i Uppsala, öppnade 2015. Man kommer där att behandla en del män med lokaliserad prostatacancer inom ramen för ett ännu inte fastslaget vetenskapligt protokoll.

Grad A-evidens saknas för effekten av att strålbehandla iliakala lymfkörtelstationer (SoS NR 2014: FoU)(177). Det har däremot kommit data som talar emot överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning (177).

Patienter med högriskcancer har alla över 15–20 procents risk för lymfkörtelmetastasering ([www.mskcc.org/nomograms](http://www.mskcc.org/nomograms)) och kan därför vara aktuella för strålbehandling av iliakala lymfkörtelstationer (178-180), men ska i första hand inkluderas i kontrollerade studier. Vanligen används intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) eller ”volumetric modulated arc therapy” (VMAT) till 50 Gy/25 fraktioner, eventuellt med högre dos fokalt till lymfkörtelmetastaserna.

Se avsnitt 12.4 Neoadjuvant och adjuvant behandling, om indikationer för neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling.

*Hypofraktionering:* Det har under det senaste året publicerats fyra studier med minst 5 års medianuppföljning för effektivitet och toxicitet där man jämfört moderat hypofraktionering (2,5-3,4 Gy fraktioner) mot standardbehandling 78Gy/2,0 Gy fraktioner.

I den tre-armade CHIP-studien (181) från Storbritannien ingick mer än 3000 patienter och man visade där att 60Gy/20 fraktioner var likvärdigt med 74Gy/37fraktioner utan att biverkningsfrekvensen påverkades negativt. Den tredje armen i studien med 57Gy/19 fraktioner var sämre. Mestadels ingick låg och intermediärriskpatienter, endast 12 % var högrisk. Nästan alla i studien, 3213 st (97 %) fick hormonbehandling under 3-6 månader.

Den Holländska HYPRO studien (182) har också rapporterat 5-årsuppföljning, intermediär och högriskpatienter inkluderades, man jämförde 78Gy/39 fraktioner mot 64,6Gy/19 fraktioner, två tredjedelar fick hormonbehandling. Studiens design var att visa förbättrade resultat för experiment-armen men det var ingen skillnad mellan armarna och biverkningarna var ökade i den hypofraktionerade armen som också var doseskalerad utöver att vara hypofraktionerad.

RTOG-0415 (183) randomiserade 1115 lågriskpatienter till 73,8Gy/41 fraktioner eller 70Gy/28 fraktioner. Den onkologiska effekten var likvärdig, liten ökning av biverkningar i den hypofraktionerade armen, sannolikt beroende på att 2 Gy ekvivalenta dosen var högre i den hypofraktionerade armen.

Ytterligare en stor studie "PROFIT" (184) med 1200 intermediärriskpatienter finns och är rapporterad men ännu inte publicerad, där man har jämfört 60Gy/20 fraktioner med 78Gy/39 fraktioner. Inga hormoner är givna. Inte heller i den studien var det någon skillnad i onkologiska eller funktionella resultat.

Dessa studier visar att det är möjligt att reducera den totala behandlingstiden med hälften för patienten med bibehållen effekt. Vid hypofraktionerad behandling får man värdera patienten noga avseende miktion och avföring före behandlingen och värdera behovet av neoadjuvant hormonell behandling. Metoden är bäst dokumenterad för intermediärriskpatienter, endast ett mindre antal högriskpatienter har ingått i studierna. Den mest attraktiva doseringen av de ovan nämnda förefaller vara 60Gy/20 fraktioner.

Den svenska Hypostudien där man har jämfört 78 Gy/39 fraktioner 42,7 Gy/7 fraktioner har nyligen rapporterat biverkningsdata från 2-årsuppföljningen. Ingen skillnad i biverkningarna kunde påvisas vid den tidpunkten, onkologiska effektdata inväntas.

*"PSA bounce"*: En del patienter får en övergående ökning av PSA-värdet inom ett par år efter strålbehandlingen. Efter 6–12 månader sjunker värdet åter till en låg nivå. Orsaken är okänd, men "PSA bounce" innebär inte ökad risk för senare återfall. Patienterna bör informeras om "PSA bounce" före behandlingen.

*Biverkningar*: Under den senare delen av behandlingen och de följande månaderna får många patienter övergående irritativa urinvägsbesvär och lindriga till måttliga besvär med ökad gasbildning, lösare avföring, slembildning och blödning från ändtarm och analkanal. Vidare kan patienter med långsamt urinflöde före behandlingen drabbas av övergående urinstämma. Knappt en tredjedel får bestående ändtarmstarmbesvär, i vissa

fall med intermittent litet läckage eller blödning (185). Risken för kvarstående och allvarliga blödningar ökar för patienter som behandlas med perorala antikoagulantia (186). Ökad miktionsfrekvens och trängningar kan också kvarstå, eller komma senare (185, 187). Allvarliga biverkningar är sällsynta. Strålbehandling av iliakala lymfkörtlar ger ofta övergående lös avföring (188).

Många utvecklar successivt erektionssvikt under några år efter behandlingen (189). De flesta yngre patienter med god erektionsförmåga före strålbehandlingen kan behålla erektionsförmågan efter behandlingen, medan män med nedsatt förmåga före behandlingen oftast får svår erektionssvikt efter behandlingen. Neoadjuvant hormonbehandling ökar risken för bestående erektionssvikt.

#### 12.2.4 Lågdosrat brakyterapi ("seeds", "jodkorn")

##### Rekommendationer

Lågdosrat (LDR) brakyterapi kan övervägas endast för patienter med lågriskcancer eller mellanriskcancer med begränsad volym och utbredning av Gleasongrad 4, god funktion i de nedre urinvägarna och lämplig prostataanatomik (se nedan) (⊕⊕).

Patienter för vilka lågdosrat brakyterapi kan vara lämpligt (⊕⊕):

- Lågriskcancer och mellanriskcancer med begränsad utbredning av Gleasongrad 4.
- Patienter som uppfyller dessa kriterier (för att undvika svåra biverkningar):
  - Maximalt urinflöde > 10–15 ml/s.
  - Residualurin < 50–100 ml.
  - IPSS < 8.
  - Prostatavolym < 40–50 cm<sup>3</sup>. Finasterid 5 mg tillsammans med bicalutamid 50 mg dagligen i 3 månader kan minska körtelvolymen med 30 procent.
  - Ingen tertiuslob.
  - Ingen kvarvarande synlig anatomisk påverkan efter TURP eller TUMT.

Det finns inga randomiserade studier som jämför lågdosrat brakyterapi med andra behandlingsalternativ, men observationsstudier talar för att effekten är jämförbar med extern strålbehandling och radikal prostatektomi vid lågrisk- och mellanriskcancer (190-192). Behandlingen utförs i narkos eller ryggbedövning under 2–3 timmar. Under behandlingen placeras 50–90 korn av isotopen Jod125 i prostatakörteln med nålar via perineum under vägledning av transrektalt ultraljud och röntgengenomlysning. Jodkornen lämnas kvar permanent i körteln.

Halveringstiden för Jod125 är 60 dagar. Minsta dosen till target är 145 Gy, vilket svarar mot 71–74 Gy givet externt i fraktioner om 2 Gy.

*Biverkningar.* De flesta patienterna får tömningsbesvär och täta urinträngningar under några månader till 1 år efter behandlingen, med maximum efter 1–2 månader (192). Patienter med miktionsbesvär eller

infravesikalt avflödes hinder före behandlingen har hög risk att drabbas av svåra sådana biverkningar.

Urinretention drabbar enstaka patienter och ska behandlas med RIK eller kvarkateter (gärna suprapubisk). Retentionen hävs vanligen spontant efter några månader. TURP ska inte under några omständigheter utföras inom 6 månader och helst inte inom 12 månader efter implantationen. Övriga tidiga och lokala biverkningar är sällsynta. Patienterna kan återgå till sin normala livsföring några dagar efter implantationen.

Risken för bestående biverkningar anses vara något mindre efter lågdosrat brakyterapi än efter extern strålbehandling och radikal prostatektomi, med undantag för tätare urinträngningar (185, 192). Risken för erektionssvikt är 15–50 procent beroende på erektionsförmågan före behandling. Bestående miktionsbesvär drabbar knappt 10 procent. Några procent får symptomgivande strålproktit. Några månaders övergående miktionsbesvär kan återkomma några år efter behandlingen ("IPSS flare").

"PSA bounce": En tredjedel får en övergående ökning av PSA-värdet, i enstaka fall upp till 10 µg/l, inom ett par år efter implantationen. Efter 6–12 månader sjunker värdet åter till en låg nivå. Orsaken är okänd, men "PSA bounce" innebär inte ökad risk för senare återfall. Patienterna ska informeras om "PSA bounce" före behandlingen.

### 12.2.5 Kombination högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

#### Rekommendationer

- Högdosrat brakyterapi i kombination med extern strålbehandling till 50 Gy bedöms likvärdig med extern strålbehandling i SoS NR 2014.
- Relativa kontraindikationer för högdosrat brakyterapi är prostatavolym över 40–50 cm<sup>3</sup> efter genomgången neoadjuvant hormonbehandling, samt vid cancerinväxt i sädesblåsorna (⊕).

I en randomiserad studie från 2012 jämfördes kombinationen av högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling med enbart extern radioterapi (193). 20 män randomiserades till antingen EBRT 2.75 Gy i 20 fraktioner alternativt 2.75 Gy x 13 samt HDR-brachy boost 8.5 Gy x 2 under 24 timmar. Studien visade en förbättrad biokemisk recidivfrihet vid 4 år för kombinationsgruppen (116 vs 74 månader, p= 0,04). Dock kunde ingen statistiskt signifikant total överlevnadsvinst påvisas. Flera observationsstudier talar för att effekten av kombinationsbehandling är god, inte minst vid högriskcancer (194-199).

Vid cancerinväxt i sädesblåsorna (stadium T3b) kan dock stråldosen mot urinblåsan vid brakyterapi i vissa fall bli mycket hög. Då kan enbart extern strålbehandling vara att föredra.

Vanligen inleds behandlingen med extern strålbehandling på vardagarna under 3–5 veckor. Implantation för brakyterapi görs för att ge en lokal "boost" till prostatakörteln med några millimeters marginal. Den sker under ryggbedövning eller narkos och tar 2–3 timmar. Tekniken är väsentligen

densamma som för lågdosrat brakyterapi (se 11.2.4), men antalet nålar är färre (10–20) och strålkällan placeras endast temporärt (10–20 minuter) i prostatakörteln med en fjärrstyrd efterladdningsutrustning. Total stråldos vid kombinationsbehandlingen motsvarar minst 96–106 Gy gett externt i fraktioner om 2 Gy. Stråldoserna till omgivande riskorgan, och därmed risken för bestående biverkningar, blir mindre än om motsvarande dos hade getts enbart externt.

Grad A-evidens saknas för effekten av att strålbehandla iliakala lymfkörtelstationer (SoS NR 2014: FoU). Det har däremot kommit data som talar emot överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning (177). Inte heller dessa är grad A-evidens. Patienter med högriskcancer har alla över 15–20 procents risk för lymfkörtelmetastasering ([www.mskcc.org/nomograms](http://www.mskcc.org/nomograms)) och kan därför vara aktuella för strålbehandling av iliakala lymfkörtelstationer (177–180), men ska i första hand inkluderas i kontrollerade studier. Vanligen används då intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) till 50 Gy/25 fraktioner.

Se avsnitt 12.4 Neoadjuvant och adjuvant behandling, om indikationer för neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling.

*”PSA bounce”*: En del patienter får en övergående ökning av PSA-värdet inom ett par år efter implantationen. Efter 6–12 månader sjunker värdet åter till en låg nivå. Orsaken är okänd, men ”PSA bounce” innebär inte ökad risk för senare återfall. Patienterna ska informeras om ”PSA bounce” före behandlingen.

*Biverkningar*: De flesta patienter får övergående måttliga, irriterande miktionsbesvär och lätta besvär från ändtarmen. Risken för bestående miktionsbesvär är något större än efter en extern, doseskalerad strålbehandling, medan risken för bestående ändtarmsbesvär är ungefär densamma. Strålbehandling av iliakala lymfkörtlar ger ofta lös avföring (188). Många utvecklar successivt erekctionssvikt under några år efter behandlingen. De flesta yngre patienter med god erekctionsförmåga före strålbehandlingen kan behålla denna efter behandlingen, medan män med nedsatt förmåga före behandlingen oftast får svår erekctionssvikt efter behandlingen. Neoadjuvant hormonbehandling ökar risken för bestående erekctionssvikt. Allvarligare komplikationer är mycket sällsynta.

## 12.2.6 Högdosrat brakyterapi som monoterapi

### Rekommendationer

- Högdosrat brakyterapi som monoterapi bör endast utföras i särskilda situationer eller inom ramen för forskningsprojekt (SoS NR 2014: inte upptagen).
- Patienter som av något skäl (t.ex. bäckenreservoar efter kolektomi) inte kan erbjudas någon av standardmetoderna för kurativt syftande behandling kan i vissa fall behandlas med högdosrat brakyterapi (⊕).

HDR brakymonoterapi har i flera mindre studier visat låg akut toxicitet och god biokemisk kontroll (200-205). Dock saknas långtidsuppföljningar och mogna överlevnadsdata varför behandlingsrekommendationen kvarstår.

## 12.2.7 Adjuvant extern strålbehandling

### Rekommendationer

- Dosplanering av adjuvant strålbehandling görs med DT eller MRT (⊕⊕).
- Adjuvant strålbehandling påbörjas tidigast 3–6 månader efter operationen för att läkningen ska hinna avslutas (⊕). För patienter med betydande urinläckage bör man avvakta ännu längre, medan läckaget minskar (⊕). Behandling med bicalutamid kan då övervägas under väntetiden (⊕).
- Adjuvant strålbehandling ges till 64–70 Gy/30–35 fraktioner mot prostatabädden (⊕⊕⊕).
- Värdet av att inkludera iliakala lymfkörtelstationer i strålfältet är oklart (SoS NR 2014: FoU), men detta kan övervägas inom forskningsprojekt vid hög risk för lymfkörtelmetastasering (178, 179) eller om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör även adjuvant bicalutamid 150 mg dagligen efter strålbehandling mot bröstet övervägas (⊕).
- Adjuvant strålbehandling mot prostatabädden i kombination med hormonell behandling kan övervägas vid 1–2 iliakala lymfkörtelmetastaser (⊕).

Med adjuvant strålbehandling avses strålbehandling som ges vid hög risk för postoperativt återfall hos patienter med PSA < 0,1 µg/l. Strålbehandling vid postoperativt PSA ≥ 0,1 µg/l och vid senare stigande PSA-värde benämns ”salvage strålbehandling”, men tekniken är densamma som vid adjuvant strålbehandling. Se avsnitt 12.1 Kurativt syftande behandling.

Det finns inga resultat från randomiserade studier av adjuvant strålbehandling vid konstaterad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar dock för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom (140, 141) som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser (142, 206-208).



*Biverkningar:* Postoperativ strålbehandling ökar risken för permanent erektionssvikt och i viss mån för kvarstående urinläckage, medan besvärlig strålproktit och strålcystit är ovanliga. Återfall av anastomosstriktur blir ofta svårbehandlat efter strålbehandling. Flera återfall av anastomosstriktur är därför en relativ kontraindikation. Om de regionala lymfkörtlarna inkluderas i strålfältet får patienterna ofta lös avföring (188).

### 12.2.8 Övriga kurativt syftande behandlingar

Övriga behandlingar betraktas som experimentella på grund av otillräcklig dokumentation av effekt och biverkningar, t.ex. HIFU (high intensity focused ultrasound), kryoterapi (nedfrysning), radiofrekvensbehandling, irreversibel elektrovaporation (IRE) och interstitiell photodynamisk behandling (IPDT). De ska därför inte användas utanför vetenskapliga studier. Detta gäller även för alla former av fokal behandling (behandling av enbart den del av prostatakörteln där cancer påvisats).

## 12.3 Omvårdnad och rehabilitering vid kurativt syftande behandling

### 12.3.1 Handläggning av biverkningar

#### Rekommendationer

Enheter som utför kurativt syftande behandling ska ha strukturerade rehabiliteringsprogram för biverkningar från urinvägar, tarm och sexualfunktion (klinisk praxis). Se även kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering.

Risker för olika biverkningar beskrivs i patientinformationen om tidigt upptäckt prostatacancer ([bilaga 3](#)) och handläggningen av dem i kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering.

Alla patienter som genomgår radikal prostatektomi bör få träffa en uroterapeut eller sjukgymnast före och efter operationen för information om bäckenbottenträning. Individuellt anpassade inkontinenshjälpmedel är viktigt för rehabiliteringen tillbaka till ett fungerande dagligt liv.

Patienten ska tidigt erbjudas information om vilka behandlingar för erektil dysfunktion som finns att tillgå och om att tidig sexuell aktivitet är bra för återhämtningen. Behandlingen kan bli ekonomiskt kostsam för patienten och är därmed inte en självklarhet för alla. Patienten ska kunna diskutera sexualfunktionen vid läkar- och sjuksköterskekontakter. Män som har behov av ytterligare professionell hjälp bör få möjlighet till samtal med en sexologiskt utbildad person.

### 12.3.2 Information och stöd till patienten

Kontaktsjuksköterskan ansvarar, tillsammans med behandlande läkare, för att patienten får information om planerad behandling och om de biverkningar som behandlingen kan medföra. Min vårdplan uppdateras i samråd med patienten. Informationen bör vara både muntlig och skriftlig; patientinformationen framtagen i vårdprogrammet ska delas ut. Patienten ska

känna till att han har möjlighet till en förnyad medicinsk bedömning före behandlingsbeslutet. Patienten bör rekommenderas fysisk aktivitet. Patienter som röker ska informeras om att rökning ökar risken för biverkningar och återfall efter behandlingen, rekommenderas rökstopp och erbjudas hjälp att sluta röka.

Patienten behöver ofta mycket stöd och råd under de första månaderna efter behandling. Kontinuitet och tillgänglighet är viktigt. I detta skede är rehabiliteringsplanen ett viktigt verktyg.

## 12.4 Neoadjuvant och adjuvant behandling

### 12.4.1 Neoadjuvant hormonbehandling i samband med kirurgi

#### Rekommendationer

Neoadjuvant hormonbehandling ska inte ges inför radikal prostatektomi (SoS NR 2014: Icke-göra).

Flera randomiserade studier har utvärderat effekten av hormonell behandling inför radikal prostatektomi (209). Flera av dem visade att neoadjuvant hormonbehandling vid kliniskt lokaliserad sjukdom minskade andelarna med pT3, pN1 och cancer i resektionsranden, men inte minskade risken för kliniskt återfall efter upp till 7 års uppföljning. Neoadjuvant hormonbehandling försämrar underlaget för att ta ställning till adjuvant behandling genom att påverka den histologiska bilden och PSA-värdet.

### 12.4.2 Neoadjuvant hormonbehandling i samband med strålbehandling

#### Rekommendationer

- Neoadjuvant behandling med GnRH-analog och bicalutamid bör ges inför och under strålbehandling mot högriskcancer (SoS NR 2014: Prio 4) och utbredd mellanriskcancer (SoS NR 2014: Prio 5).
- Behandlingen bör påbörjas omkring 3 månader före strålbehandling och pågå totalt 6 månader (⊕⊕⊕⊕). Vid betydande inslag av Gleasongrad 5 kan strålbehandlingen påbörjas direkt efter hormonbehandlingen (⊕⊕), eftersom många av dessa cancrar inte är hormonberoende.
- Effekten av GnRH-analogen bör kontrolleras med blodprov för testosteron och PSA innan strålbehandlingen påbörjas (⊕⊕).

Neoadjuvant kombinerad androgen blockad vid mellan- och högriskcancer ökar cancerspecifik, metastasfri och sjukdomsfri överlevnad (174, 209-214). Det bör dock påpekas att i samtliga studier utom en (213) har man använt extern strålbehandling i doser som i dag betraktas som inadekvata ( $\leq 70$  Gy mot prostatakörteln). Det har därför ifrågasatts om neoadjuvant hormonbehandling har någon påtaglig tilläggseffekt vid strålbehandling med de högre doser som ges i dag (215). Man får även väga in att en betydande andel av det som idag klassificeras som mellanriskcancer hade klassificerats som lågriskcancer då de randomiserade studierna genomfördes (klassifikation före respektive efter ISUP 2005). Mellanriskcancer är en heterogen grupp

(216), och vid begränsad utbredning av Gleasongrad 4 behövs sannolikt inte neoadjuvant hormonbehandling (217).

Biverkningarna av neoadjuvant kastrationsbehandling är inte obetydliga, särskilt när det gäller sexuell funktion (218). Kastrationsbehandling ökar risken för akut kardiovaskulär sjukdom, särskilt för män med en nyligen genomgången sådan sjukdom. Detta måste också vägas in när man värderar nytta i förhållande till risker och bieffekter av neoadjuvant hormonbehandling (219).

Neoadjuvant kombinerad androgen blockad med GnRH-analog och bicalutamid bör ges under 3–6 månader (174). Bicalutamid ska påbörjas en vecka före injektionen med GnRH-analog som ”flareprofylax”. Utfallet har varit sämre för patienter som inte fått bicalutamid under hela den neoadjuvanta behandlingen (220, 221). Om adjuvant bicalutamid planeras, kan för enkelhetens skull dosen 150 mg ges från ”flare-profylaxen” fram till den adjuvanta behandlingen. Bröstbestrålning behövs endast inför monoterapi med bicalutamid.

### 12.4.3 Adjuvant hormonbehandling efter kirurgi

#### Rekommendationer

Adjuvant hormonbehandling efter radikal prostatektomi rekommenderas inte vid omätbart PSA om inte risken för lokalt återfall bedöms vara mycket hög (SoS NR 2014: Prio 5).

En randomiserad studie har visat ökad sjukdomsfri och total överlevnad med adjuvant kastrationsbehandling efter att lymfkörtelmetastasering påvisats vid radikal prostatektomi (222). Adjuvant behandling med bicalutamid efter radikal prostatektomi ledde emellertid inte till förlängd överlevnad, vare sig vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom (223). Eftersom många av dessa patienter förblir fria från återfall under lång tid och några kan vara botade, finns anledning att vara återhållsam med adjuvant hormonbehandling. Det finns inga randomiserade studier som jämför adjuvant hormonbehandling med tidig hormonbehandling vid ett stigande PSA-värde, men fallkontrollstudier talar för att man hos en del patienter kan avvakta med behandling i flera år även efter att ett biokemiskt återfall har påvisats (se kapitel 13 Behandling av återfall ) (224, 225).

### 12.4.4 Adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling

#### Rekommendationer

Adjuvant behandling med bicalutamid under 2–3 år efter en kurativt syftande strålbehandling rekommenderas vid högriskcancer (SoS NR 2014: Prio 3).

Adjuvant GnRH-analog eller bicalutamid under 2–3 år efter en strålbehandling förbättrar överlevnaden för patienter med högriskcancer (223, 226-229). Vid adjuvant behandling rekommenderas i första hand bicalutamid på grund av att det ger mindre biverkningar än GnRH-analoger.

## 12.4.5 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi

### Rekommendationer

- Adjuvant strålbehandling 64–70 Gy/32–35 fraktioner rekommenderas vid utbredd cancerväxt i resektionsränderna (230) i frånvaro av påvisad lymfkörtelmetastasering (SoS 2013: Prio 5).
- För patienter med cancerväxt i resektionsrand < 3 mm utan lymfkörtelmetastaser rekommenderas postoperativ strålbehandling först vid ett stigande PSA-värde (SoS 2013: Prio 4). Vid cancerväxt i resektionsrand däremellan (3–10 mm) kan man överväga adjuvant strålbehandling, fr.a. om tumören i resektionsranden har Gleasongrad  $\geq 4$  (230–233).
- Beslutet om adjuvant strålbehandling ska baseras på PAD från radikal prostatektomi och PSA-värdet 4–8 veckor postoperativt. Ju större område med cancer i resektionsranden desto högre är risken för lokalt återfall.

Med adjuvant strålbehandling avses strålbehandling som ges vid hög risk för postoperativt återfall hos patienter med PSA < 0,1 µg/l. Strålbehandling vid postoperativt PSA  $\geq$  0,1 µg/l och vid senare stigande PSA-värde benämns ”salvage strålbehandling”, men tekniken är densamma som vid adjuvant strålbehandling. Se avsnitt 12.1 Kurativt syftande behandling.

Adjuvant strålbehandling 60–64 Gy mot prostatabädden har visats minska risken för lokalt och biokemiskt återfall (stigande PSA-värde) med 20 procentenheter för patienter med cancer i resektionsranden eller pT3, utan påvisad lymfkörtelmetastasering (234–236). Risken för fjärrmetastaser minskade med 10 procentenheter och risken för död i prostatacancer med 8 procentenheter efter 10 år i den av studierna som inkluderat störst andel patienter med negativa prognostiska faktorer. I den av de båda andra studierna som har redovisat uppföljning över 10 år påvisades däremot ingen signifikant skillnad i överlevnad (237). I denna studie sågs en minskad risk för biokemiskt återfall efter strålbehandling enbart om en central omgränsning av PAD kunde påvisa cancer i resektionsranden, då risken för biokemiskt återfall minskade med 30 procentenheter (238). Studien visar att bedömningen av radikalitet är svår. Många använder i dag högre dos (70 Gy) än vad som getts i de randomiserade studierna (60–64 Gy), eftersom modern teknik medför bättre precision och därmed mindre behandlad volym och mindre risk för allvarliga biverkningar.

Det är oklart vid hur högt postoperativt PSA-värde sannolikheten för metastatisk sjukdom är så stor att kompletterande, kurativt syftande strålbehandling inte kan anses indicerad. I två av de tre randomiserade studierna hade en tredjedel av patienterna PSA  $\geq$  0,2 µg/l postoperativt (228, 235, 236). Även för dessa minskade postoperativ strålbehandling risken för återfall, men man kan ur studierna inte utläsa hur höga PSA-värden de hade.

I en relativt stor nyligen publicerad studie RTOG 9601 (239) som värderar tillägget av bicalutamid till strålbehandling inkluderades främst patienter i ren

salvagesituation med stigande PSA efter i medeltal 2,1 år postoperativt. Majoriteten hade PSA nadir < 0,5 postoperativt, 12 % hade aldrig gått ned under 0,5. Vid inklusion i studien hade hälften av alla män PSA > 0,7. Tillägget av bicalutamid renderade i en överlevnadsvinst för gruppen med PSA 0,7-4,0.

Vid postoperativt initialt högt PSA >1-2 µg/l är vår bedömning att man bör betrakta cancer som metastaserad och därmed inte ge postoperativ strålbehandling om det inte är mycket utbredd cancer i resektionsränderna. Det är också oklart om bildiagnostiska metoder är av värde i denna situation.

Omkring hälften av patienterna som inte fick adjuvant strålbehandling i dessa studier förblev återfallsfria efter 5 år. Det skulle innebära en betydande överbehandling om alla patienter med cancer i resektionsranden eller pT3 fick adjuvant strålbehandling. En fall-kontrollstudie talar för att det går bra att avvakta med strålbehandling tills PSA-värdet stiger, i stället för att ge adjuvant strålbehandling vid ett omätbart PSA-värde (240). Även frånvaron av överlevnadsvinst i den randomiserade studien med längst uppföljning talar för detta, eftersom många av dem som inte fick adjuvant strålbehandling i stället fick strålbehandling vid ett stigande PSA-värde (237).

De tre randomiserade studierna inkluderade inte patienter med påvisad lymfkörtelmetastasering (228, 235, 236). Observationsstudier talar dock för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom (140, 141, 207) som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser (142, 206, 208) (⊕). Värdet av att även strålbehandla de iliakala lymfkörtelstationerna är oklart.

Även värdet av neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling vid postoperativ strålbehandling är oklart. En interimistisk analys av en randomiserad studie talar dock för att adjuvant bicalutamid under 2 år förbättrar överlevnaden för patienter med negativa prognostiska faktorer (241).

#### 12.4.6 Annan neoadjuvant och adjuvant behandling

##### **Rekommendationer**

Neoadjuvanta och adjuvanta behandlingar utöver hormonella behandlingar och strålbehandlingar som ovan beskrivits, ska enbart ges inom ramen för kontrollerade studier (vårdprogramsgruppens bedömning).

Två nordiska studier (SPCG-12 och -13) som värderar tillägg av cytostatikabehandling efter kirurgi och strålbehandling har avslutat inklusionen, men resultaten har ännu inte publicerats. SPCG-12 värderar tillägg av docetaxel efter radikal prostatektomi med hög risk för metastatiskt återfall. SPCG-13 värderar tillägg av docetaxel efter strålbehandling för högriskcancer (242-245).

## 12.5 Sjukdomsspecifik behandling utan kurativt syfte

### 12.5.1 Primär hormonell behandling i frånvaro av påvisade metastaser

#### Rekommendationer

Patienten ska informeras om möjliga behandlingsalternativ, inklusive exspektans. Om kurativt syftande behandling inte är aktuell, rekommenderas följande för patienter utan kända fjärrmetastaser:

Patienter utan symtom av cancer

- Låg- och mellanriskcancer: Ingen behandling, exspektans (Hormonell behandling SoS NR 2014: Icke-göra)
- Högriskcancer: Behandling med i första hand bicalutamid (SoS NR 2014: Prio 4), i andra hand GnRH-analog. Kirurgisk kastration endast om patienten så önskar (⊕⊕⊕). Vid mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid är exspektans ett gott alternativ (SoS NR 2014: Prio 7)

Patienter med lokala symtom av cancer

- Hormonell behandling, i första hand bicalutamid (⊕⊕⊕⊕).
- Vid betydande symtom kan man inleda med GnRH-analog, eventuellt kombinerad androgen blockad, och senare byta till bicalutamid (⊕⊕).
- Kirurgisk kastration endast om patienten själv särskilt önskar det (klinisk praxis).
- TURP ska övervägas om symtomen bedöms bero på infravesikalt avflödes hinder och inte på överväxt av cancer in i blåsan eller sfinktern (klinisk praxis).

Patienter som på grund av ålder eller samsjuklighet inte bedöms ha nytta av en kurativt syftande behandling handläggs med exspektans eller hormonell behandling. Rekommendationerna om när hormonell behandling ska inledas baseras i huvudsak på tre stora randomiserade multicenterstudier: EPC (223, 246), EORTC (247) och MRC (248).

I EPC-studien gav bicalutamid förlängd överlevnad och förlängd tid till klinisk progress, samt minskad risk för metastasrelaterade komplikationer, för patienter med lokalt avancerad prostatacancer efter 7 års medianuppföljning (223). Vid lokaliserad prostatacancer gav däremot bicalutamid sämre överlevnad (SoS NR 2014: Icke-göra). Effekten av behandling med bicalutamid var beroende av PSA-värdet vid randomisering, med en negativ effekt vid PSA < 10 µg/l och en positiv effekt vid PSA > 30 µg/l (246). I EORTC-studien var det en signifikant fördel för tidig behandling endast för patienter med en dubblingstid för PSA < 1 år eller PSA > 50 µg/l (247). MRC-studien visade liknande resultat för patienter utan skelettmetastaser (248).

Sannolikheten för lymfkörtelmetastaser ökar vid höga PSA-värden och hög Gleasonsumma. Högriskcancer är sällan lokaliserad och ofta metastaserad,

även om en metastasutredning inte påvisar någon spridning, varför den kan jämföras med en lokalt avancerad sjukdom. PSA-utvecklingen över tid är en stark prognostisk faktor; en snabb ökning talar för metastasering och för tidig hormonell behandling, medan prognosen är betydligt bättre vid en långsam ökning. I det senare fallet är det rimligt att avvakta med behandling även vid höga PSA-värden utan symtom och fjärrmetastaser.

### 12.5.2 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0)

#### Rekommendationer

- Vid begränsad regional lymfkörtelmetastasering (se även kapitel 13 Behandling av återfall):
  - Lokal behandling (radikal prostatektomi med lymfkörtelutrymning eller kurativt syftande strålbehandling med hormonell behandling) bör övervägas och diskuteras med patienten som alternativ till enbart primär hormonell behandling (⊕⊕).
- Vid utbredd lymfkörtelmetastasering (se även kapitel 13 Behandling av återfall):
  - Initialt bör enbart hormonell behandling ges (⊕⊕⊕)
  - Tidig cytostatikabehandling kan övervägas enligt avsnitt 12.5.3 Primär behandling vid fjärrmetastaser
- Efter radikal prostatektomi (se även kapitel 12.4.5 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi):
  - Diskutera postoperativ strålbehandling vid MDK (⊕)
  - Vid omätbart PSA: avvakta med behandling (⊕⊕⊕).
  - Vid mätbart PSA: vid dubblingstid för PSA under 1 år eller Gleasonsumma 8–10 bör hormonell behandling sättas in utan dröjsmål (⊕⊕⊕). Övriga rekommenderas hormonell behandling först vid PSA 5–10 µg/l (⊕⊕⊕).

#### Alternativ för hormonell behandling:

- I första hand bicalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning (⊕⊕⊕).
- I andra hand GnRH-analog (⊕⊕⊕).
- Kirurgisk kastration endast om patienten själv önskar sådan (⊕⊕⊕).

Tidig hormonell behandling ger längre överlevnad än om behandlingen påbörjas först vid skelettmetastasering (222), men det finns inga studier som visar att det är bättre att sätta in behandling redan vid mycket låga PSA-värden efter en radikal lokalbehandling. Om PSA-värdet ökar långsamt och Gleasonsumman är  $\leq 7$  kan man avvakta flera år innan behandlingen påbörjas (180, 224, 225, 243, 249).

### 12.5.3 Primär behandling vid fjärrmetastaser

#### Rekommendationer

- Fjärrmetastaserad prostatacancer ska behandlas med kirurgisk kastration (SoS NR 2014: Prio 3), GnRH-analog (SoS NR 2014: Prio 3), eller parenteralt östrogen (SoS NR 2014: Prio 4). För symtomfria patienter med begränsad metastasering är bicalutamid ett alternativ (⊕⊕⊕).
- Tillägg av docetaxel vid start av kastrationsbehandling bör erbjudas patienter med nydiagnostiserad fjärrmetastaserad sjukdom med gott allmäntillstånd och ringa samsjuklighet (⊕⊕⊕).
- Patienter med nydiagnosticerad fjärrmetastaserad sjukdom, aktuella för kombination av cytostatika- och kastrationsbehandling, bör i tillägg till skelettundersökning, genomgå skiktröntgen av thorax och buk innan start av behandling för kartläggning av metastasutbredning.
- ”Flareprofylax” med bicalutamid 150 mg x 1 ska ges under 4 veckor med start en vecka före första injektionen av GnRH-analog (⊕⊕).
- Vid behandlingssvikt under behandling med enbart bicalutamid bör man tidigt byta till kastrationsbehandling (⊕⊕).
- Patienter med svåra smärtor, obstruktion av de övre urinvägarna eller neurologiska symtom bör i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-antagonist (⊕⊕⊕).

Patienter med symtomgivande fjärrmetastasering ska behandlas snarast möjligt. Tidigt insatt behandling har visats minska risken för komplikationer som ryggmärgs-kompression och uretär-obstruktion (248).

Nya data från studier som kombinerat kastrationsbehandling med cytostatikabehandling i det initiala förloppet har ändrat hur vi ser på primärbehandling vid metastaserad sjukdom. Två av tre större randomiserade studier har visat att tidigt insatt cytostatikabehandling tillsammans med kastrationsbehandling påtagligt förlänger överlevnaden. Behandlingen gavs i form av docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> givet i treveckors-schema vid sex tillfällen med eller utan prednisolon 10 mg med start inom tre–fyra månader efter start av kastrationsbehandling. I de två största studierna (CHAARTED och STAMPEDE) var överlevnadsvinsten 17–22 månader för gruppen med metastaser (245, 250). Den minsta studien har inte påvisat någon förlängd överlevnad (251). En kompletterande meta-analys av dessa studier (242) visar att nio procentenheter fler män levde efter fyra år i gruppen som erhöll kombinationsbehandling jämfört med enbart hormonbehandling.

Merparten av patienterna i studierna hade metastaser vid diagnos, betydligt färre var patienter med metastasrecidiv efter tidigare kurativ behandling. Även om det inte finns någon anledning att tro att behandlingseffekten skulle vara annorlunda vid start i recidivsituationen så måste man vara medveten om att det inte är studerat.

I metaanalysen värderades också effekten av cytostatikabehandling vid primärbehandling av M0-sjukdom. En tydligt förlängd tid till behov av ytterligare behandling kunde visas, men uppföljningstiden är ännu för kort för att säkert kunna säga något om förlängd total överlevnad.



Generellt har patienterna som inkluderats i de här studierna varit yngre än den genomsnittlige prostatacancerpatienten. De hade en medelålder på 63–66 år och var i gott allmäntillstånd. Slutsatsen blir att tidig cytostatikabehandling ska vara standardbehandling hos män som tål det och har metastaserad sjukdom. Män utan metastaser som startar kastrationsbehandling ska informeras om de data som finns om förlängd tid till ytterligare behandlingsbehov.

För män som har nedsatt allmäntillstånd av annan orsak än metastaserad prostatacancer och som inte är aktuella för kombinationsbehandlingen är det viktigt att veta att medianöverlevnaden är i genomsnitt endast 6 veckor kortare vid behandling med bicalutamid än vid kastration (252). För patienter med begränsad, icke symtomgivande skelettmetastasering är initial behandling med bicalutamid därför ett alternativ till kastration.

## 12.5.4 Olika typer av kastrationsbehandling

### 12.5.4.1 Kirurgisk kastration

Ingreppet kan utföras som antingen subkapsulär eller total orkidektomi (ablatio testis). Det ger omedelbar nedgång i cirkulerande testosteron, vilket är en fördel vid hotande ryggmärgskompression. Kostnaden är låg, lägre än för ett års behandling med GnRH-analog. Nackdelarna är att många upplever det som en stympande behandling och att det är ett irreversibelt ingrepp. Om det inte är säkert att kastrationsbehandlingen ska vara livslång ska den därför påbörjas med GnRH-analog.

### 12.5.4.2 Medicinsk kastration med GnRH-analog

Behandling med GnRH-analoger bedöms likvärdig med kirurgisk kastration, såväl för effekt på sjukdomen som för bieffekter. Det finns flera likvärdiga preparat för depåinjektioner som ges med 1, 2, 3 eller 6 månaders intervall. Kostnaden för ett års behandling är klart högre än för kirurgisk kastration och parenteralt östrogen.

Den initialt ökande insöndringen av testosteron vid den första injektionen kan ge eller förvärra symtomen ("flare") innan kastrationen nås efter 2 veckor. Behandling med bicalutamid 150 mg dagligen bör därför påbörjas 1 vecka före första injektionen med GnRH-analog (baserat på halveringstiden 3 dygn) och fortsättas under 4 veckor (SoS NR 2014: Prio 3). Valet av dosen 150 mg baseras på att 50 mg ger otillräcklig receptorblockad vid fysiologiska testosteronnivåer (253) och därmed knappast kan blockera de suprafysiologiska nivåerna vid "flare".

Om man efter behandlingen med GnRH-analog inte ser den förväntade nedgången i PSA ska plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara < 0,7 nmol/l (254, 255), men vad som är en terapeutiskt relevant "kastrationsnivå" är inte klart definierat.

### 12.5.4.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist

Degarelix (Firmagon®) finns för närvarande endast som subkutan injektion med 1 månads intervall (256, 257). Degarelix ger kastrationseffekt inom ett dygn utan "flare" och är därför ett bra alternativ till kirurgisk kastration när

snabb effekt önskas vid svåra symtom, t.ex. obstruktion av de övre urinvägarna eller hotande kompression av ryggmärgen. Om man inte ser den förväntade nedgången i PSA ska plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara  $< 0,7$  nmol/l (254, 255), men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastationsnivå” är inte klart definierat. Vid byte från GnRH-antagonist till GnRH-agonist behövs inte flareprofylax med antiandrogen. En liten stegring av S-testosteron över kastationsnivå uppstår under en kortare tid har dock inte visats ha någon klinisk betydelse (258).

#### 12.5.4.4 Biverkningar av kastationsbehandling (kirurgisk kastation, GnRH-analog, GnRH-antagonist)

För referenser till detta avsnitt hänvisas till följande översiktsartikel: (259).

De allra flesta upplever plötsliga *värmevallningar och svettningar*. Dessa kan behandlas med motion, akupunktur, antiöstrogen (toremifen 60 mg x 1), antiandrogen (cyproteron 50 mg 1–2 x 1–2), hydrox-progesteron 150 mg intramuskulärt eller östrogen som depotplåster (25 µg/dag).

*Minskning av könsdriften* (libido) med sekundär erektionssvikt drabbar nästan alla. Erektionssvikten kan behandlas på sedvanligt sätt, men ofta blir den sexuella tillfredsställelsen dålig om lusten saknas.

Många patienter får *ökning av subkutant fett* (ibland påtagligt i bröstet, lipomasti) och därmed sammanhängande *viktuppgång*. Muskelmassa och *fysisk prestationsförmåga* kan minska. Samtliga dessa bieffekter av kastation kan motverkas av regelbunden motion, vilket patienterna bör rekommenderas (SoS NR 2014: Prio 5).

Kastationsbehandling ökar risken för *kardiovaskulär sjukdom och diabetes mellitus typ 2*. Eventuella symtom på dessa sjukdomar bör uppmärksammas.

*Psykiiska biverkningar* kan vara av både kognitiv och affektiv natur. Symtom på depression bör uppmärksammas och föranleda behandling eller remiss för detta. En del patienter kan uppleva att livsglädjen samt initiativ- och viljekraften minskar.

Osteoporos: GnRH-analoger och -antagonister samt orkidektomi minskar successivt bentätheten. Efter 4 års behandling har hälften av patienterna osteoporos. Den relativa risken för frakturer upp till dubblas. Behandling med parenteralt östrogen och perorala antiandrogener ger inte osteoporos. Följande faktorer ökar risken för osteoporosrelaterade frakturer:

- hög ålder
- rökning
- hög alkoholkonsumtion eller annan fallbenägenhet
- låg kroppsvikt, lågt BMI, lång kroppslängd
- fysisk inaktivitet
- genomgången eller ärftlighet för fraktur i höft, humerus eller distalt i radius, eller kotkompression
- kortisonbehandling
- långvarig kastationsbehandling.

## Rekommendationer om utredning för och behandling av osteoporos:

*Bentäthetsmätning* (DEXA) rekommenderas efter 1 års kastrationsbehandling för patienter med flera riskfaktorer, för övriga efter 3 år (⊕⊕). Ny mätning görs efter 2 år vid T-värde -1 till -2,5 och efter 3 år vid T > -1 (⊕⊕).

Behandling: Råd ges om rökstopp och fysisk träning. Män med bristande födointag bör få vitamin D och kalcium (⊕⊕⊕). Indikationer för specifik behandling är (⊕⊕⊕⊕):

- kortisonbehandling
- genomgången osteoporosfraktur
- T < -2,5.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer förordar alendronat i tablettform 70 mg per vecka (SoS NR 2014: Prio 8), i andra hand, t.ex. vid sväljningssvårigheter eller svår njursvikt, ges denosumab (Prolia®) subkutant var 6:e månad (SoS NR 2014: Prio 10) och i tredje hand zoledronsyra (Aclasta®) intravenöst var 12:e månad. Vitamin D och kalcium ska alltid ges (⊕⊕⊕⊕). Byte från GnRH-analog till polyestradiolfosfat eller bicalutamid ska övervägas.

### 12.5.5 Övrig hormonbehandling

#### 12.5.5.1 Monoterapi med antiandrogener

Icke-steroidala antiandrogener hämmar bindningen av testosteron vid androgen-receptorn utan att minska testosteronnivån i plasma. Endast bicalutamid 150 mg dagligen är registrerat på denna indikation.

*Effekt:* Effekten på sjukdomen är likvärdig med den vid kastration vid lokalt avancerad prostatacancer utan fjärrmetastaser (260). Vid fjärrmetastasering är medianöverlevnaden endast 6 veckor kortare vid behandling med bicalutamid än vid kastrationsbehandling (261). För patienter med begränsad, icke symtomgivande skelettmetastasering är initial behandling med bicalutamid därför ett alternativ till kastration på grund av lindrigare biverkningar. Vid lokaliserad prostatacancer ger behandling med bicalutamid något sämre överlevnad än placebo (260).

*Biverkningar:* De flesta patienter utvecklar gynekomasti och bröstömhet. Alla patienter ska därför rekommenderas förebyggande bröstbestrålning (12–16 Gy x 1) (⊕⊕⊕) (262, 263). Behandlingen med bicalutamid kan påbörjas samma dag som strålbehandlingen ges (⊕⊕⊕). Om det är mycket angeläget att snabbt påbörja behandlingen med bicalutamid, kan den påbörjas någon vecka före strålbehandlingen (⊕). Vid etablerad gynekomasti kan man pröva tamoxifen 20 mg x 1 eller erbjuda en bröstreduktionsplastik (264, 265). Övriga biverkningar, inklusive allvarlig levertoxicitet, är sällsynta. Leverblodprov (ALAT) bör kontrolleras efter 1–3 och 4–6 månader. Monoterapi med bicalutamid ger inte osteoporos. Sexuell dysfunktion samt minskad fysisk och psykisk kapacitet förekommer i betydligt mindre utsträckning än under kastrationsbehandling.

#### 12.5.5.2 *Kombinerad androgen blockad*

För att blockera även binjurebarksandrogener kan kastrationsbehandling kombineras med bicalutamid (SoS NR 2014: Prio 8). Tidigare kallades detta ”total androgen blockad” (TAB), men eftersom man numera kan få en betydande effekt av ytterligare hormonellt verkande läkemedel är denna term olämplig. Den kliniska effekten kommer något snabbare än vid enbart kastration.

I en metaanalys var femårsöverlevnaden 3 procentenheter bättre vid kastrationsbehandling tillsammans med icke-steroidalt antiandrogen än vid enbart kastrationsbehandling (266). I en senare, japansk studie gav tillägg av bicalutamid till GnRH-analog ingen fördel för patienter med fjärrmetastaser, men längre överlevnad för patienter utan fjärrmetastaser (267).

#### 12.5.5.3 *Intermittent behandling med GnRH-analog*

Intermittent behandling med GnRH-analog har väsentligen likvärdig effekt som kontinuerlig kastrationsbehandling (SoS NR 2014: Prio 9) (268). Fördelarna är lägre kostnad än vid kontinuerlig behandling med GnRH-analog och att patienterna slipper biverkningar under den tidsperiod som testosteronnivåerna är nära normalvärdet, och därmed får en förbättrad livskvalitet (268). Vanligen utgör emellertid denna tidsperiod en mycket liten andel av behandlingen. En nackdel är att behandlingen kräver mer resurser för uppföljning.

#### 12.5.5.4 *Parenteral östrogenbehandling*

Polyestradiolfosfat (Estradurin®) ger kastration genom negativ återkoppling på hypofysnivå, men kan också verka direkt på prostatacancer cellerna. Estradurin® 240 mg intramuskulärt var 4:e vecka har lika god effekt på metastaserad prostatacancer som kombinerad androgen blockad och kirurgisk kastration (269, 270). Kostnaden är klart lägre än för GnRH-analoger. En pågående studie utvärderar östrogenplåster som behandling för avancerad prostatacancer (271). Estramustin (Estracyt®), en förening mellan östrogen och en mitoshämmare, används inte längre.

Vid besvärande svettningar och värmevallningar samt vid osteoporos av kastrationsbehandling bör byte till polyestradiolfosfat Estradurin® övervägas hos patienter utan kardiovaskulär sjukdom. Polyestradiolfosfat Estradurin® kan ge nedgång i PSA hos män med tidig, kastrationsresistent sjukdom, men dokumentationen av effekt i denna situation är obefintlig (⊕). Symtomgivande eller svår kardiovaskulär sjukdom, tromboembolisk sjukdom, samt antikoagulantibehandling och annan blödningsbenägenhet är kontraindikationer (på grund av intramuskulär administrering).

*Biverkningar:* Polyestradiolfosfat Estradurin® ger en något ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och vid längre tids behandling även kardiovaskulär dödlighet (269, 270), men betydligt mindre än peroral östrogenbehandling. De kardiovaskulära biverkningarna ses främst hos män som redan före behandlingen har någon form av kardiovaskulär sjukdom (272). Polyestradiolfosfat Estradurin® har samma negativa effekt på libido som vid kastration, men ger inte osteoporos (270). Svettningar och värmevallningar är sällsynta (269, 270). Brösten förstoras under behandling med

polyestradiolfosfat Estradurin® och patienterna ska erbjudas profylaktisk strålbehandling av bröstet på samma sätt som inför behandling med bicalutamid (se 12.5.5.1).

#### *12.5.5.5 Peroral östrogenbehandling*

Peroral östrogenbehandling var standardbehandlingen för avancerad prostatacancer från 1940-talet fram till 1970-talet, då randomiserade studier visade betydande kardiovaskulära biverkningar som ökade den kardiovaskulära dödligheten i samma storleksordning som behandlingen minskade dödligheten i prostatacancer (273). Användningen av peroral östrogenbehandling minskade därför drastiskt. Estramustin (Estracyt®), en förening mellan östrogen och en mitoshämmare, användes fram till början av 2000-talet mot kastrationsresistent prostatacancer, men även detta preparat har nu i stort sett slutat användas på grund av biverkningarna.

Peroral östrogenbehandling i form av diethylstilbestrol (DES) används fortfarande utanför Sverige vid kastrationsresistent prostatacancer (274-276).

### **12.5.6 Omvårdnad och rehabilitering i samband med hormonell icke kurativ behandling**

Patienten ska erbjudas såväl muntlig som skriftlig information om den hormonella behandlingens duration, verkningsmekanism och biverkningar. Min vårdplan uppdateras i samråd med patienten. Man bör stärka patientens hopp om att få en god livskvalitet trots kronisk cancersjukdom. Aktiv uppföljning med samtal om biverkningarna kan göra att patienten tolererar och accepterar behandlingen bättre, även om en del av biverkningarna är ofrånkomliga. Det finns ofta alternativ till den pågående behandlingen som kanske ger mindre negativ påverkan på livskvaliteten. Vid kastrationsbehandling försvinner den sexuella lusten och förmågan, vilket bör diskuteras med patienten och, om möjligt, hans partner. Om mannen har kvar den sexuella lusten kan erektionssvikten behandlas på vanligt vis. Patienter bör rekommenderas fysisk aktivitet och rökstopp.

De nya behandlingsmetoder som nu kommer för patienter med prostatacancer kräver systematisk uppföljning och kontroll av biverkningar för att sjukvården ska få kunskap om vilka omvårdnadsåtgärder som krävs och som har effekt.

## 12.6 Kastrationsresistent prostatacancer

### 12.6.1 Definition och initial handläggning

#### Rekommendationer

- Vid progress under behandling med GnRH-analog eller -antagonist ska plasmatestosteron mätas (⊕⊕⊕). Byte till ett annat preparat eller kirurgisk kastration ska göras om plasmatestosteronet är över 1,7 nmol/l (50 ng/dl) och kan övervägas vid värden mellan 0,7 (20 ng/dl) och 1,7 nmol/l (⊕⊕).
- Vid progress under hormonbehandling ska utredning av tumörutbredning (lokal, regional, fjärrmetastaserad) göras med skelettskintigrafi och datortomografi av thorax och buk. (klinisk praxis).
- Kastrationsresistent sjukdom innebär att plasmatestosteronvärdet är under 1,7 nmol/l och att det finns minst ett av nedanstående tecken till progress
  - lokal progress värderad genom palpation eller bilddiagnostik
  - nyttillkomna eller växande metastaser
  - PSA-värde över 2 µg/l som ökat minst 1 µg/l i två på varandra följande laboratorieprov med minst en veckas mellanrum.
- Patienter med kastrationsresistent prostatacancer ska erbjudas ett multidisciplinärt omhändertagande.
- Alla patienter med nyligen konstaterad metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som bedöms tolerera behandling ska diskuteras på MDK.
- Kastrationsbehandling ska behållas under hela det fortsatta sjukdomsförloppet (⊕⊕).
- Vid snabb progress av sjukdomen trots lågt PSA-värde ska utredning av neuroendokrin differentiering övervägas. (⊕⊕) (se avsnitt 10.1.9.1 Neuroendokrin differentiering).
- Patienter bör om möjligt inkluderas i kliniska studier och lämna biobanksprover.
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt Prostatacancer (PPC).

Förr eller senare progredierar prostatacancersjukdomen under hormonell behandling och idag vet vi att prostatacancer celler även i detta skede styrs av såväl androgenberoende som androgenoberoende mekanismer (277, 278). Tiden till progress varierar från någon månad till mer än ett decennium. Vid högt differentierad och begränsad sjukdom är chansen större för en långvarig remission under hormonell behandling, än vid lågt differentierad och vitt metastaserad sjukdom (279-281). Man räknar med att åtminstone en del kloner av cancer celler växer snabbare med tillgång till androgener även under sen palliativ fas. Vanligen stiger PSA-värdet under många månader innan symtom uppkommer, men denna tid varierar mycket mellan olika patienter och snabb progress utan ökning av PSA-värdet förekommer.

## 12.6.2 Kastrationsresistent prostatacancer utan känd spridning

### Rekommendationer

- Män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer ska i första hand behandlas inom ramen för kliniska prövningar.
- Män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer bör erbjudas tät klinisk kontroll (var 3:e månad). Ny bildiagnostik bör utföras vid PSA >10 µg/l och/eller PSA dubblingstid < 6 månader och/eller ökande symtom (klinisk praxis).

En växande grupp män med kastrationsresistent prostatacancer har ingen känd spridning. Flertalet av dessa har troligen metastaserad sjukdom som inte kan detekteras med tillgängliga bildiagnostiska metoder (oftast datortomografi och skelettskintigrafi)(282). Värdet av helkropp-MR eller PET med olika spårämnen är ännu ej helt klarlagt, men utvecklingen inom området är snabb (283). Naturalförloppet för män med kastrationsresistent prostatacancer utan känd spridning (284-286) har studerats genom att observera kontrollarmarna i flera randomiserade fas-3 studier för denna grupp och resultaten tyder på att PSA-dubblingstiden och PSA-nivån bäst förutser tid till första metastas.

Det finns idag ingen evidensbaserad behandling för denna grupp. Om möjligt ska patienten erbjudas inklusion i kliniska prövningar där ett flertal pågår även i Sverige (se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). För övriga rekommenderas tät uppföljning, cirka var tredje månad. Ny bildiagnostik (skelettundersökning, datortomografi buk och thorax) bör utföras om PSA stiger till 10 µg/l, om PSA dubblas på < 6 månader eller vid ökande symtom (282, 283).

För patienter som inte kan inkluderas i en studie kan det vara av värde att pröva tillägg av bicalutamid (sekundär kombinerad androgen blockad) till kastrationsbehandlingen. Det ger sjunkande PSA-värden hos ca en tredjedel av patienterna under några månader, i enstaka fall i upp till mer än ett år. Bicalutamid ska alltid sättas ut vid progress under kombinerad androgen blockad. Utsättningen leder till sjunkande PSA-värden ("antiandrogen withdrawal effect") hos en tredjedel av patienterna. Sänkningen är vanligen måttlig och varar oftast bara några månader.

### 12.6.3 Kastrationsresistent prostatacancer med känd spridning (mCRPC)

#### Rekommendationer

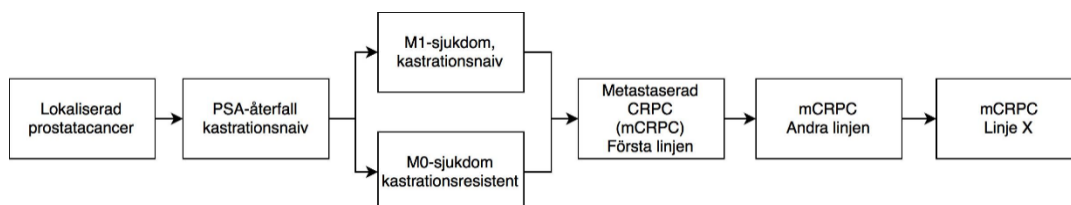
- Patienter med kastrationsresistent prostatacancer ska erbjudas ett multidisciplinärt omhändertagande.
- Alla patienter med nyligen konstaterad metastaserad kastrationsresistent prostatacancer ska diskuteras på MDK.
- Patienter bör om möjligt inkluderas i kliniska studier och lämna biobanksprover.
- Asymtomatiska eller mildt symtomatiska män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med gott allmäntillstånd bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, abirateron eller enzalutamid.
- Symtomatiska män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med gott allmäntillstånd bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, abirateron, enzalutamid, eller radium-223.
- Andra linjens behandling av män med asymtomatisk eller mildt symtomatisk metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och med gott allmäntillstånd avgörs bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Docetaxel, abirateron, enzalutamid eller cabazitaxel kan övervägas.
- Andra linjens behandling av män med symtomatisk metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och med gott allmäntillstånd avgörs bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Docetaxel, abirateron, enzalutamid, radium-223 eller cabazitaxel kan övervägas.
- Cirka 10–20 procent av de abirateron- och enzalutamidbehandlade patienterna har primär behandlingsresistens, vilket är viktigt att upptäcka i tid för att kunna erbjuda patienten terapiskifte (278, 287).
- Sekvensbehandling med abirateron och enzalutamid rekommenderas inte utanför kliniska prövningar p.g.a. avsaknad av evidens för behandlingseffekt (278, 287). Undantag är de patienter som på grund av biverkningar avslutar behandling inom de tre första månaderna (klinisk praxis).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt Prostatacancer (PPC).

Det finns nu ett antal effektiva behandlingar för män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer i form av cytostatikabehandling (docetaxel, cabazitaxel), hormonbehandlingar (abirateron, enzalutamid) och radionukleid (radium-223). Behandlingsordning av de nya terapierna har tidigare angivits i relation till om de givits före eller efter docetaxelbehandling (pre- och postkemo). Denna nomenklatur bör nu ersättas och behandlingarna bör benämnas första, andra, tredje linjens behandling se [figur 8](#) (281, 282). Effekten av andra och tredje linjens behandling är i regel sämre och behandlingsdurationen kortare än tidigare givna behandlingar. Det beror bland annat på ökande behandlingsresistens samtidigt som patienternas



allmäntillstånd successivt påverkas av progress av sjukdomen och biverkningar av tidigare behandlingar. Det är därför viktigt att alla patienter som vid MDK bedöms tolerera samtliga behandlingsalternativ handläggas av onkolog för diskussion och bedömning om lämplig behandlingsstrategi där även patientens synpunkter noga ska beaktas.

Figur 8. Modell över prostatacancers olika kliniska förlopp. Modifierad från Scher et al (281).



*Kastrationsnaiv: tidigare benämnt hormon känsligt skede*

*M1: metastaserad prostatacancer*

*M0: icke metastaserad prostatacancer*

*mCRPC: metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.*

Det saknas kunskap om bästa tidpunkten för start av behandling och i vilken sekvens eller i vilka kombinationer de nya behandlingarna ska ges till patienter med metastaserad kastrationsresistent sjukdom för att få bäst effekt (287-289). Flera prospektiva studier pågår men resultat saknas ännu och de retrospektiva genomgångar som publicerats är för små för att man ska kunna dra några säkra slutsatser (281). Det är därför med dagens kunskapsläge svårt att rekommendera vilken av behandlingarna som ska användas först. Patienter ska om möjligt erbjudas inklusion i kliniska prövningar och att lämna biobanksprov för utveckling av biomarkörer som kan styra behandlingsval.

Aktuella studier klassificerade patienter framför allt utifrån patientens allmäntillstånd (ECOG 1-4, för definition [se nedan](#)) och sjukdomens symtom (asymtomatiska, måttligt asymtomatiska och symtomatiska). Majoriteten av patienterna hade gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) och studieresultaten är därför framför allt applicerbara på denna patientgrupp. Patienter med påverkat allmäntillstånd (ECOG 2) hade generellt sämre behandlingsresultat. Män med ECOG 2 där allmäntillståndet förklaras av symtom av prostatacancer kan dock vara aktuella för behandling. Behandling av patienter med kraftigt påverkat allmäntillstånd (ECOG  $\geq 3$ ) är inte studerat och dessa patienter ska därför inte behandlas med de nya läkemedlen (282, 290-293).

Definitionen av symtomatisk sjukdom skiljer sig mellan olika studier men symtomen ska kunna relateras till patientens metastasutbredning. Det vanligaste symtomet är smärta. I flera av studierna definierades symtomgivande smärta som den smärta som på en numerisk skala (0-10) anges som  $\geq 4$  under det senaste dygnet vilket kan vara ett kliniskt användbart mått (klinisk praxis). Användningen av opioider för smärtlindring har i flera studier använts för att definiera symtomatisk sjukdom (294).

Utvärdering av behandlingseffekt av bromsande behandlingar givet i kastrationsresistent skede ska baseras på systematisk uppföljning av symtom, laboratorievärden, bilddiagnostik samt patientrapporterade mått (så kallade PROM – Patient Reported Outcome Measures).

Genom registrering i Nationella Prostatacancerregistret (NPCR) har vi idag mycket kunskap om diagnostik och primärbehandling av män med prostatacancer medan vi helt saknar information om prevalens, tillgång till behandling och behandlingsuppföljning av män med spridd prostatacancer. NPCR har därför utvecklat ett uppföljningsverktyg för denna patientgrupp kallat Patientöversikt Prostatacancer (PPC). PPC har flera funktioner, bland annat som styrpanel som grafiskt presenterar sjukdomsförlopp och behandling över en tidsaxel och som därmed stödjer mötet mellan patient och behandlande läkare samt utgör basen för återkoppling och kvalitetssäkring av behandlingen av män med avancerad prostatacancer lokalt, regionalt och nationellt.

#### *12.6.3.1 Basal utredning och utvärdering av behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer*

Behandlingsbeslut ska baseras på värdering av klinik (symtom och allmäntillstånd), bilddiagnostik, laboratorievärden samt bedömning av biverkningar och patientens önskemål.

#### Utredning

- Värdering av symtom.
- Bedömning av allmäntillstånd, helst enligt ECOG:
  - ECOG 0: Fullt aktiv i ett för individen normalt liv
  - ECOG 1: Kan inte utföra fysiskt krävande uppgifter, men klarar kontorsarbete, dagliga sysslor i hemmet och liknande fysiskt lätt till måttligt arbete.
  - ECOG 2: Kan inte utföra ens lätta arbetsuppgifter, men klarar själv av att sköta sin hygien och liknande aktiviteter ("Activities of daily living", ADL). Aktiv och rörlig mer än hälften av dagen.
  - ECOG 3: Klarar bara delar av sin hygien och liknande själv (ADL). Rörlig mindre än hälften av dagen; sängliggande eller bekvämt sittande större delen av dagen.
  - ECOG 4: Helt beroende av daglig omvårdnad för ADL. Tillbringar hela dagen i sängen eller bekvämt sittande.
- Laboratorieprov: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, alb, kreatinin, ASAT, ALAT, Bil, ALP, PSA, testosteron.
- Bilddiagnostik: skelettskintigrafi och DT buk och thorax.
- Diskussion om handläggningen vid MDK där det av anmälan ska framgå allmäntillstånd, samsjuklighet, tidigare given behandling och effekt av denna, metastasutbredning, aktuell klinisk, biokemisk och radiologisk progress.
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (PPC).

### Kontroller under pågående behandling

- Kontakt med sjuksköterska bör ske månadsvis för värdering av biverkningar.
- Preparatspecifik blodprovstagning.

### Utvärdering av behandlingseffekt

- Läkarbesök bör ske var tredje månad:
  - Värdering av symtom och allmäntillstånd (ECOG), rutinstatus
  - Laboratorieprov: Hb, LPK, TPK, Na, K, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA
  - Bilddiagnostik vid tremånaderskontroll baseras på metastasutbredning vid start av behandling. Vid lymfkörtel- och/eller visceral metastasering utförs DT buk och thorax, annars enbart skelettskintigrafi. Därefter vid biokemisk progress eller ökade symtom.
- Registrering i Patientöversikt prostatacancer (PPC), inklusive livskvalitet och symtomenkät (PROM), under införande.

Förutom ovanstående uppföljning för värdering av behandlingseffekten och patientens tillstånd, kan de olika preparaten kräva specifik uppföljning. Man bör dessutom kontinuerligt överväga behovet av anslutning till palliativt team.

#### *12.6.3.2 Avslutande av sjukdomsspecifik behandling*

Grundprincipen är att sjukdomsspecifik behandling, med undantag för kastrationsbehandlingen, ska sättas ut vid objektiv progress.

Primär behandlingsresistens ses hos de patienter som vid första utvärderingen av behandlingseffekt har PSA progress och/eller symtomprogress eller försämring av allmäntillståndet och/eller radiologisk progress.

Hos patienter med initialt behandlingssvar ska behandlingen avslutas vid minst två av följande:

- Klinisk progress (nyttillkomna symtom eller försämrat allmäntillstånd)
- Biokemisk progress ( $\geq 25$  procent från lägsta PSA värdet efter start av senast givna behandlingen, dock minst en stegring  $\geq 2$   $\mu\text{g/l}$ )
- Radiologisk progress (ökning av befintliga eller nyttillkomna metastaser).

PSA och andra biomarkörer ger kompletterande information, men deras utveckling bör vanligen inte ensamma avgöra om behandlingen ska fortsätta eller avbrytas. Notera särskilt att PSA initialt kan stiga på grund av cellsönderfall vid god effekt av cytostatika ("flare"). PSA-stegring under de första 12 veckorna utan kliniska symtom ska därför inte leda till att behandlingen avbryts (295, 296). Ett fortsatt stigande PSA vid 12 veckor under pågående cytostatikabehandling talar för en ineffektiv behandling. På liknande sätt kan ALP-stegring observeras hos patienter behandlade med abirateron samt i enstaka fall med enzalutamid under de första 12 veckorna och bör inte leda till att behandlingen avbryts utan kan tvärtom vara ett mått på god behandlingseffekt (297). Notera också att en ökad initial aktivitet ("bone flare") på skelettskintigrafi kan bero på läkningsprocess. Vare sig

stigande PSA, ökad aktivitet på skintigrafi eller ökad smärta är liktydigt med dålig behandlingseffekt av Radium-223 (298).

Vid kraftigt försämrat allmäntillstånd då den kvarvarande livstiden bedöms vara veckor snarare än månader bör så kallat brytpunktssamtal genomföras och samtliga sjukdomsspecifika behandlingar avslutas, eventuellt också kastrationsbehandling.

### 12.6.3.3 Hormonellt verkande behandlingar

#### Rekommendationer

- Abirateron (Zytiga®) tillsammans med prednisolon alternativt Enzalutamid (Xtandi®) kan erbjudas patienter som har kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer med gott allmäntillstånd, oberoende av om de har symtom eller inte, som första linjens (SoS NR 2014: Prio 7) och andra linjens (SoS NR 2014: Prio 6) behandling.
- Sekvensbehandling med abirateron Zytiga® och enzalutamid Xtandi® rekommenderas ej utanför kliniska prövningar (278, 287) p.g.a. bristande behandlingseffekt. Undantag är de patienter som på grund av biverkningar avslutar behandling inom de tre första månaderna (evidens saknas).

#### Abirateton (Zytiga®)

Abirateron (Zytiga®) blockerar enzymet  $17\alpha$ -hydroxylas och därmed all syntes av testosteron. Abirateron tillsammans med prednison dagligen gav i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad fas-3 studie drygt fyra månaders längre medianöverlevnad än enbart prednison för patienter med kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer med progress under eller efter docetaxel (290). För patienter med god behandlingseffekt förlängdes livstiden ytterligare. I en motsvarande studie för patienter med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer som inte fått cytostatika förlängdes tiden till smärtstillning med opiater med i genomsnitt 10 månader och överlevnaden med 4 månader (299).

*Indikation:* Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) oavsett symtom. Män med påverkat allmäntillstånd (ECOG 2) som orsakas av symtom av prostatacancer kan vara aktuella för behandling.

*Dosering:* Kapsel Zytiga® 250 mg, 4 kapslar en gång dagligen i kombination med Tablett Prednisolon 10 mg peroralt.

*Osteoporosprofilax* bör ges, eftersom mer än 3 månaders behandling med kortison förväntas. Den basala kastrationsbehandlingen ska behållas under behandlingen med abirateron.

*Biverkningar:* Hypokalemi, perifera ödem, hypertoni, urinvägsinfektion, diarré, hjärtsvikt och leverpåverkan är alla vanliga biverkningar.

#### Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt minst en gång per månad för värdering av biverkningar.
- Baslinjeprover: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Om baslinjeprover normala: K, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA vid 2 och 4 veckor efter behandlingsstart samt därefter varje månad under de tre första månaderna. Därefter endast Hb, K, kreatinin månadsvis (Ca om samtidig skelettstärkande behandling).
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) var tolfte vecka.

#### **Enzalutamid Xtandi®**

Enzalutamid är en androgenreceptorblockerare som i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad fas-3 studie gav knappt fem månaders längre medianöverlevnad för patienter med kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer med progress under eller efter docetaxel (293). För patienter med god behandlingseffekt förlängdes livstiden ytterligare. I motsvarande studie för patienter med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer som inte fått cytostatika förlängdes tiden till cytostatikabehandling med i genomsnitt 17 månader och överlevnaden med fyra månader (300, 301).

*Indikation:* Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) oavsett symtom. Män med påverkat allmäntillstånd (ECOG 2) som orsakas av symtom av prostatacancer kan vara aktuella för behandling.

*Dosering:* Tablett Xtandi® 40 mg, 4 tabletter en gång dagligen.

*Biverkningar:* Trötthet, huvudvärk, minnesstörning, värmevallningar, hypertoni, rastlösa ben-syndrom, torr hud, klåda och frakturer är alla vanliga biverkningar.

#### Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt en gång per månad för värdering av biverkningar.
- Baslinjeprover: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Om baslinjeprover normala: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT månadsvis under de tre första månaderna. Därefter var tredje månad.
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) var tolfte vecka.

#### 12.6.3.4 Övrig hormonell behandling kortison, progesteron, östrogen

##### Rekommendationer

- Kortison kan användas på vida indikationer i sen palliativ fas, när sjukdomsspecifik behandling inte är aktuell (⊕⊕⊕).
- Dexametason kan vara mer effektivt än prednisolon (⊕⊕).
- Vid behandling med kortison som förväntas pågå mer än 3 månader ska profylax ges mot osteoporos (⊕⊕⊕⊕).

Hos patienter där annan sjukdomsspecifik behandling inte är aktuell kan en låg dos prednisolon 10 mg dagligen påverka PSA-värdena hos omkring en femtedel av patienterna (302). Andra studier tyder på att dexametason 0,5 mg dagligen är mer effektivt (303, 304). Det är möjligt att dessa effekter på PSA återspeglar en kliniskt betydelsefull effekt på cancersjukdomen, men det är otillräckligt studerat. Kortison används också i kombination med de nya terapierna, b.la. cytostatika och vid abirateronbehandling, vilket betyder att kortisonbehandlingen i många fall kan bli långvarig och i dessa fall är osteoporosprofylax därför av yttersta vikt.

Det finns en viss dokumentation för effekt av Depo-Provera® som behandling för kastrationsresistent prostatacancer (305). Estradurin® har använts ensamt eller som tillägg till kastrationsbehandling vid kastrationsresistent prostatacancer, men det finns ingen vetenskaplig dokumentation för effekten (275).

#### 12.6.4 Cytostatika

##### Rekommendationer

- Docetaxel tillsammans med prednisolon kan erbjudas till patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med gott allmäntillstånd, oberoende av om de har symtom eller inte (SoS NR 2014: Prio 6).
- Cabazitaxel tillsammans med prednisolon kan erbjudas patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med gott allmäntillstånd med progress under eller efter behandling med docetaxel (SoS NR 2014: Prio 8).
- Osteoporosprofylax ska ges eftersom mer än 3 månaders behandling med prednisolon förväntas (⊕⊕⊕⊕).

##### 12.6.4.1 Docetaxel

Docetaxel är ett cytostatikum som verkar genom bindning till tubulin i cellerna, stabiliserar mikrotubuli och därmed hämmar celledelning. Docetaxel i kombination med prednisolon har i flera randomiserade studier visat förlängd överlevnad, minskade symtom och ökad livskvalitet hos behandlade patienter. Evidensen för veckovis behandling är något svagare än för två- respektive treveckorsschema. (291, 292, 306, 307). Trots detta behandlas en anmärkningsvärt liten andel av patienterna i Sverige med docetaxel (308). Överlevnadsvinsten varierade i studierna från ca tre upp till nio månader

(306). För patienter med god behandlingseffekt förlängdes överlevnaden ytterligare (307). Effekten var god i alla åldersgrupper och oberoende av om patienterna hade smärtor eller inte när behandlingen påbörjades (291, 292, 306, 307). Efter de första cyklerna kan man ibland se en övergående ökning av PSA ("flare") som inte beror på progress av sjukdomen (295, 296).

*Indikation:* Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0–2) oavsett symtom.

*Dosering:* Docetaxel kan ges som intravenös infusion varje, varannan eller var tredje vecka i doserna 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> resp. 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednisolon 10 mg per oralt, dagligen under hela behandlingen. Premedicinering ges med betapred. Vid god effekt och acceptabel toxicitet planeras ca 8–10 cykler vid 3-veckorsregim, 10–12 cykler vid 2-veckorsregim och 6 behandlingscykler (5 veckovisa behandlingar, en veckas paus) vid 1-veckasregim.

*Osteoporosbehandling* bör ges eftersom mer än 3 månaders behandling med kortison förväntas. Den basala kastrationsbehandlingen ska behållas under behandlingen med docetaxel.

*Biverkningar:* Benmärgspåverkan (anemi, leukopeni samt trombocytopeni), trötthet, perifer neuropati, smakupåverkan, nagelpåverkan, alopeci, muskuloskeletal smärta. Risken för biverkningar är större hos män i hög ålder (över 70-80 år), med betydande samsjuklighet eller med nedsatt allmäntillstånd.

Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt i samband med behandling för värdering av biverkningar.
- Baslinjeprover: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Inför varje kur (3-veckorsregim) Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT.
- Inför varje kur (1- och 2-veckorsregim) minst Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, kreatinin.
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) för utvärdering av effekt samt bedömning av biverkningar var tolfte vecka.

#### 12.6.4.2 Cabazitaxel (Jevtana®)

Cabazitaxel (Jevtana®) är ett cytostatikum som verkar genom bindning till tubulin i cellerna, stabiliserar mikrotubuli och därmed hämmar celledelning. I en randomiserad studie gav cabazitaxel i kombination med prednisolon cirka 2,5 månaders längre medianöverlevnad än mitoxantron vid progress efter docetaxel (309). För patienter med god behandlingseffekt förlängdes livstiden ytterligare. Den nationella rekommendationen från den så kallade NT-gruppen (Nya Terapier) är att cabazitaxel endast ska användas för behandling av metastaserande prostatacancer som initialt har svarat på docetaxel och som därefter progredierar inom 3 månader efter den sista dosen.

*Indikation:* Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0-2) oavsett symtom, som tidigare erhållit behandling med docetaxel dvs. i behandlingslinje 2–3.

*Dosering:* Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> ges som intravenös infusion var tredje vecka i kombination med prednison eller prednisolon 10 mg per oralt dagligen under hela behandlingen. Premedicinering med steroider, antihistamin och H2-agonister ska ges före varje behandling. Vid god effekt och acceptabel toxicitet planeras ca 6–8 cykler.

*Osteoporosbehandling* bör ges eftersom mer än 3 månaders behandling med kortison förväntas. Den basala kastrationsbehandlingen ska behållas under behandlingen med cabazitaxel.

*Biverkningar:* Benmärgspåverkan (anemi, leukopeni samt trombocytopeni), trötthet, diarré, illamående. Kemisk cystit (hematuri) förekommer och kan vara behandlingsbegränsande. Hos äldre patienter (> 75 år) ökar risken för biverkningar (309).

Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt i samband med behandling för värdering av biverkningar.
- Baslinjeprover: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA
- Inför varje kur: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT,
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning. Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) för utvärdering av effekt och biverkningar.

#### 12.6.4.3 Övrig cytostatikabehandling

Det finns ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Exempel är KEES (310) (kombination av ketokonazol, etoposid, estramustin, sendoxan och prednisolon givet peroralt), sendoxan (311) i kombination med prednisolon eller metotrexat och mitoxantron (312, 313). Dessa behandlingar kan hos vissa patienter vara av värde i symtomlindrande syfte om andra mer potenta läkemedel av något skäl inte kan ges.

#### 12.6.5 Radionukleidbehandling

##### **Rekommendation**

Radium-223 kan erbjudas patienter med kastrationsresistent prostatacancer med symtomgivande skelettmetastaser utan visceral metastasering och gott allmäntillstånd (SoS NR 2014: Prio 7).



## **Radium-223 Xofigo®**

Radium-223 är en radionukleid med egenskaper som liknar kalcium. Det binder selektivt till mineral i benvävnad, speciellt i metastaser. Där avges strålning med kort räckvidd i form av alfa-partiklar som ger en antitumoral effekt. I en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad fas-3 studie gav behandling med sex månadsvisa injektioner med radium-223 en överlevnadsvinst på ca 3,8 månader jämfört med placebo (298). Tiden till symtomgivande skelettrelaterade händelser (s.k. SSE) förlängdes med 6 månader.

*Indikation:* Behandling av män med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmestaser utan visceral metastaser och med gott allmäntillstånd (ECOG 0-2).

*Dosering:* Radium-223 ges som intravenösa injektioner i dos 55 kBq/kg kroppsvikt var fjärde vecka vid 6 tillfällen.

*Biverkningar:* De vanligast förekommande biverkningarna är anemi, illamående, kräkningar, trötthet, diarré och trombocytopeni. Patienten kan få ökad smärta från skelettet (flare) veckan efter behandling som kan kräva justering av smärtbehandlingen.

Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt i samband med injektion för värdering av biverkningar samt kroppsvikt.
- Baslinjeprover: Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK inför varje injektion.
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) var tolfte vecka.

Det är oklart hur behandlingseffekten av radium-223 ska utvärderas. Vare sig stigande PSA, ökad aktivitet på skintigrafi eller ökad smärta är liktydigt med dålig behandlingseffekt. Möjligen kan ALP-respons indikera behandlingseffekt (298). Grundprincipen är att hela behandlingen om sex månadsvisa injektioner ska genomföras om inte allmäntillståndet eller benmärgsfunktionen försämras allt för mycket.

### **12.6.6 Framtiden**

Under senare år har genetiska analyser av såväl primärtumör som metastaser av prostatacancer visat hur heterogen sjukdomen är inte bara mellan individer utan även inom en och samma individ (314) både vid diagnos och över tid. Nya såväl androgen- som androgenoberoende mekanismer som styr tillväxt och resistensutveckling av prostatacancer har kartlagts vilket i sin tur har lett till nya terapier riktade mot dessa mekanismer och även nya biomarkörer som potentiellt skulle kunna förutse behandlings svar. För närvarande pågår ett flertal sekvens- och kombinationsstudier av redan godkända preparat. Dessutom testas ett stort antal nya målriktade terapier med olika verkningsmekanism (hormonbehandlingar, immunterapi, PARP-hämmare

m.m.) (315). För en översikt se [www.cancercentrum.se/cancerstudier](http://www.cancercentrum.se/cancerstudier) samt NCI översikt av kliniska prövningar, [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/).

### **12.6.7 Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent, metastaserad prostatacancer**

Symtomlindring och livskvalitet har högsta prioritet i ett sent skede av sjukdomen. Samverkan mellan olika vårdgivare är då nödvändig för god vård. *Min vårdplan* ska uppdateras i samråd med patienten. Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att i god tid ta kontakt med primärvård, palliativ enhet, urologisk eller onkologisk klinik eller hemsjukvård. Kontaktsjuksköterskan ska vid behov förmedla kontakt med kurator, dietist eller annan specialkompetens.

Omvårdnaden vid cytostatikabehandling beror på typen av behandling. Patienten ska dock alltid erbjudas muntlig och skriftlig information om behandlingens syfte, duration och biverkningar. Det är viktigt att den ansvariga sjuksköterskan efterfrågar symtom, inte minst på ryggmärgskompression och uremi, och följer upp de insatta omvårdnadsåtgärderna.

Illamående ska bedömas på ett strukturerat sätt i samband med cytostatikabehandling.

De nya behandlingsmetoder som nu kommer för patienter med prostatacancer kräver systematisk uppföljning och kontroll av biverkningar för att sjukvården ska få kunskap om vilka omvårdnadsåtgärder som krävs och som har effekt.

## 13. BEHANDLING AV ÅTERFALL

### 13.1 Stigande PSA efter radikal prostatektomi

#### Rekommendationer

- För PSA-värden  $\leq 0,09 \mu\text{g/l}$  bör svaret från laboratoriet vara  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  (⊕).
- Vid stigande PSA efter radikal prostatektomi ska rektalpalpation utföras och handläggningen diskuteras vid en multidisciplinär konferens (klinisk praxis).
- Vid rimlig chans för enbart lokalt återfall hos patienter med mer än 5–10 års förväntad kvarvarande livstid, rekommenderas strålbehandling med kurativ intention snarast möjligt efter att man påvisat ett biokemiskt återfall (SoS NR 2014: Prio 4).
- Vid stigande PSA och värden över 0,7– 4,0 utan påvisad spridning kan man överväga strålbehandling i kombination med bicalutamid i två år vid  $\geq 10$  års förväntad överlevnad
- Övriga patienter rekommenderas antingen exspektans (vid långsamt stigande PSA-värden) eller behandling med bicalutamid (⊕⊕). Se texten nedan för valet mellan dessa alternativ.

#### 13.1.1 Bakgrund

Omkring en fjärdedel av patienterna som har genomgått radikal prostatektomi får med tiden stigande PSA-värden. Av dessa får mellan 10 och 70 procent skelettmetastaser inom 5 år. Risken för återfall och skelettmetastasering av sjukdomen efter radikal prostatektomi är beroende av Gleasongrad, tid till PSA-återfall och dubbleringstid av PSA (316, 317).

Biokemiskt återfall efter radikal prostatektomi definieras som två konsekutiva ökande PSA-värden över  $0,2 \mu\text{g/l}$ . Vid hög risk för lokalt återfall (cancer i resektionsranden) bör strålbehandling initieras vid stigande PSA i intervallet  $0,1–0,2 \mu\text{g/l}$ . PSA-värden  $\leq 0,09 \mu\text{g/l}$  beror inte sällan på kvarvarande godartad prostatavävnad (318–320). Dessa värden bör därför anges som  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  i svaret från laboratoriet, eftersom den kliniska nyttan av att känna till dessa låga värden är obetydlig och inte bedöms uppväga den oro som det kan medföra att ange varierande värden för patienten.

Vid biokemiskt återfall efter en radikal prostatektomi ska rektalpalpation utföras inför diskussionen om fortsatt handläggning vid en multidisciplinär konferens. Beslutet om behandling ska fattas direkt efter att återfallet konstaterats, eftersom chansen till bot minskar med stigande PSA-värden (321–323).

Vid de PSA-nivåer som hittills varit aktuella när man tagit ställning till en kompletterande strålbehandling tillför bildiagnostiska metoder sällan någon relevant information. Vid PSA-dubblingstid under 3 månader, PSA-värden över  $1–2 \mu\text{g/l}$  eller betydande inslag av Gleasongrad 5 bör man dock överväga metastasutredning med PET/DT eller MRT med diffusion (⊕⊕).

Värdet av iliakal lymfkörtelutrymning vid recidiv är oklart (228, 324), men en sådan kan övervägas vid begränsad metastasering (⊕).

### 13.1.2 Strålbehandling ("salvage radiotherapy")

Den enda kurativa behandlingen i denna situation är strålbehandling. För enbart ett lokalt återfall och därmed en god chans till komplett remission efter strålbehandlingen talar Gleasonsumma  $\leq 7$ , cancer i resektionsranden, frånvaro av cancer i sädesblåsor och lymfkörtlar, biokemiskt återfall mer än 2 år efter operationen och dubblingstid för PSA över 6–12 månader. Motsatsen talar för metastasering. Lokalt återfall förekommer även om man i PAD inte har kunnat påvisa cancer i resektionsränderna (320). Beroende på hur dessa prognostiska faktorer fördelar sig varierar chansen för komplett remission efter strålbehandling från 20 till 80 procent (321, 322). Den minskar med ökande PSA-värde (321, 322). Handläggningen ska därför diskuteras vid en multidisciplinär konferens så snart ett återfall har konstaterats, så att en eventuell strålbehandling inte fördröjs.

Det är oklart vid hur högt postoperativt PSA-värde sannolikheten för metastatisk sjukdom är så stor att kompletterande, kurativt syftande strålbehandling inte kan anses indicerad, se 12.4.5 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi. Nya data från RTOG 9601 studien visar att kombinationsbehandling med strålbehandling och antiandrogenbehandling kan vara effektivt även vid högre PSA,  $\geq 0,7 - 4,0$  (239).

Det finns inga resultat från randomiserade studier av postoperativ strålbehandling vid konstaterad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar dock för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom (140, 141, 207) som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling kan vara av värde vid 1–2 metastaser (207) (⊕).

Strålbehandlingen ges med kurativ intention till en absorberad dos motsvarande 70 Gy med fraktioner om 2 Gy till prostatabädden.

Tilläggsvärdet av hormonell behandling samtidigt och adjuvant till strålbehandlingen är värderat i två studier med antingen sex månader GnRH eller två år antiandrogen (184, 325). Båda har visat förlängd tid till biokemisk progress och den amerikanska RTOG 9601 har också visat förlängd överlevnad (239). I RTOG-studien låg vinsten framförallt hos patienter med PSA  $> 0,7$  vid strålbehandlingsstart, positiv marginal och Gleason  $\geq 7$ . Överlevnadsvinsten kunde visas först vid 13 års medianuppföljning.

För patienter med dessa riskfaktorer som tidigare betraktats som metastaserade och därmed inte varit aktuella för salvageterapi utöver hormonell behandling, kan strålbehandling med tillägg av Bicalutamid övervägas. Detta förutsatt att mannen annars har lång förväntad överlevnad.

Värdet av att inkludera iliakala lymfkörtelstationer i strålfältet är oklart (SoS NR 2014: FoU), men det kan övervägas inom ramen för protokoll vid hög risk för metastasering eller om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör man även överväga adjuvant bicalutamid 150 mg dagligen efter strålbehandling mot bröstet (⊕).

### 13.1.3 Exspektans och hormonell behandling

Prognosen är god på många års sikt för patienter med långsamt ökande PSA-värde efter operation för prostatacancer med Gleasonsumma  $\leq 7$  (1, 2). För patienter med mindre än 10 års förväntad kvarvarande livstid rekommenderas därför i sådana fall exspektans i första hand. Patienter som bedöms ha metastatiskt återfall eller avancerat lokalt återfall ska däremot erbjudas hormonell behandling. Vid dubblingstid av PSA  $< 6$  månader rekommenderas omedelbar hormonell behandling. Vid en långsammare ökning rekommenderas behandling först vid PSA 5–10  $\mu\text{g/l}$  (224, 225). Vid Gleasonsumma  $\leq 6$  och dubblingstid över 2 år är det rimligt att avvakta med behandling tills PSA-värdet är ännu högre (224), särskilt om den förväntade kvarvarande livstiden inte är lång. Bicalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser påvisats. Dessa patienter kan inkluderas i SPCG14, som värderar tillägg av docetaxel till bicalutamid.

## 13.2 Stigande PSA efter strålbehandling

### Rekommendationer

- Kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling ska utföras endast inom ramen för forskningsprojekt vid en enhet i Sverige.
- Vid ett biokemiskt återfall efter strålbehandling bör handläggningen diskuteras vid en multidisciplinär konferens. Vid rimlig sannolikhet för ett isolerat lokalt återfall hos patienter med mer än 5–10 års förväntad kvarvarande livstid är det lämpligt att diskutera handläggningen med en enhet som har erfarenhet av kompletterande lokalbehandling med kryoterapi eller kirurgi (SoS NR 2014: FoU) eller brakyterapi.
- För övriga patienter rekommenderas initial exspektans vid långsamt stigande PSA-värden upp till 10  $\mu\text{g/l}$  ( $\oplus\oplus$ ), medan en tidig hormonell behandling rekommenderas vid snabbt stigande PSA-värden, Gleasonsumma 8–10 och vid påvisad metastasering ( $\oplus\oplus$ ).

### 13.2.1 Bakgrund

Sambandet mellan stigande PSA-värden och återfall är inte lika entydigt efter strålbehandling som efter radikal prostatektomi. Efter lågdosrat-brakyterapi får en tredjedel av patienterna tillfälligt stigande PSA utan återfall ("PSA bounce"), i enstaka fall upp till omkring 10  $\mu\text{g/l}$ , vanligen efter 1–2 år. Även efter andra former av strålbehandling kan PSA-värdena öka tillfälligt under de 2 första åren, särskilt efter hypofraktionerad strålbehandling och neoadjuvant hormonbehandling. Enligt Phoenixdefinitionen innebär en ökning av PSA-värdet  $> 2,0 \mu\text{g/l}$  från nadir efter strålbehandling ett biokemiskt återfall, oberoende av om patienten fått hormonbehandling eller inte. Andelen med enbart lokalt återfall har i en studie angetts till 20–30 procent (326, 327), men med de högre stråldoser som ges i dag kan detta vara en överskattning.

Det saknas jämförande studier mellan olika behandlingar och studier av deras effekt på överlevnad och livskvalitet vid återfall efter strålbehandling (328). Ett isolerat lokalt återfall är mycket osannolikt vid påvisad lymfkörtelmetastasering före strålbehandlingen, vid Gleasonsumma 9–10, vid

dubblingstid för PSA < 6 månader och vid PSA > 10 µg/l (326). I frånvaro av dessa faktorer bör patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 5–10 år informeras om möjligheten till en kompletterande lokalbehandling med kurativ intention (328).

Så snart ett återfall har konstaterats ska man ta ställning till om en kompletterande lokalbehandling kan vara aktuell. Utredningen inleds i sådana fall med prostatabiopsier. Om dessa påvisar ett lokalt återfall bör PET/DT (eller bästa möjliga bilddiagnostiska metod om PET/DT inte är tillgänglig) utföras för metastasutredning. Om metastasering inte påvisas ska patienten diskuteras på en multidisciplinär konferens.

I Sverige finns begränsad erfarenhet av radikal prostatektomi, kryoterapi och HDR brakyterapi som kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling. Det är tämligen få patienter som är aktuella för en sådan behandling, som därför ska utföras endast inom protokoll för forskningsprojekt vid en svensk enhet. Den nationella vårdprogramgruppen föreslog hösten 2014 lokalbehandling vid recidiv av strålbehandlad prostatacancer till Regionala cancercentrum i samverkan för bedömning avseende nationell nivåstrukturering, men förslaget avstyrktes.

### **13.2.2 Kryoterapi**

Kryoterapi bedöms ha samma effekt som radikal prostatektomi vid lokala återfall efter en strålbehandling, men ger lägre risk för komplikationer som urininkontinens och rektalskada (326, 328, 329). Återfallsfri överlevnad upp till 64 procent efter 10 år har rapporterats för patienter med ett PSA-värde under 5 µg/l före kryoterapin, medan över 80 procent av patienterna med ett PSA-värde över 10 µg/l fick nya återfall (326). Kryoterapi används sedan 2008 vid Skånes universitetssjukhus för lokala återfall efter strålbehandling för prostatacancer. Resultaten för de trettio första patienterna har rapporterats (330).

### **13.2.3 Radikal prostatektomi ("salvage prostatectomy")**

Radikal prostatektomi är ett alternativ till kryoterapi vid lokala återfall efter strålbehandling. Närmare hälften av patienterna har rapporterats fått betydande urininkontinens efter operationen, men vid specialiserade enheter med stor erfarenhet av ingreppet har andelen varit så låg som 20 procent (331). Även risken för rektalskada är mindre vid dessa enheter, bara några få procent.

### **13.2.4 Brachytherapy ("Salvage brachytherapy")**

LDR eller HDR brakyterapi kan vara ett alternativ till radikal prostatektomi och kryoterapi vid lokalt återfall efter tidigare extern strålbehandling. Retrospektiva data har rapporterats för både LDR och HDR brachyterapi. Återfallsfri överlevnad var upp till 64 procent vid 5 år. Risken för tarmbiverkan var låg medan 38-56 procent av patienterna fick urinvägsbiverkan  $\geq$  grad 2 enligt CTCAE (332-335).

### 13.2.5 Exspektans och hormonell behandling

Övervägandena kring när en hormonell behandling ska påbörjas och vilken behandling som ska väljas är desamma som efter en radikal prostatektomi. För en tidig hormonell behandling talar alltså kort dubblingstid av PSA och hög Gleasonsumma (249). Patienter med Gleasonsumma  $\leq 6$  och lång dubblingstid av PSA har däremot god chans för många års symtomfrihet (336). För denna patientgrupp är det därför rimligt att avvakta tills PSA-värdet är över 10  $\mu\text{g/l}$  innan en hormonell behandling påbörjas (336), särskilt vid en förhållandevis kort förväntad överlevnad. Bicalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser påvisats. Dessa patienter kan inkluderas i SPCG 14, som värderar tillägg av docetaxel till bicalutamid.

## 14. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

### Rekommendationer

- Handläggningen bör ske enligt [det nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#)
- Risken för osteoporos ska värderas och påvisad osteoporos behandlas enligt avsnitt 12.5.4.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist) (⊕⊕⊕⊕).
- Behandling med zoledronsyra (SoS NR 2014: Prio 9) eller denosumab (SoS NR 2014: Prio 10) bör övervägas för patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer och mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid, i syfte att förebygga skelettrelaterade komplikationer. Sannolikt har patienter med osteolytiska metastaser, genomgången patologisk fraktur eller mycket utbredd skelettmetastasering större nytta av behandlingen än de som saknar dessa riskfaktorer (⊕). Tandstatus ska värderas (t.ex. med ortopantomogram) och eventuell tandsanering göras före behandlingen (⊕⊕⊕). Tillskott av vitamin D och kalcium ska ges (⊕⊕⊕⊕). S-kalciumnivå ska följas (⊕⊕⊕⊕).
- Vid lokal progress under hormonell behandling i frånvaro av fjärrmetastaser bör strålbehandling mot primärtumören övervägas tidigt (⊕).
- Vid symtom såsom smärta eller blödning samt vid hotande obstruktion av urinvägar eller rektum ska extern strålbehandling mot primärtumören övervägas (⊕⊕).
- Vid skelettsmärta som kan vara orsakad av metastaser ska extern strålbehandling och isotopbehandling övervägas (⊕⊕⊕⊕).
- Vid påvisad risk för en patologisk fraktur hos uppegående patienter bör en ortoped kontaktas för eventuella förebyggande kirurgiska åtgärder (klinisk praxis).
- Vid ökande ryggsmärtor ska MRT av kotpelaren övervägas, så att en eventuell epidural tumörväxt kan upptäckas och strålbehandling inledas redan innan ryggmärgen komprimeras (klinisk praxis).
- Det ska finnas tydliga och väl kända regionala rutiner för hur ryggmärgskompression ska handläggas (klinisk praxis).
- Vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression ska kortison ges omedelbart i hög dos (⊕⊕⊕). Utredning och behandling ska genomföras akut.
- Postoperativ extern strålbehandling ska ges omkring en månad efter kirurgi för patologiska frakturer och ryggmärgskompression (⊕⊕).
- I sen palliativ fas bör en asymtomatisk unilateral uretärobstruktion inte åtgärdas, om den andra njurens funktion är tillräcklig för att undvika symtomgivande uremi (klinisk praxis). Vid bilateral uretärobstruktion räcker det vanligen att avlasta den bästa njuren för att undvika uremi.

De flesta patienter med kastrationsresistent prostatacancer är eller blir snart svårt sjuka av sin cancer. De senaste årens nya behandlingar kan förlänga



livet, men livskvaliteten är ofta överordnad livskvantiteten i detta skede av sjukdomen. Effekterna av behandlingarna måste därför värderas i förhållande till sina bieffekter. Symtomlindring har högsta prioritet. Ett optimalt omhändertagande av patienter och deras närstående kräver ett multidisciplinärt och multiprofessionellt samarbete, med god kommunikation mellan olika vårdgivare och en tydlig ansvarsfördelning. Tillgänglighet och kontinuitet är viktiga för att skapa trygghet.

## 14.1 Förebyggande av skelettkomplikationer

Prostatacancer har en uttalad benägenhet att metastasera till skelettet. Nästan alla som dör av prostatacancer har någon gång haft smärtor från skelettet. Några drabbas också av kotkompressioner, patologiska frakturer eller ryggmärgskompression. I synnerhet vid lytiska skelettmetastaser finns risk för patologiska frakturer. Att förebygga, snarare än behandla, dessa skelettkomplikationer är förstås önskvärt. Det första steget är därför att undvika osteoporosrelaterade frakturer (se avsnitt 12.5.4.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)).

Intravenös infusion av zoledronsyra var tredje vecka har i en studie med vissa metodologiska svagheter visats minska risken något för patologiska frakturer och kotkompressioner hos patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer (337). Denosumab subkutant var fjärde vecka är mer effektivt än zoledronsyra och kan, till skillnad från zoledronsyra, användas även vid nedsatt njurfunktion (114). Eftersom kostnaden för generisk zoledronsyra är betydligt lägre än för denosumab rekommenderar Socialstyrelsen emellertid i första hand zoledronsyra (SoS NR 2014: Prio 9) och i andra hand denosumab (SoS NR 2014: Prio 10).

## 14.2 Palliativ strålbehandling mot primärtumören

Strålbehandling mot primärtumören bör övervägas tidigt vid lokal progress under hormonell behandling hos patienter utan fjärrmetastasering och som inte tidigare fått strålbehandling mot bäckenet (115, 338) (⊕⊕). Syftet är att genom lokal kontroll förebygga senare smärtor och obstruktion av övre och nedre urinvägarna samt rektum. Vid manifesta symtom eller obstruktion ska strålbehandling alltid övervägas för patienter i tämligen gott allmäntillstånd och med mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid (klinisk praxis). Om det finns ett betydande infravesikalt avflödes hinder bör detta åtgärdas med transuretral resektion av prostata (TURP) före strålbehandlingen (⊕). Obehandlat avflödes hinder och urininkontinens är relativa kontraindikationer för lokal strålbehandling. Strålbehandlingen ges med absorberad dos på till exempel 45 Gy/15 fraktioner. Om indikationen är besvärande hematuri (hemostyptisk strålbehandling) ges ofta 21 Gy/3 fraktioner med en fraktion varannan dag, eller 25 Gy/5 fraktioner med en behandling per dag.

## 14.3 Palliativ strålbehandling mot skelettmetastaser

*Extern strålbehandling* är en viktig palliativ åtgärd vid smärtor från skelettmetastaser. En fjärdedel av patienterna blir helt smärtfria och

majoriteten av de övriga får betydande smärtlindring i upp till 6 månader (116). Vanligen ges 8 Gy i en fraktion (116). Ytterligare strålbehandling mot samma område ger smärtlindring hos drygt hälften av patienterna (339). Om den första strålbehandlingen gav god smärtlindring får en ännu större andel god smärtlindring av en upprepad strålbehandling mot samma område.

Efter operationer för en hotande eller manifest patologisk fraktur bör strålbehandling ges efter en månad för att minska risken för lokal progress av metastasen, till exempel 20 Gy/5 fraktioner.

*Radionukleidbehandling* är ofta bättre än extern strålbehandling vid multipla smärtande skelettmetastaser. Radium-223 intravenöst var fjärde vecka ger förutom smärtlindring även förlängd överlevnad för patienter med förväntad kvarvarande livstid över 6 månader (se 12.6.5 Radionukleidbehandling). För att enbart ge smärtlindring är samarium-153 som en intravenös engångsinjektion ett alternativ till radium-223. Tre fjärdedelar av patienterna blir påtagligt bättre eller helt smärtfria några veckor efter behandling med samarium-153. Samarium-153 hämmar benmärgsfunktionen övergående och ska därför inte ges till patienter med  $< 2,5$  leukocyter eller  $< 100$  trombocyter per nanoliter, mycket utbredd skelettmetastaser ("superscan") eller tidigare extern strålbehandling mot en stor del av benmärgen. Njurinsufficiens är en relativ kontraindikation.

## 14.4 Ryggmärgskompression

Kompression av ryggmärgen som orsakas av kotmetastaser kan snabbt ge en bestående total parapares om den inte åtgärdas effektivt inom ett dygn. Ofta börjar symtomen smygande under något dygn med kraftnedsättning och känselbortfall. Svår segmentell, radierande smärta föregår ibland paresen och bör därför medföra MRT av kotpelaren. Vid stark klinisk misstanke om ryggmärgskompression ska en hög dos kortison (exempelvis 32 mg betametason intravenöst) ges omedelbart, i väntan på MRT. Utredningen och behandlingen ska göras akut, under förutsättning att man bedömer att det är möjligt att rädda viktiga neurologiska funktioner (340). Vid komplett pares som varar i över ett dygn är chansen mycket liten för en betydande förbättring, särskilt om man inte kan se någon förbättring inom några timmar efter en hög dos kortison. Om det finns kontraindikationer för MRT kan man göra en kontrastmyelografi, kompletterad med DT. Patienten ska hållas fastande och även i övrigt förberedas för en akut operation. Residualurin ska kontrolleras, och kateter sätts om sådan urin påvisas.

En ryggkirurg ska kontaktas omedelbart vid påvisad ryggmärgskompression. Om möjligt ska kirurgisk dekompression och stabilisering genomföras (341). Om det inte bedöms vara lämpligt med kirurgi ska en onkolog kontaktas för att ta ställning till extern strålbehandling. Efter en lyckad kirurgisk intervention bör man ge postoperativ strålbehandling.

## 14.5 Obstruktion av nedre urinvägar

Lokal progress ger inte sällan ett infravesikalt avflödeshinder. Då är ofta en "palliativ" transuretral resektion av prostata (TURP) effektiv. Om prostatatumören är mycket stor eller om obstruktionen recidiverar kan

palliativ strålbehandling vara lämpligt efter TURP (se avsnitt 14.2 Palliativ strålbehandling mot primärtumören). Om cancer infiltrerar den externa sfinktern är det emellertid ofta omöjligt att häva obstruktionen utan att orsaka bestående inkontinens. Även efter en tidigare strålbehandling finns en stor risk för bestående urininkontinens. För patienten är det då vanligen bättre med ren intermitterande katetrisering (RIK) eller en permanent blåskateter (om möjligt suprapubiskt).

## 14.6 Obstruktion av övre urinvägar

Prostatacancer i sena skeden ger ofta en obstruktion av en uretär, eller båda uretärerna, antingen genom lokal överväxt eller genom lymfkörtelmetastaser. Vid stigande kreatinin bör de övre urinvägarna utredas med DT eller ultraljud. Om patienten inte har en pågående hormonell behandling kan man häva obstruktionen utan avlastning med nefrostomi eller uretärkateter genom att snabbt sätta in hormonbehandling i kombination med en medelhög dos kortison (⊕⊕) (342). I övriga fall är det vanligen lämpligt att först anlägga en nefrostomi, för att eventuellt senare via denna lägga ner en uretärkateter (dubbel-J-kateter). För enstaka patienter med lång förväntad kvarvarande livstid kan man överväga en permanent metallstentning eller reimplantation av uretären. I sen palliativ fas bör en asymtomatisk unilateral uretär-obstruktion inte åtgärdas, om den andra njurens funktion är tillräcklig för att undvika symtomgivande uremi (klinisk praxis). Vid bilateral uretär-obstruktion räcker det vanligen att avlasta den bästa njuren.

## 15. OMVÅRDNAD OCH REHABILITERING

### Rekommendationer

- Rehabiliteringsåtgärder ska ingå i de skriftliga individuella vårdplanerna.
- Rehabilitering av urininkontinens, avföringsinkontinens och sexuell funktion ska genomföras enligt strukturerade program.

### 15.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (Patientlagen 2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

### 15.2 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och registreras i kvalitetsregistret.

### 15.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/>

### 15.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

## 15.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering [nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering](#).

### 15.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av cancerrehabilitering ska bedömas regelbundet. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut. Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2g § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

### 15.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

## 15.6 Sexuell dysfunktion

Efter operation och strålbehandling är det mycket vanligt med erektil dysfunktion, avsaknad av ejakulat, förändrad orgasmkänsla, nedsatt sexuell lust, infertilitet och annan påverkan av den sexuella funktionen (se även [bilaga 5](#)) (343, 344). NPCR redovisade 2014 att av de män som genomgått öppen radikal prostatektomi och inte hade någon erektil dysfunktion före operationen, hade 79 procent svår erektil dysfunktion 1 år efter operationen. För robotassisterad radikal prostatektomi var denna andel 65 procent och efter strålbehandling utan (neo)adjuvant hormonbehandling 25 procent. För män som genomgått strålbehandling med neoadjuvant hormonbehandling var motsvarande andel 48 procent och för dem som även fick adjuvant hormonbehandling 66 procent.

Vid kastrationsbehandling försvinner vanligen också den sexuella lusten. För en lyckad sexuell rehabilitering krävs kompetens, engagemang, aktiv uppföljning och handledning samt att behandlingen anpassas till individens situation. Samtliga patienter, även äldre och ensamstående, ska informeras om hur behandlingen kan förväntas påverka deras sexliv. Patienten och dennes eventuella partner ska erbjudas stödjande samtal om och behandling för behandlingsrelaterad sexuell dysfunktion. Om möjligt är det bra att knyta en person med specifik sexologisk kompetens till rehabiliteringsgruppen. Alla

patienter bör få information om att behandling av prostatacancer påverkar eller omöjliggör möjligheterna att bli biologisk far. Patienterna ska erbjudas nedfrysning av spermier. Åtgärden får dock bekostas av patienten själv om han är över en viss ålder (olika ålder i olika landsting).

Inför en kurativt syftande behandling ska patienterna få såväl muntlig som skriftlig information om behandlingsalternativen och deras påverkan på den sexuella funktionen ([bilaga 3](#) och [bilaga 5](#)). Det är angeläget att den sexuella rehabiliteringen påbörjas så snart som möjligt, både av psykosociala skäl och för att eventuellt kunna minska risken för irreversibla skador på svällkropparna (⊕⊕) (343, 344). I [bilaga 6](#) finns ett exempel på hur ett basalt rehabiliteringsprogram kan utformas.

Vid radikal prostatektomi försämras erektionsförmågan till följd av en direkt skada på de nerver som förmedlar impulserna till svällkropparna. Risken för skada beror på om ingreppet gjordes med nervsparande teknik eller inte och på hur väl denna i så fall kunde genomföras. Om patienterna har en viss bevarad erektionsförmåga efter operationen kan peroral behandling med PDE5-hämmare fungera. 5 mg tadalafil dagligen ger lite bättre erektionsförmåga under pågående behandling än PDE5-hämmare vid behov. Det är dock ingen skillnad i graden av återkomst av erektil funktion på längre sikt mellan behandlingsregimerna om dagliga behandlingen avslutas (345). Daglig behandling med vardenafil ger ingen förbättrad erektil förmåga jämfört med vid behov (346). Pga de små skillnaderna i effekt mellan behandlingsregimerna i förhållande till kostnadsskillnaden för patienten rekommenderas att börja med PDE5-hämmare vid behov och vid otillräcklig effekt erbjuda patienten 5 mg tadalafil dagligen.

Orsakerna till erektil dysfunktion efter strålbehandling är mer oklara, och det är tänkbart med såväl neurogena som vaskulära orsaker (344). Om erektionsförmågan före strålbehandlingen var god och GnRH-analog inte har getts fungerar vanligen behandling med PDE5-hämmare väl (347-349). Behandling med GnRH-analog ger en betydande nedsättning av sexuell funktion och försvårar den sexuella rehabiliteringen (218, 348). PDE5-hämmare ingår inte i läkemedelsförmånen. Sildenafil finns som generika, men apoteken byter inte automatiskt till det billigaste preparatet och redovisar inte vilka priser de tar för de olika tillverkarnas generikapreparat.

Om tablettbehandling inte ger tillräcklig effekt kan injektion ges i svällkropparna (aprostadil, aviptadil/fentolamin), applikation i urinröret (alprostadil) eller kräm som droppas i urinrörsmynningen (alprostadil). Det är viktigt att patienten undervisas om rätt injektionsteknik. Det kan underlätta om patienten får ge sig själv en första injektion med koksaltlösning på mottagningen, för att övervinna eventuellt motstånd mot att ge injektioner i penis. Patienten och hans eventuella partner bör se de första injektionerna som ett sätt att träna injektionstekniken och titrera dosen, och inte ha så stor förväntan på en tillfredsställande sexuell aktivitet. Förutom farmakologisk behandling finns vakuumpump, som kan beställas bland annat från RFSU. I vissa fall fungerar ingen av de ovanstående behandlingarna. Om patienten är mycket angelägen om att återfå erektionsförmågan kan det då vara aktuellt att implantera en erektionsprotes.

Sjukvården bör aktivt följa upp effekten av behandlingen eftersom doserna kan behöva justeras flera gånger. Patienten och hans eventuella partner kan också behöva stöd och uppmuntran under hela den tid som behövs för att sexlivet ska anpassas till den nya situationen. För att behandling av erektil dysfunktion ska vara framgångsrik krävs vanligen att ansatsen breddas från ”erektil rehabilitering” till en sexuell rehabilitering som även omfattar partnern.

Hos män som har bristande sexuell lust bör plasmatestosteron kontrolleras. Se avsnittet nedan om substitution med testosteron.

Patienten kan söka ersättning från Försäkringskassan för sexuell rehabilitering om kostnaderna överstiger 0,285 basbelopp per år (12 626 kr år 2016). För ytterligare information, se [http://www.forsakringskassan.se/privatpers/funktionsnedsattning/handikap\\_persattning](http://www.forsakringskassan.se/privatpers/funktionsnedsattning/handikap_persattning)

## 15.7 Substitution med testosteron efter behandling för prostatacancer

Hos män som har bristande sexuell lust bör p-testosteron kontrolleras. Normalisering av hypogonadism ska initieras vid behov efter en kurativt syftande behandling. De eventuella riskerna med substitutionsbehandlingen är dock otillräckligt studerade och det finns bara några små retrospektiva studier med kort uppföljningstid (350, 351) Uppdatera till översikten (352). Det är tänkbart att tiden till återfall blir kortare av behandling med testosteron. Enligt vårdprogramgruppen bör symtomgivande hypogonadism (plasma-testosteron < 8–12 nmol/l) behandlas hos män i komplett remission efter en kurativt syftande behandling för prostatacancer, om risken för återfall bedöms vara liten eller måttlig (⊕). I första hand bör dermal beredning användas (⊕), så att behandlingen snabbt kan avslutas. Uppföljningen med PSA-tester bör vara tätare än normalt (⊕).

## 15.8 Urininkontinens efter radikal prostatektomi

De allra flesta patienter har ansträngningsläckage efter en radikal prostatektomi. Läckaget minskar gradvis under upp till 1 år efter operationen och hos de flesta upphör det helt. Efter ett år är chansen liten för ytterligare förbättring, under förutsättning att bäckenbottenträningen har utförts korrekt. Enligt NPCR:s rapport år 2014 uppgav 7 procent av patienterna ett nytillkommet, mycket stort urinläckage 1 år efter en radikal prostatektomi, lika för öppen och robotassisterad operation. Risken för bestående läckage ökar exponentiellt med åldern (163, 353).

Patienter med ett stort läckage kan få betydligt nedsatt livskvalitet. Enheter som utför radikal prostatektomi ska ha rehabiliteringsprogram för postoperativ urininkontinens och uroterapeutisk kompetens.

### 15.8.1 Uroterapi

Rehabiliteringen bör inledas redan före ingreppet med information om och instruktion i bäckenbottenträning, så att patienterna kan börja träna redan

preoperativt (354). De som läcker mycket efter att katetern tagits bort bör få aktivt stöd och planerad uppföljning av en uroterapeut.

### 15.8.2 Farmakologisk behandling

Patienter med trängningsinkontinens bör få prova antikolinergika (355, 356). Detta problem är vanligt hos dem som har haft ett betydande avflödeshinder före prostatektomi. Duloxetin (Yentreve®) kan prövas vid mycket besvärande ansträngningsläckage (357). Långt ifrån alla har ett gynnsamt förhållande mellan effekt och bieffekter av duloxetin. Uppföljning för värdering av effekt och bieffekter bör därför ske efter omkring en månads behandling med duloxetin. Duloxetin bör endast användas under den tid som läckaget avtar; patienter med bestående läckage ska i första hand erbjudas kirurgisk behandling.

### 15.8.3 Implantatkirurgi

Eftersom 7 procent anger ett nytillkommet, mycket stort urinläckage 1 år efter radikal en prostatektomi, torde ungefär en så stor andel vara aktuell för kirurgisk behandling av inkontinens. Andelen som får kirurgisk hjälp för sin inkontinens är sannolikt betydligt lägre, vilket betyder att fler patienter skulle kunna bli hjälpta. I Sverige används för närvarande nästan uteslutande artificiell sfinkter och slyngplastik (AdVance®), varav båda har sina för- och nackdelar. Vid mycket stora läckage och efter postoperativ strålbehandling är det i första hand aktuellt med en artificiell sfinkter.

Implantatkirurgi är endast aktuell efter en optimal uroterapi. De som efter 1 år fortfarande har ett läckage som minskar livskvaliteten påtagligt ska erbjudas kontakt med en urolog som utför implantatkirurgi (SoS NR 2014: Prio 5). Kontakten bör dock initieras redan 6 månader efter operation om läckaget fortfarande är mycket stort och någon förbättring inte skett den senaste månaden. Inför kontakten bör man utreda patienten genom:

- blöjvägningstest under minst två dygn med olika grader av fysisk aktivitet
- dryck- och miktionslistor under dessa dygn.

Målet med implantatkirurgi är inte komplett kontinens (även om sådan uppnås för en del patienter), utan en socialt acceptabel kontinens. Patienter med verifierat urinläckage under 20 ml per dygn är därför sällan aktuella för kirurgisk behandling.

## 15.9 Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling

Slemhinnorna i urinblåsa, urinrör och ändtarm är relativt strålkänsliga. Som en akut reaktion på strålning uppstår ofta en övergående inflammatorisk process som ger täta trängningar, minskad fyllnadskapacitet och lokal irritation. Flera månader till år efter behandlingen kan strålningen ge fibros, kronisk inflammation (strålcystit, strå luretrit, strålproktit) och ischemi med utveckling av patologiska ytliga kärl (telangiektasier). Fibros gör blåsväggen och ändtarmsväggen mindre eftergivliga, vilket leder till minskad kapacitet och trängningar redan vid en liten blås- och ändtarmsfyllnad. Även kronisk



inflammation kan ge trängningsbesvär. Telangiektasier kan ge mikro- och makroskopisk hematuri samt blödning från ändtarmen.

Biverkningarna delas in i

- akuta som uppstår mot slutet av behandlingen och varar i några månader
- kroniska eller sena som antingen är en fortsättning av de akuta eller uppstår efter ett symtomfritt intervall, som i vissa fall kan vara flera år.

### 15.9.1 Urinvägsbesvär

Urinvägsbesvären efter strålbehandling liknar dem vid överaktiv blåsa. Många går omedelbart och kissar då de känner en trängning eller går ”för säkerhets skull” före olika aktiviteter, för att undvika trängningar eller läckage senare. För handläggning av strikturer, se separat avsnitt nedan.

#### 15.9.1.1 Behandling av trängningar och trängningsinkontinens

Trängningar och trängningsinkontinens kan lindas genom aktiv rehabilitering med bäckenbottenträning och ”blåsträning” (⊕⊕⊕) (358). Antikolinergika kan provas i samma doser som vid överaktiv blåsa (⊕⊕), och vid behov ska adekvata inkontinenshjälpmedel provas ut och förskrivas. För enstaka patienter med svåra symtom kan urinavledning vara aktuell. Injektioner av botulinumtoxin i urinblåsan vid strålcystit är otillräckligt utvärderat.

För patienter med uttalade besvär kan man överväga hyperbar syrgasbehandling (HBO) vid strålinducerade urinvägsbesvär (⊕⊕⊕) (359, 360). Det pågår för närvarande en nordisk, randomiserad studie av hyperbar syrgasbehandling för strålcystit (RICH-ART), se [www.rich-art.se](http://www.rich-art.se) under fliken ”Contact”.

#### 15.9.1.2 Behandling av blödning från urinvägarna

Hematuri ska utredas med cystoskopi. Vid ytliga lättblödande blodkärl i blåsan kan lokal koagulering med diatermi eller laser ibland vara indicerad, men risken för att nekros orsakar en fistel måste beaktas. Lokala instillationer med olika medel har begränsad evidens (⊕). Hyperbar syrgasbehandling kan ha gynnsam effekt (⊕⊕) (360, 361).

### 15.9.2 Tarmbesvär

Strålbehandling av primärtumören och lokala återfall av prostatacancer omfattar en del av den främre ändtarmsväggen för att radikalitet ska kunna uppnås. Detta leder till tarmbiverkningar hos en del patienter.

#### 15.9.2.1 Behandling av lös avföring, gasbildning, trängningar och fekal inkontinens

Lös avföring och trängningar till avföring är inte helt ovanligt under slutet av strålbehandlingen, men brukar i regel klinga av under de närmaste veckorna eller månaderna efter avslutad behandling. I vissa fall uppkommer ofrivillig avföring (fekal inkontinens) som en följd av dessa besvär. Aktiv rehabilitering enligt ett strukturerat behandlingsprogram kan lindra tarmbesvären efter strålbehandling (⊕⊕⊕)(362).

Formad avföring är lättare att hålla än lös avföring, men även alltför hård avföring kan vara ett bekymmer. Bulkmedel med resorberande funktion (Inolaxol® eller Vi-Siblin®) bör därför användas medan preparat som verkar genom osmos, såsom Laktulos® och Movicol®, i princip är kontraindicerade efter strålning mot bäckenområdet. Stoppande medicinering (loperamid) kan användas om bulkmedel ger otillräcklig effekt, men bör användas med försiktighet för att undvika förstoppning.

Ökad gasbildning är vanligt efter strålbehandling och då kan man pröva behandling med dimetikon (Miniform®) i generös dosering. En del patienter beskriver ökade besvär av fiberrik eller gasbildande föda såsom grovt bröd, lök, vitlök och kål.

Verifierad strålproktit med trängningsbesvär kan behandlas med steroidklysma (⊕⊕) (363) eller hyperbar syrgasbehandling (⊕⊕) (360).

### 15.9.3 Behandling av blödning från ändtarmen

Patienten kan få en ljusröd blödning i samband med avföring, som en följd av en strålreaktion med teleangiektasier och stelhet i tarmväggen. Rektoskopi bör då utföras för att utesluta annan malignitet. Man bör dock undvika kirurgiska ingrepp och biopsier av slemhinnan i främre ändtarmsväggen eftersom sådana försvårar läkningen av strålreaktionen och det finns en risk för fistelbildning. Vid återkommande blödningar kan klysma med steroider eller sukralfat provas (⊕⊕), liksom etsning med formalin (⊕) (363). Vid mer allvarliga blödningar kan man överväga koagulation med laser (⊕⊕) (363) eller hyperbar syrgasbehandling (⊕⊕) (359-361, 363).

## 15.10 Strikturer i uretra, blåshals eller anastomos

Strikturer efter radikal prostatektomi uppstår vanligtvis i anastomoserna och diagnostiseras oftast inom 6 månader. Strikturer uppstår hos några procent av patienterna efter öppen radikal prostatektomi (364, 365) och hos omkring 1 procent efter robotassisterad kirurgi med fortlöpande suturteknik (365, 366). Risken ökar med fetma, diabetes, rökning, tidigare TURP, stor peroperativ blödning, låg kirurgisk volym och adjuvant strålbehandling (364).

Efter strålbehandling av prostatacancer har uretrastrikturer rapporterats hos upp till 12 procent (vanligtvis omkring 5 procent) av patienterna, ibland flera år efter avslutad behandling (364). Risken är störst efter en kombination av brakyterapi och extern strålbehandling (364).

### 15.10.1 Diagnostik

Patienter med subjektivt svagt urinflöde ska utredas med flödesmätning och residualurin. Vid en del enheter görs rutinemässigt en flödesmätning 1–2 månader efter radikal prostatektomi. Diagnosen fastställs med uretroskopi. Efter behandling för striktur bör patienten följas aktivt med flödesmätningar.

### 15.10.2 Behandling

Efter radikal prostatektomi räcker det ibland att dilatera med hydrofila katetrar, men ofta krävs en transuretral incision (364). Återfall inom några månader är inte ovanligt och vid upprepade återfall kan ren intermitterande

självdilatation (RID) vara aktuellt. Eventuell postoperativ strålbehandling bör helst skjutas upp tills strikturen bedöms vara permanent åtgärdad.

Efter strålbehandling är strikturer svåra att behandla och risken för återfall är mycket hög (364). Om strikturen är belägen nära sfinktern bör behandling i första hand vara dilatationer, eftersom incision innebär en hög risk för inkontinens.

## 15.11 Lymfödem och bensvullnad av venös stas

Det är viktigt att tidigt diagnostisera och behandla lymfödem och bensvullnad av venös stas för att förhindra vidare ödemutveckling. Patienterna ska därför informeras om tidiga symtom och åtgärder. Lymfkörtelutrymning och strålbehandling av lymfkörtlar kan ge lymfödem i benen och i yttre genitalia. Efter lymfkörtelutrymning ska lymfocele uteslutas. Spänningskänsla och tyngdkänsla i ett eller båda benen kan vara tidiga symtom på lymfödem, och ibland kan man notera en synlig volymskillnad mellan benen. Vid mer avancerad cancer komprimeras inte sällan lymfbanorna och venerna i bäckenet och retroperitonealt av lymfkörtelmetastaser. Detta kan i vissa fall ge mycket uttalade ödem i benen och de yttre genitalierna. Vid ensidigt benödem ska en djup ventrombos uteslutas.

### 15.11.1 Behandling

Patienter med lätta eller måttliga lymfödem bör snarast möjligt remitteras till en sjukgymnast eller uroterapeut. De med mer uttalade ödem bör remitteras till en enhet inriktad på att behandla lymfödem. I ett tidigt stadium räcker det oftast med fysisk aktivitet och rörelseträning, undvikande av lågläge i sittande och kompressionsbehandling med strumpor eller byxor (367). Om ödemen tilltar blir det dock aktuellt med manuell lymfdränage och behandling med lymfpulsator eller bandagering (367). Svårbehandlade lymfödem efter kurativt syftande behandling kan bero på återfall av cancer.

Vid lymfödem som orsakas av metastasering ges i första hand sjukdomsspecifik behandling, men även kortison och strålbehandling kan vara aktuella. Kompression av de stora bäckenvenerna kan ibland effektivt åtgärdas med stentning. Enligt det nationella vårdprogrammet för rehabilitering bör man för dessa patienter därför använda en kompressionsstrumpa med låg kompression (klass 1) för att minska svullnaden. Om huden är skör bör man istället bandagera. Man ska vara medveten om att det finns risk att ödemen förflyttas upp till buken, penisen och pungen. Manuell lymfdränage kan vara ett komplement.

## 15.12 Biverkningar av hormonell behandling

Se avsnitt 12.5.4.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist) där det också finns riktlinjer för diagnostik och behandling av osteoporos.

## 15.13 Fysisk aktivitet

Biverkningar av cancerbehandling, inklusive fatigue (uttalad trötthet), sömnstörningar och stress, kan minskas av regelbunden fysisk aktivitet (368, 369).

Fysisk aktivitet har också visat sig ha positiv effekt på total överlevnad efter prostatacancerdiagnos. Genom att dagligen promenera eller cykla 20 minuter eller mer, styrketräna en timme/vecka och vara aktiv i hushållsarbete så minskade risken för specifik prostatacancerdödlighet (370).

Den fysiska aktiviteten måste utformas efter den enskilde patientens förutsättningar. Målet ska vara att patienten så snart det är möjligt ska återgå till den aktivitetsnivå han hade före sin cancersjukdom. Efter radikal prostatektomi har patienten markant lägre fysisk aktivitet under i genomsnitt 6 veckor för att sedan snabbt återhämta sig till utgångsläget. Detta gäller oavsett om operationen görs med robotteknik eller med öppen radikal prostatektomi. Graden av urinläckage är helt avgörande för den fysiska aktiviteten (371). Vid kronisk sjukdom är målet att patienten ska behålla den aktuella aktivitetsnivån så länge som möjligt. Patienten bör få råd om fysisk aktivitet av såväl läkare som sjuksköterskor och vid behov även få kontakt med en sjukgymnast. Patienter med kastrationsbehandling bör särskilt få råd om konditions- och styrketräning (SoS NR 2014: Prio 5). Remiss kan skrivas för fysisk aktivitet på recept.

## 16. EGENVÅRD

Vi har valt att utforma råden om egenvård som en skriftlig patientinformation ([bilaga 4](#)). Huvudpunkterna är rekommendationer om fysisk aktivitet, rökstopp och kost.

Patienter med kastrationsbehandling bör få råd om konditions- och styrketräning (SoS NR 2014: Prio 5), men även andra patientgrupper bör få råd om detta (368).

Tobaksrökning har ett flertal välkända, negativa hälsoeffekter, inklusive ökad komplikationsrisk vid kirurgiska ingrepp. Förutom dessa finns viss evidens för att tobaksrökande män med prostatacancer har högre återfallsrisk efter en kurativt syftande behandling och ökad dödlighet i prostatacancer än icke-rökare (30, 31). Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk att dö av röningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer (10).

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar (372-374).

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (375, 376).

Det vetenskapliga underlaget är svagt för att förändringar i kosten ska kunna påverka förloppet av prostatacancer (7, 377), men många patienter läser om möjliga kostförändringar i massmedia och på internet, och därför har vi valt att kommentera några av de vanligast omnämnda faktorerna. De kostfaktorer som möjligen är gynnsamma för prostatacancerpatienter är mycket lika de som rekommenderas för att förebygga hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes. Det är därför mycket osannolikt att de skulle kunna ha negativa nettoeffekter.

Det finns även andra råd om egenvård som kan ges till patienter med specifika symtom eller biverkningar. Dessa beskrivs i kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering.

## 17. UPPFÖLJNING

### 17.1 Uppföljning av patienter med förhöjt PSA

#### Rekommendationer

- När en urolog har bedömt att risken för behandlingskrävande prostatacancer är liten, vanligen efter prostatabiopsier och minst ett års observationstid av PSA-värde över åtgärdsgränsen, bör patienten följas med årliga PSA-prov under 3–5 år (klinisk praxis).
- Patienter med höggradig prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) bör följas med årliga PSA-prov tills en kurativt syftande behandling inte längre skulle vara indicerad vid en eventuell cancerdiagnos (klinisk praxis).
- Uppföljningen kan ske i primärvården eller inom urologin. Patienten kan själv välja att följa PSA-värdet under längre tid än vad som anges i avsnitt 17.2 Uppföljning av patienter med prostatacancer.
- Ett enstaka ökat PSA-värde under uppföljningen ska i första hand föranleda ett nytt PSA-prov efter en månad. Inte sällan är då värdet lägre, vilket talar för en godartad orsak till ökningen och fortsatt uppföljning utan en urologbedömning.
- Prostatapalpation behöver inte utföras under uppföljningen om patienten inte har symtom från nedre urinvägarna eller stigande PSA-värde över angivna gränser.
- Urologen ska i en remiss för uppföljning ange vid vilken PSA-nivå som det är motiverat med en ny urologbedömning. Patienter som behandlas med 5-alfareduktashämmare ska remitteras till en urolog om PSA-värdet ökar med mer än 0,5–1 µg/l (beroende på antalet biopsiomgångar) under en tvåårsperiod (⊕⊕).

Nedanstående riktlinjer gäller för patienter med ett godartat palpationsfynd, PSA-densitet lägre än 0,3 µg/l/cm<sup>3</sup> och väsentligen oförändrat PSA-värde under mer än 1 års observation. Handläggningen av övriga patienter måste individualiseras.

#### 17.1.1 Patienter som skulle få en kurativt syftande behandling vid eventuell senare prostatacancerdiagnos

En kurativt syftande behandling kan vara aktuell för män med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid.

*Patienter som inte behandlas med 5-alfareduktashämmare* följs upp i primärvården med ett årligt PSA-test i 3–5 år. Urologen ska i remissen för uppföljning ange vid vilken PSA-nivå som patienten bör få en ny urologbedömning.

*Patienter som behandlas med 5-alfareduktashämmare* följs upp i primärvården med ett årligt PSA-test i 3–5 år. Patienten bör åter bedömas av en urolog om PSA-värdet ökar med mer än 0,5 µg/l under en tvåårsperiod.

### 17.1.2 Patienter som inte skulle få en kurativt syftande behandling vid eventuell senare prostatacancerdiagnos

En kurativt syftande behandling är sällan aktuell för män med mindre än 10 års förväntad kvarvarande livstid. Grundprincipen är att följa upp patienten i primärvården med ett årligt PSA-test i 3 år. Urologen ska i remissen för uppföljning ange vid vilken PSA-nivå det är aktuellt med en ny urologbedömning. Tillkomsten av behandlingskrävande symtom är skäl till en återremiss, liksom ett malignitetsmisstänkt palpationsfynd. Prostatapalpation behöver inte utföras vid oförändrade symtom.

## 17.2 Uppföljning av patienter med prostatacancer

Samtliga rekommendationer nedan baseras på klinisk praxis.

Se även behandlingsspecifik uppföljning i

12.6.3.3 Hormonellt verkande behandlingar

12.6.4.1 Docetaxel

12.6.4.2 Cabazitaxel (Jevtana®)(Jevtana®)

12.6.5 Radionukleidbehandling

### 17.2.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Halvårsvis under de första 2 åren (5 år vid högriskcancer), därefter årligen till 10 år. Vid cancer i resektionsranden och när strålbehandling kan bli aktuell kortas intervallen under de första åren, t.ex. till var 4:e månad i 2 år och därefter halvårsvis i 3 år.
- *Innehåll:* PSA. För strålbehandlade kan även Hb och kreatinin vara av värde eftersom det finns risk för rektalblödning och viss risk för återfall även vid låga PSA-nivåer. PSA 0,01–0,09 µg/l beror inte sällan på kvarvarande godartad prostatavävnad och dessa värden bör därför svaras ut som < 0,1 µg/l. Den kliniska nyttan av att känna till dessa låga värden är nämligen obetydlig och bedöms inte uppväga den oro som varierande värden kan medföra för patienten.
- *Kommentarer:* Kontrollerna kan vanligen bestå av enbart blodprov med ett brevbesked om resultatet. Stigande PSA > 0,1 µg/l efter radikal prostatektomi talar starkt för ett återfall och ska föranleda kontakt med en urolog. Efter kurativt syftande strålbehandling ska en urolog eller onkolog kontaktas vid PSA > 2 µg/l.

### 17.2.2 Obehandlade patienter som vid progress planeras få kurativt syftande behandling

Se avsnitt 12.2.1 Aktiv monitorering.

### 17.2.3 Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk enhet, eller allmänläkare.
- *Intervall:* Halvårsvis för blodprov, halvårs- till årsvis för kontakt.
- *Innehåll:* Besök eller telefonkontakt för specifik anamnes avseende miktionsbesvär och skelettsmärter. Analys av PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP.
- *Kommentarer:* En urolog ska kontaktas vid snabbt stigande PSA (dubbling  $< 1$  år), PSA  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  (om ingen annan, specifik gräns har angetts), vid stigande kreatinin liksom vid symtom som kan vara orsakade av cancersjukdomen, t.ex. miktionsbesvär eller skelettsmärter. Patienten ska uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett.

### 17.2.4 Patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk enhet, eller allmänläkare. Patienter med hormonell behandling bör i första hand följas vid en urologisk eller onkologisk enhet, men särskilda omständigheter kan medföra att en allmänläkare tar över ansvaret för patienter med stabil sjukdom.
- *Intervall:* Halvårsvis för blodprov, halvårs- till årsvis för kontakt.
- *Innehåll:* Besök eller telefonkontakt för specifik anamnes avseende miktionsbesvär, skelettsmärter och biverkningar av behandlingen. Analys av PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP. Patienten ska uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett. Under kastrationsbehandling ska osteoporosrisken bedömas med 2–3 års intervall (se avsnitt 12.5.4.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)).
- *Kommentarer:* PSA-värdet avspeglar inte sjukdomsaktiviteten lika väl som vid obehandlad sjukdom. Man får således vara uppmärksam på symtom även vid låga PSA-värden, särskilt vid inslag av Gleasongrad 5. Vid stigande PSA, kreatinin eller ALP samt vid sjunkande Hb bör en urolog kontaktas. Patienter med symtomgivande progress ska handläggas av eller i samråd med en urolog och onkolog.



### 17.2.5 Patienter med hormonell behandling och fjärrmetastaser

- *Bedömare:* Läkare eller speciellt utbildad sjuksköterska vid urologisk eller onkologisk enhet
- *Intervall:* Var 3:e till 6:e månad
- *Innehåll:* Specifik anamnes avseende miktionsbesvär, skelettsmärter och biverkningar av behandlingen. Analys av PSA, Hb, kreatinin och ALP. Under kastrationsbehandling ska osteoporosrisken bedömas med 2–3 års intervall (se avsnitt 12.5.4.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)).
- *Registrering:* Registrering ska ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer.
- *Kommentarer:* Se kommentarer för patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser, avsnitt 17.2.4 Patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser. Patienten bör informeras om att snarast höra av sig om han får nya skelettsymtom och inte avvakta till nästa planerade kontroll. Observera särskilt risken för ryggmärgskompression med svaghet eller förlamning i benen.

### 17.2.6 Patienter med klinisk progress under hormonell behandling

- *Bedömare:* Läkare vid urologisk eller onkologisk enhet i samverkan med övriga vårdgivare. Kontinuitet och multiprofessionellt samarbete är nödvändigt.
- *Intervall:* Åtminstone var 3:e månad. Det är viktigare att sjukvården är tillgänglig vid behov än att intervallerna mellan planerade kontroller hålls.
- *Innehåll:* Symtomanalys och klinisk undersökning. Värdering av behovet av behandling för att förebygga skelettkomplikationer. Analys av PSA (kan utelämnas om resultatet inte påverkar behandlingen), Hb och kreatinin. Övrigt innehåll beror på symtom och sjukdomsbild.
- *Registrering:* Registrering ska ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer
- *Kommentar:* Patienterna har stort behov av snabbt tillgänglig sjukvård. Samverkan mellan urolog, onkolog, kontaktssjuksköterska, primärvård och hemsjukvård är nödvändig.

## 18. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

För att handlägga patienter med prostatacancer på bästa sätt krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande samt en viss patientvolym. Det kan innebära att en del patientgrupper i vissa skeden av sjukdomen tas om hand inom verksamheter som är regionalt (i undantagsfall nationellt) centraliserade (378). Samtidigt är det viktigt att såväl diagnostik som kvalificerad vård i sena skeden av sjukdomen finns nära patientens hemort, där man även måste kunna tillgodose behovet av allmän kompetens och akuta insatser utanför kontorstid. Nivåstruktureringen får bli en kompromiss mellan dessa olika behov.

*Basal primär diagnostik:* Transrektalt ultraljud med mellannålsbiopsier kan utföras av de flesta specialister inom urologi.

*För avancerad primär diagnostik:* se krav på utförande i avsnitt 9.4.5 multiparametrisk MRT. Enheten som gör undersökningen bör utföra minst 100 mpMRT för prostatacancerdiagnostik varje år. Detta bör kunna utföras vid de enheter som handlägger patienter med stigande PSA efter negativ biopsiomgång och patienter inom ramen för aktiv monitorering. Om mpMRT saknas bör man samarbeta med en näraliggande enhet dit patienterna kan remitteras för undersökning.

*Diagnostik av återfall:* Handläggningen av patienter med stigande PSA-värde efter radikal prostatektomi eller strålbehandling ska diskuteras vid en multidisciplinär konferens, men kan för övrigt vanligen skötas av den urolog eller onkolog som ansvarar för att följa upp patienten. Eventuell biopsi av misstänkta lokala återfall bör dock utföras av en urolog med särskild inriktning mot diagnostik av prostatacancer.

*Bedömning av histopatologi för prostatapreparat:* Det finns en betydande variation i hur svenska patologer bedömer Gleasonmönster (Gleasongradering av prostatacancer (175), EQUALIS analysomgång 2013-21). Vårdprogramsgruppen har därför bett uropatologernas KVA-ST-grupp att utarbeta krav som kan ställas på enheter och patologer som bedömer prostatapreparat.

*Kontaktsjuksköterska:* Enheter som behandlar eller följer upp män med prostatacancer ska kunna erbjuda samtliga patienter en kontaktsjuksköterska (SoS NR 2014: Prio 3). Omvänt gäller att enheter som inte kan erbjuda en kontaktsjuksköterska inte ska handlägga patienter med prostatacancer.

*Aktiv monitorering* ska göras av en urolog som är väl förtrogen med transrektalt ultraljud och mellannålsbiopsiering, även av de ventrala delarna av prostatakörteln.

*Lymfkörtelutrymning* ska endast utföras vid ett eller ett fåtal sjukhus i varje region, i första hand med laparoskopisk (robotassisterad) utrymning eftersom den metoden ger mindre komplikationer än öppen kirurgi (SoS NR 2014, vetenskapligt underlag). För att minska komplikationsriskerna ska ingreppet endast utföras av operatörer med stor erfarenhet. Det diagnostiska utbytet

och komplikationerna ska registreras inom ramen för ett forskningsprojekt eller som en prospektiv kvalitetskontroll som redovisas inom regionen.

Radikal prostatektomi kräver skicklighet, stor erfarenhet och multiprofessionellt samarbete för att både goda onkologiska och funktionella resultat ska kunna uppnås (379-383). I NPCR:s årsrapport 2014 framgår att cancer i resektionsranden vid pT2 är vanligare vid enheter som utför färre än 50 operationer per år. NPCR:s patientenkät visar att det också är vanligare att män utan erektionssvikt får allvarlig erektionssvikt efter operation vid sådana enheter. Även andelen återinläggningar inom 30 dagar är större vid enheter som utför få operationer (381). Ingreppet ska därför endast utföras vid enheter som uppfyller följande krav:

- Enheten ska delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 11 Multidisciplinär konferens (MDK).
- Resultat ska rapporteras enligt Nationella prostatacancerregistrets riktlinjer, inklusive patientenkäten för värdering av biverkningar.
- Det ska finnas rehabiliteringsprogram för kontinens och sexuell funktion. Uroterapeutisk kompetens ska finnas tillgänglig.
- Både enhetens och operatörens operationsvolym påverkar resultaten (379-383). Det ska finnas minst två erfarna operatörer vid enheten som vardera utför mer än 25 ingrepp årligen (378).
- Det ska finnas ett strukturerat program för att lära upp nya operatörer.

Kurativt syftande strålbehandling är tekniskt mycket avancerad. Behandlingen kräver stor erfarenhet och ett multiprofessionellt samarbete för att goda onkologiska resultat ska kunna förenas med optimala funktionella resultat. Behandlingen ska därför endast utföras vid enheter som uppfyller följande krav:

- Enheten ska delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 11 Multidisciplinär konferens (MDK).
- Resultat ska rapporteras enligt Nationella prostatacancerregistrets riktlinjer, inklusive patientenkäten för värdering av biverkningar.
- Det ska finnas rehabiliteringsprogram för urinfunktion, tarmfunktion och sexuell funktion.
- Vid enheten ska minst 50 kurativt syftande externa strålbehandlingar genomföras årligen (378). Alla definitioner av målområden ska bedömas av en onkolog som ansvarar för minst 25 sådana behandlingar årligen (378). Onkologer som ger brakyterapi ska utföra minst 15 behandlingar per år (378).

*Kompletterande lokal behandling vid lokala återfall efter strålbehandling* utförs för närvarande vid färre än ett tjugotal tillfällen per år i Sverige. Den bör därför centraliseras till endast en enhet i Sverige. För närvarande erbjuder Skånes Universitetssjukhus i Malmö både möjlighet till kryobehandling och salvagekirurgi, och patienter bör därför remitteras dit för diskussion och ev. behandling. Resultaten ska registreras prospektivt och redovisas nationellt.

*Primär hormonell behandling* ska skötas av en urolog eller onkolog. Handläggningen för vissa patientgrupper ska dock först ha diskuterats vid en multidisciplinär konferens (se kapitel 11 Multidisciplinär konferens (MDK)).

*Behandling av kastrationsresistent prostatacancer* kräver ett multidisciplinärt och multiprofessionellt samarbete. Handläggningen ska kunna diskuteras vid en MDK. Många patienter behöver periodvis behandlas av en uro-onkolog och många behöver få palliativ strålbehandling, ofta vid ett sjukhus långt från hemmet. Samtidigt behöver samtliga patienter i detta skede ha tillgång till kvalificerad sjukvård nära hemmet. Denna patientgrupp kan alltså behöva handläggas inom samtliga nivåer samtidigt, vilket ställer stora krav på samordning mellan vårdinsatserna. Kontaktsjuksköterskan har här en central roll.

## 19. KVALITETSREGISTER

I Nationella prostatacancerregistret (NPCR) registreras sedan 1998 nya fall av prostatacancer i landets alla sex sjukvårdsregioner. Täckningen är över 98 procent jämfört med Cancerregistret. I NPCR registreras uppgifter om orsaken till diagnos, cancerns differentieringsgrad och utbredning vid diagnos, primär behandling, samt ledtider för diagnostik och primär behandling. Från och med 2015 rapporteras och radikal prostatektomi på separat blankett.

Under 2016 har Patientöversikt prostatacancer (PPC) lanserats. PPC är en styrpanel ("dashboard") som ger en grafisk presentation av den enskilde patientens sjukdomsförlopp och läkemedelsbehandling. I patientöversikten registreras fortlöpande sjukdomshistoria, sjukdomsstatus, laboratoriedata, undersökningar, behandlingar, biverkningar, symtom och livskvalitet vilket sammanfattas grafiskt och fungerar som ett beslutsstöd för vårdgivaren. Patientöversikten kommer att förenkla och effektivisera vården av män med spridd prostatacancer.

PROM-enkät. De patienter som får en kurativt syftande behandling får svara på enkäter för registrering av livskvalitet och biverkningar före, samt 1, 3 och 5 år efter behandling.

Varje år publiceras en rapport från NPCR som finns tillgänglig på <http://npcr.se/> tillsammans med ytterligare information om NPCR.

En [Patientinformation](#) om registrering i urologiska kvalitetsregister finns på hemsidan och ska anslås i mottagningens väntrum. Av informationen framgår syftet med kvalitetsregister, hur data hanteras och patientens rättigheter, tex att få ett registerutdrag eller att inte tillåta att uppgifterna registreras.

## 20. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

**Kvalitetsindikatorer och målnivåer.** Sedan hösten 2014 presenteras klinikens resultat för 10 kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget – urologi” i realtid i INCA. Sen 2015 finns även 9 kvalitetsindikatorer för ”Koll på läget – onkologi”. Resultaten anges dels i absoluta tal i förhållande till riksgenomsnittet, dels i förhållande till målnivåer. Koll på läget kan vara ett värdefullt redskap i processarbetet, se [NPCR:s hemsida](#). Varje enhet kan efter inloggning i INCA-systemet avläsa sin måluppfyllelse.

### 20.1 Koll på läget – urologi

#### 1. Rapporterad till NPCR

*Definition:* Andel män som rapporterats med diagnostikformulär som rapporterats till NPCR inom 30 dagar efter utförd prostatabiopsi.

#### 2. Kontaktsjuksköterska

*Definition:* Andel män med nydiagnostiserad prostatacancer som har en namngiven kontaktsjuksköterska.

#### 3. Väntetid till första besök

*Definition:* Andel män som fått nybesök på specialistklinik pga. misstänkt prostatacancer inom 14 dagar efter utfärdande av remiss.

#### 4. Väntetid till cancerbesked

*Definition:* Andel män som fått PAD-besked om cancerdiagnos inom 11 dagar efter utförd prostatabiopsi.

#### 5. Skelettundersökning högriskcancer

*Definition:* Andel män högst 80 år med högriskcancer som undersökts för skelettmetastaser. Högriskcancer innefattar i) lokaliserad högriskcancer: kliniskt lokalstadium T1,2 i kombination med Gleasonsumma 8–10, och/eller PSA 20–50 µg/l och ii) lokalt avancerad cancer: kliniskt lokalstadium T3 och PSA under 50 µg/l.

#### 6. Aktiv monitorering av cancer med mycket låg risk

*Definition:* Andel män högst 75 år med prostatacancer med mycket låg risk som handläggs med aktiv monitorering. Mycket låg risk: T1c, Gleasonsumma högst 6, PSA högst 10 µg/l, PSA-densitet högst 0,15 och högst 4 biopsikolvar med cancer med högst 8 mm cancer totalt.

#### 7. Multidisciplinär konferens vid högriskcancer

*Definition:* Andel män högst 80 år med högriskcancer utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Högriskcancer indelas i lokaliserad högriskcancer eller lokalt avancerad cancer. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.

## **8. Kurativ behandling vid lokaliserad högriskcancer**

*Definition:* Andel män högst 75 år med lokaliserad högriskcancer som fått kurativt syftande behandling. Lokaliserad högriskcancer: T1–T2 i kombination med Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA 20–50 µg/l.

## **9. Nervsparande resektion**

*Definition:* Andel opererade män med låg- eller intermediärrisktumör som genomgick nervsparande resektion.

## **10. Negativa resektionsränder**

*Definition:* Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.

# 20.2 Koll på läget – onkologi

## **1. Strålbehandling rapporterad till NPCR**

*Definition:* Andel män som erhållit strålbehandling vars strålbehandlingsformulär rapporterats till NPCR inom 3 månader från start av strålbehandling.

## **2. Kontaktsjuksköterska**

*Definition:* Andel män som erhållit kurativ primär strålbehandling som har en namngiven kontaktsjuksköterska.

## **3. Multidisciplinär konferens vid högriskcancer**

*Definition:* Andel män högst 80 år med högriskcancer utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Högriskcancer indelas i lokaliserad högriskcancer eller lokalt avancerad cancer. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.

## **4. Väntetid remiss från urolog till behandlingsbeslut hos onkolog för män med högrisk och lokalt avancerad prostatacancer**

*Definition:* Andel män med färdigutredd högrisk och lokalt avancerad cancer där behandlingsbeslut hos onkolog fattats inom 14 dagar från datum för remiss från urolog.

## **5. Kurativ behandling vid lokaliserad högriskcancer**

*Definition:* Andel män högst 75 år med lokaliserad högriskcancer som fått kurativt syftande behandling. Lokaliserad högriskcancer: T1–T2 i kombination med Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA 20–50 µg/l.

## **6. Kurativ behandling vid lokalt avancerad högriskcancer**

*Definition:* Andel män högst 80 år med lokalt avancerad prostatacancer (T3, N0/Nx, M0 och PSA < 100 µg/l) som erhållit kurativt syftande strålbehandling alternativt inkluderats i SPCG-15.

## **7. Adjuvant hormonbehandling av strålbehandlade män med lokaliserad högrisk samt lokalt avancerad cancer**

*Definition:* Andel män högst 75 år med lokaliserad högrisk (T1–T2 i kombination med Gleasonsumma 8–10 och/eller PSA 20–50 µg/l) eller lokalt avancerad prostatacancer (T3, N0/Nx, M0 och PSA < 100 µg/l) som planeras för minst 18 månaders adjuvant hormonbehandling med antiandrogener.

## **8. Väntetid till start av postoperativ strålbehandling**

*Definition:* Andel män aktuella för postoperativ strålbehandling efter radikal prostatektomi som startat planerad strålbehandling inom 30 dagar från utfärdande av strålanmälan.

## **9. Användning av magnetresonanstomografi (MR) som stöd vid definition av target**

*Definition:* Andel män som genomgått primär strålbehandling där MR använts som stöd vid definition av målvolym (prostata).



## 21. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNING

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvården:

[www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer)

Socialstyrelsens målnivåer för prostatacancersjukvården och annan cancervård:

[www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer](http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer)

Socialstyrelsens broschyr: ”Om PSA-prov för att upptäcka tidig prostatacancer”

[www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-8-4](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-8-4)

Regionala cancercentrum i samverkans satsning på standardiserade vårdförlopp:

[www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kortare-vantetider](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kortare-vantetider)

Kontaktsjuksköterska i cancervården:

[www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/)

Individuella vårdplaner i cancervården-Min vårdplan:

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/>

Nationellt samordnat införande av nya läkemedel

[www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel](http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel)

Nationellt regimbibliotek för cancerläkemedel

<http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/index.html>

National Institutes of Health (NIH). Översikt över kliniska prövningar,

[www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/).

Nationella prostatacancerregistret (NPCR): <http://npcr.se/>

Patientföreningen Prostatacancerförbundet: [www.prostatacancerforbundet.se](http://www.prostatacancerforbundet.se)

[Patientinformation om kvalitetsregister](#)

Nationella vårdprogram för patienter med cancer, för cancerrehabilitering och för palliativ vård:

[www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/)

Riktlinjer för patologi, prostatacancer utformade av KVASt:

<http://svfp.se/node/225>

Råd om vård från Sveriges landsting: [www.1177.se](http://www.1177.se)

Det europeiska urologsällskapets (EAU) riktlinjer för prostatacancer:

[www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/)

Cancerfonden: [www.cancerfonden.se](http://www.cancerfonden.se)

Nomogram för att beräkna risk för extraprostatisk cancer, spridning till lymfkörtlar och risk för återfall: <https://www.mskcc.org/nomograms>

”Den ofrivillige resenären”, en bok för patienter med spridd cancer och deras närstående: <http://cancerresan.se/>

Nära cancer. Sidan är till för dig som är ung och står nära någon som har cancer. Här möter du andra unga i liknande situation och kan få svar på dina frågor av sjukvårdspersonal. <http://www.naracancer.se/>

## 22. VÅRDPROGRAMGRUPPEN

### 22.1 Vårdprogramgruppens medlemmar 2016

Ove Andrén, **ordförande**, professor, urolog, Universitetssjukhuset, Örebro

Eva Johansson, med dr, urolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala Örebro

Göran Ahlgren, med.dr, urolog, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Anna-Carin Börjedahl, urologisjuksköterska, Helsingborgs lasarett

Stefan Carlsson, docent, urolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm Gotland

Johan Stranne, docent, urolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus

Marie Hjälms-Eriksson, med.dr, onkolog, S:t Görans sjukhus, Stockholm RCC Stockholm Gotland

Fredrik Jäderling, röntgenläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Ingela Franck Lissbrant, med dr, onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

David Robinson, med.dr, urolog, Urologkliniken Regionen Jönköpings län, RCC Sydöst

Marianne Sanderöth, urologisjuksköterska, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Camilla Thellenberg Carlsson, med.dr, onkolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Calle Waller, representant för Prostatacancerförbundet

Kent Lewén, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet, tom juli 2016

Bernt Åslund, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet, from sept 2016

Karin Hellström, koordinator, RCC Uppsala Örebro

Mona Björklund, layoutansvarig, RCC Uppsala Örebro

### 22.2 Adjungerade experter

Patologi: Lars Egevad, professor, patolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Bilddiagnostik (PET/DT och skint): Jens Sörensen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Klinisk kemi (PSA): Charlotte Becker, Skånes universitetssjukhus

Inkontinens: Lars Malmberg, urolog, Skånes universitetssjukhus

Lymfödem: Polymnia Nikolaidis, sjukgymnast, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

## 22.3 Jäv och andra bindningar

Göran Ahlgren, Stefan Carlsson och Camilla Thellenberg Carlsson har arvoderade uppdrag i Bayers expertråd för Xofigo®. Göran Ahlgren och Ove Andrén har arvoderat uppdrag i Janssens expertråd för kastrationsresistent prostatacancer (Zytiga®). Camilla Thellenberg Carlsson, Marie Hjälms-Eriksson, Göran Ahlgren och Ove Andrén har ett arvoderat uppdrag i Sanofis expertråd för Jevtana®. Göran Ahlgren har arvoderat uppdrag för Ipsen. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan erhållas från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro.

## 22.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som år 2012 utsåg Ola Bratt till vårdprogramgruppens ordförande. Från år 2016 har Ove Andrén utsetts till ordförande i vårdprogramgruppen.

I en första remissrunda har profession och patientföreningar fått lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll.

Vårdprogrammet har sänts till följande organisationer:

- Svenska läkaresällskapet
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svensk Urologisk Förening
- Riksföreningen för Sjuksköterskor inom Urologi
- Svensk Onkologisk Förening
- Sjuksköterskor i cancervård
- Svensk förening för allmänmedicin
- Distriktsköterskeföreningen
- Svensk Förening för Palliativ Medicin
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svensk Förening för Patologi
- Svensk förening för bild- och funktionsmedicin
- Nationella prostatacancerregistret (NPCR)
- Prostatacancerförbundet (patientorganisation)
- Svenska kuratorsföreningen
- Svensk förening för sexologi
- Psykologförbundet
- Fysioterapeuterna
- Läkemedelsindustriföreningen
- Riksföreningen för företagssjuksköterskor
- Riksföreningen för medicinskt ansvariga sjuksköterskor
- Svensk förening för medicinsk genetik
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering
- RCC:s nationella arbetsgrupper inom cancerrehabilitering, prevention, cancerläkemedel och kontaktsjuksköterskor.
- Via RCC till de regionala vårdprocessgrupperna för prostatacancer samt regionala nätverk.

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följt av den första remissrundan har vårdprogrammet skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC:s samverkansnämnd.

## BILAGA 1: PATOLOGI.

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi</b>			
<b>Dokumentnamn</b>			<b>Dok. nr. 1</b>
Prostata			
<b>Framtagen av</b> URO-KVAST Lars Egevad	<b>Utgåva</b> Version 4.0	<b>Fastställt</b> <b>2016-05-18</b>	<b>Sida</b> 1 (20)

### I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning	1	
II. Klinisk bakgrundsinformation	1	
III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet		1
IV. Anamnestisk remissinformation	2	
V. Utskärningsanvisningar	2	
VI. Analyser	3	
VII. Information i remissens svarsdel	4	
VIII. Rekommenderade klassifikationssystem	7	
IX. Administrativt	12	
X. Övrigt	14	

### II. Klinisk bakgrundsinformation

Morfologiskt diagnostiseras prostatacancer antingen incidentellt på TUR-P-material, transvesikala enukleationspreparat eller andra operationspreparat från bäckenregionen eller som led i en utredning av misstanke om prostatacancer och då oftast på mellannålsbiopsier (MNB), TUR-P-material eller alltmer sällan finnålspunktioner (FNP). Därtill utföres bedömning på radikala prostatektomipreparat (RP) vad gäller positiva marginaler, extraprostatisk extension (EPE), överväxt på intilliggande organ samt slutgiltig bedömning av tidigare diagnostiserad cancer vad gäller Gleason-gradering och TNM-klassifikation. Rekommenderade klassifikationssystem för Gleason- och ISUP-gradering som är ny från 2016 beskrivs. Var god se VIII.

### III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten. Fixering sker idealt 1 dygn för biopsier och TUR-P-preparat samt 2 dygn för enukleationspreparat och prostatektomier.

Mellannålsbiopsier: Varje mellannålsbiopsi skickas i separat burk. Om två biopsier tagits från samma lokal kan man acceptera att de insänds i samma burk. Det är dock inte acceptabelt att rutinmässigt lägga samman exempelvis medial och lateral biopsi för att minska antalet burkar. Numreras enligt remissuppgifter, se punkt IV.

Prostatektomier inskickas färska eller i formalin. Operatören svarar för orienterande markering t.ex. KAD med spets riktad mot blåsan och/eller suturmärkningar.

Kortare fixeringstid är möjlig vid användning av faciliterad fixering, t ex injektion och/eller cirkulation av formalin. Formalinfixering sker efter eventuellt tillvaratagande av färskt vävnadsmaterial till biobank (lokala rutiner).

#### IV. Anamnestic remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).
- Tidpunkt och datum när preparatet lagts i formalin.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd. Tidigare behandling av prostatacancer – hormonterapi, strålbehandling. PSA-värde.
- Uppgifter om vad biopsi/operationsmaterialet i sin helhet omfattar. Hur många biopsier som är tagna och var (teckning/mall/bild).
- Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk måste ovillkorligen överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på burklocket då detta kan leda till förväxlingar.)

#### V. Utskärningsanvisningar

**Mellannålsbiopsier:** Längden mäts och biopsierna bäddas var för sig. Om två biopsier insänts i samma burk kan de klotsas ihop. Observera dock att mer än två biopsier inte får bäddas i samma klots.

**TUR-P:** Det rekommenderas att 12 g (8 dosor/klossar/kassetter) bäddas samt ytterligare en kassett för varje 5:e gram preparatvikt över 12 gram. Detta gäller särskilt för yngre män. Påträffas cancer i <5 % av materialmängden (avser tumörytan i förhållande till hela vävnadsytan på snitten) utökas undersökningen till att omfatta hela den inskickade materialmängden för att fastställa stadium, om den kliniska situationen så motiverar.

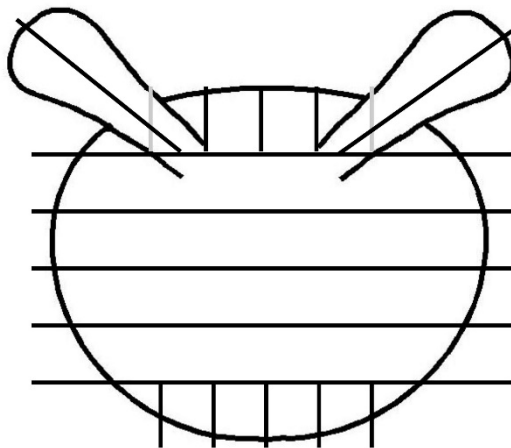
**Enukleationspreparat:** Preparatet ska vägas, om inte operatören har gjort det. Preparatet skivas därefter i 3-5 mm skivor som inspekteras avseende eventuella tumorsuspekta områden. Ta med bitar där det finns med rester av prostatans perifera zon om den går att urskilja. Antalet bitar beror på

antalet tumörmisstänkta områden samt resektatets storlek. Målsättningen bör vara att ligga i linje med internationell standard och undersöka minst 8 kassetter.

**Prostatektomi:** Preparatet ska vägas efter att vesiklar avlägsnats samt mätas (längd, bredd, höjd). Tuschning av hela preparatytan är väsentlig då detta vid tumörväxt i preparatkanten avgör om det föreligger äkta positiv resektionsrand eller en laboratorieartefakt. Använd minst 3 färger: en för höger respektive vänster sida och en för dorsala och/eller ventrala ytan. För att få nationell samstämmighet föreslås att prostata tuschas enligt schema som används på många laboratorier: vänster - gult, höger - blått, posterior - svart och anterior - grönt. För bättre färgfixering kan preparatet doppas i eller sprayas med ättiksyralösning.

Anteckna skador eller avvikande utseende. Medföljer hela vesiculae seminales eller endast vesikelstumpar? Finns lösa bitar i fraktionen (burken)? Denna notering är viktig vid planering av eventuell postoperativ strålbehandling. Om inte hela vesiklarna avlägsnats vid prostatektomin, måste ett större strålfält planeras.

Preparatet skäres i 4-5 mm tjocka skivor horisontellt, vinkelrätt mot den rektala ytan och vinkelrätt mot distala delen av prostatiska urethra, helst med hjälp av skärmaskin eller jigg (se Fig. 1). Apex och bas skäres med sagittala snitt (använd gärna färgmarkering på dorsala eller ventrala änden av snitten – underlättar orienteringen vid eventuellt senare upprättande av tumörkarta. Hela vesiklarna utskärs och bäddas. Således skall både prostatakörteln och vesiklarna bäddas i sin helhet.



*Fig. 1. Utskärningsschema prostatektomipreparat*

**Lymfkörtelutrymning:** Varje fraktion undersöks separat. Bäst resultat erhålls om samtliga körtlar bäddas var för sig. Mindre lymfknutor som inte delas kan dock läggas samman i en dosa/kassett. Resterande fettvävnad kan bäddas men detta är inte obligatoriskt. I detta material ses ofta små lymfknutor vid mikroskopering.

## **VI. Analyser**



### **Konventionell färgning**

Rutinfärgning med hematoxylin-eosin är basen för diagnostik. För mellannålsbiopsier rekommenderas 2-3 snittnivåer. För övrigt material är antal snittnivåer valfria men i allmänhet räcker en nivå.

### **Immunhistokemiska färgningar**

När prostatabiopsier visar svårvärderad körteltypi och morfologin inte räcker för att avgöra om biopsin innehåller cancer eller inte, kan immunhistokemiska färgningar ofta vara till hjälp. De viktigaste biomarkörerna för denna frågeställning är basacellsmarkörer, som högmolekylärt keratin, cytokeratin 5 och p63. Dessa tre markörer anses likvärdiga i de flesta situationer. De utfaller positivt i benigna körtlar och negativt i cancer. Negativt färgningsutfall i enstaka körtlar ska inte övertolkas, eftersom detta kan förekomma även i benign vävnad. Det finns också markörer som är positiva i cancer. Den vanligaste är alfa-metylacetyl-CoA-racemas (AMACR, antikropp p504S). Resultatet av infärgning med AMACR bör tolkas med försiktighet, eftersom både falskt positiva och falskt negativa utfall är vanliga.

Oavsett val av antikroppar är det av yttersta vikt att färgningarna korreleras till traditionell morfologi i hematoxylin-eosinfärgade snitt. Immunhistokemi ska bara vara ett stöd i diagnostiken och kan inte ersätta morfologisk bedömning. Övertolkning av immunhistokemiska färgningar kan leda till överdiagnostik av cancer.

I Appendix 1 återfinns detaljerade rekommendationer av vilka antikroppar som kan användas i immunhistokemisk diagnostik av prostatapreparat.

## **VII. Information i remissens svarsdel**

Förslag på svarsmall för prostatektomi återfinns i Appendix 2.

### **Mellannålsbiopsi-utlåtande**

PAD skall innehålla:

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Det är önskvärt att biopsins längd anges för varje fraktion. (Se nedan)
- Benigna biopsier kan sammanfattas i en gemensam mening. Alternativt kan varje fraktion beskrivas var för sig.
- Därtill anges relevanta förändringar som t.ex. granulomatös inflammation vilken kliniskt kan imitera malignitet eller akut inflammation som kan vara PSA-förhöjande.
- Uppgift om eventuell höggradig PIN (HGPN) i biopsier utan invasiv cancer.
- Intraduktal cancer (IDC) anges oavsett förekomst av stromainvasiv cancer.

Vid eventuellt fynd av cancer skall PAD dessutom innehålla:

- Varje fraktion med cancer skall besvaras separat.
- Histologisk tumörtyp om annan än acinärt adenocarcinom.
- Gleason-gradering med angivande av Gleasongrader (exv 3+3, 3+4)
- Utbredning av cancer i mm.
- Eventuell förekomst av EPE (extraprostatisk extension).
- Eventuell förekomst av perineural eller intravaskulär tumörväxt.
- Det finns data som indikerar att prognosen vid prostatacancer försämras vid samtidig förekomst av intraduktal cancer (IDC). Det kan därför vara lämpligt att rapportera sådana fynd.

Sammanfattande PAD-svar (diagnosraden) ska dessutom innehålla:

- Gleasonsumma samt ISUP-grad (v.g. se nedan).
- Man kan överväga att rapportera % Gleason grad 4 i fall av cancer med Gleasonsumma 7.
- Antal biopsier av de insända som innehåller cancer, exv Cancer finns i fyra av åtta biopsier (4/8).
- Sammanlagd längd cancer anges, t.ex. sammanlagd cancerlängd 50 mm (v.g. se tumör- och biopsilängder nedan). Eventuellt anges även sammanlagd längd av biopsierna, exv cancerlängd 50/140 mm. Rapportering av sammanlagd cancerlängd rekommenderas medan sammanlagd total biopsilängd får anses vara frivillig uppgift.

### Varjehanda

- Begreppet ASAP (atypical small acinar proliferation) används inte längre eftersom det inte är någon egen histopatologisk entitet. Använd istället termer såsom ”**oklart fynd/svårvärderad körtelatypi etc.**” (M69700 - körtelatypi) om cancermisstanken är svag, exv vid förekomst av ett fåtal atypiska körtlar som inte uppfyller kriterierna för cancer eller vid diskrepans mellan immunfärgning och histologi. Använd termen ”**misstänkt cancer**” om misstanken är stark. Koda som M69709 – malignitetssuspekt atypi. Detta ger tydligare vägledning till klinikerna än termen ASAP. Undvik koden M81401-misstänke på adenocarcinom, eftersom det innebär att patienten blir canceranmäld.
- Lägg märke till att när en förändring har diagnostiserats som cancer bör man alltid försöka Gleason-gradera oavsett hur liten den är. Undvik termen ”minimal cancer” – ange storleken i mm istället.

### Tumör- och biopsilängder

Införandet av uppgift om de sammanlagda cancerlängderna i biopsierna, liksom de totala biopsilängderna, i utlåtandet är en rekommendation från nationella prostatacancerregistret (NPCR). Där ska uppgifterna användas som kvalitetsindikator och för att studera korrelationen till prognos.

De biopsilängder som BMA mäter vid inbäddningen av preparaten kan användas. Dock skall det framhållas att om man vid mikroskoperingen finner att en betydande del av biopsin utgörs av extraprostatisk vävnad kan

man eventuellt minska biopsilängden i motsvarande mån. Mät med linjal. För att underlätta för personal som skall extrahera informationen om tumör- och biopsilängder från våra svarsutlåtanden var vänliga skriv informationen som exempel nedan:

**Diagnosexempel:** Prostata-adenocarcinom Gleasonsumma 4+4 = 8 (ISUP-grad 4) i 2/10 biopsier, total cancerlängd 20 mm (alternativt 20/151 mm om man vill räkna samman totallängderna). Perineural tumörväxt.

### **TUR-P-utlåtande**

PAD skall innehålla:

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Mängd material (antal gram) som inkommit till laboratoriet om uppgift om detta saknas på remissen.
- Uppgift om eventuell höggradig PIN (HGPN) och intraduktal cancer (IDC).

Vid eventuellt fynd av cancer skall PAD dessutom innehålla:

- Uppgift om cancer föreligger i mindre än eller lika med 5 % eller mer än 5 % av undersökt material, enligt TNM-klassifikationen. Fastställandet är av yttersta vikt då detta avgör stadiindelningen T1a eller T1b.
- Gleason-gradering samt ISUP-grad (v.g. se nedan).
- EPE samt perineural och lymfovaskulär invasion ses sällan men skall i förekommande fall rapporteras.

### **Enukleationspreparatsutlåtande**

PAD skall innehålla:

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Materialvikt (gram) och evt antal vävnadsbitar och dess dimensioner.
- Uppgift om eventuell höggradig PIN (HGPN) och intraduktal cancer (IDC).

Vid eventuellt fynd av cancer skall PAD dessutom innehålla:

- Uppgift om cancer föreligger i mindre än eller lika med 5 % eller mer än 5 % av undersökt material, enligt TNM-klassifikationen. Fastställandet är av yttersta vikt då detta avgör stadiindelningen T1a eller T1b.
- Gleason-gradering samt ISUP-grad (v.g. se nedan).
- Man kan överväga att rapportera % Gleason grad 4 i fall av cancer med Gleasonsumma 7.

### **Prostatektomiutlåtande**

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Varje fraktion och vad den innehåller skall beskrivas i utlåtandet. Skivornas numrering och förhållande till apex och bas skall framgå, liksom tuschmärkning.

- Makrobeskrivning: mått, vikt och andra eventuella makroskopiska fynd.
- Förekomst av vesiklar: hela eller delar.
- Mikroskopiskt anges:
  - Histologisk tumörtyp om annan än acinärt adenocarcinom.
  - Gleasonsumma samt ISUP-grad (v.g. se nedan).
  - Man kan överväga att rapportera % Gleason grad 4 i fall av cancer med Gleasonsumma 7.
  - Bedömningen underlättas om tumörens konturer markeras på snitten/glasen med heldragen linje alternativt tätt liggande punkter (detta är en förutsättning för bestämning av tumörvolym eller fastställande av största tumörhårdens storlek samt om eventuell tumörkarta skall upprättas).
  - Tumörlokalisering: PZ-, TZ- eller CZ-tumör (se nedan) med angivande av största diametrarna (se nedan).
  - Fynd av EPE eller positiva resektionsränder (RR), det sistnämnda kan även beskrivas såsom positiva marginaler (+M).
  - Tumörväxt i kärl.
  - Ange största tumörhärden med två dimensioner samt hur många storsnitt den finns i, alternativt kan man använda planimetri (lokala traditioner).
  - Fynd av nervbuntar kan anges (korrelation med nervsparande kirurgi).
  - Tumörfynd i omgivande strukturer (vesicula seminalis, blåshalsmuskulatur).
  - Det finns data som indikerar att prognosen vid prostatacancer försämras vid samtidig förekomst av intraduktal cancer (IDC). Man kan därför överväga att rapportera sådana fynd även i prostatektomipreparat.
  - Eventuell kommentar om distributionen av tumören i förhållande till tidigare MNB.
  - Mikroskopiskt fynd i andra fraktioner (lymfkörtlar, px etc). Antal lymfkörtelmetastaser och diametern av den största metastashärden bör anges.

Gleasonsumman i radikala prostatektomipreparat anges separat för den största tumörhärden och i förekommande fall även för mindre tumörhårdar med högre Gleasonsumma. Ytterligare minimala foci behöver inte graderas separat. S k global Gleasonsumma baserad på all sammantagen cancer bör inte användas i prostatektomipreparat.

Positiv resektionsrand definieras som cancerceller som når fram till tuschmarkerad resektionsyta. Cancer som kommer mycket nära resektionsranden utan att nå fram till denna räknas som negativ resektionsrand.

- pTNM-klassifikation. Den nuvarande subindelningen av pT2 har brister och behöver därför inte användas. Det räcker att ange pT2.

- Eventuellt upprättande av tumörkarta (kan exempelvis ske genom inskanning av preparaten). Alternativt kan man bifoga prostataskiss där tumören ritas in.

## VIII. Rekommenderade klassifikationssystem

Prostata är uppbyggd av körtelkonglomerat omgivna av riklig mängd bindväv och glatt muskulatur. Organet omger uretras övre del och det genomlöps av ductus ejaculatorius. Körtelvävnadens tre zoner har skilda histologiska och biologiska karakteristika:

- **Perifer zon (PZ)** utgör c:a 70 % av vävnaden och är utgångspunkt för flertalet cancarar.
- **Transitionszon (TZ)** utgör 5-10 % av vävnaden i icke-hyperplastisk prostata. TZ är den vanligaste utgångspunkten för hyperplasi men maligna tumörer förekommer också.
- **Central zon (CZ)** utgör c:a 25% av vävnaden och är sällan utgångspunkt för vare sig hyperplasi, inflammation eller cancer.

### Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN)

Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) utgörs av atypiska och dysplastiska epitelceller i normalstora körtelstrukturer med bibehållna basalceller. PIN indelas i låg- och höggradig PIN. Höggradig PIN (HGPIN) betraktas som en prekursor till invasiv prostatacancer. Endast höggradig PIN har klinisk relevans och det är bara den som ska nämnas i utlåtandet. Patienter med enbart PIN räknas inte in i statistiken över diagnostiserad prostatacancer

Tidigare, när man rutinmässigt endast tog sex prostatabiopsier, ansågs HGPIN utan samtidig cancer motivera en snar ombiopsi, eftersom man då påvisade invasiv cancer hos uppemot hälften av patienterna. I nyare studier, med mer omfattande primär biopsering, har HGPIN dock inte varit associerad med någon påtagligt ökad risk för samtidig cancer. Antal fraktioner med HGPIN bör anges eftersom risken för cancer är högre om HGPIN ses i flera biopsier.

Sannolikheten för att påvisa cancer ökar med tiden. I en stor, prospektiv studie med årliga biopsier påvisades invasiv cancer inom 3 år hos hälften av männen med isolerad HGPIN.

Som kod för HGPIN rekommenderas koden M74000 (dysplasi) och inte M81482, var god se IX. SNOMED koder.

### Klassificering av tumörer

Den helt dominerande typen av cancer i prostata är acinärt adenocarcinom. Mindre än 5 % av prostatamaligniteter representeras av varianter av acinärt adenocarcinom som pseudohyperplastisk eller mucinös cancer samt subtyper av prostatacancer som duktal, och småcellig cancer eller sällsynta

tumörformer som carcinosarkom eller sarkom. Den morfologiska bedömningen i denna framställning avser i sin helhet adenocarcinom.

## **Gleasongradering**

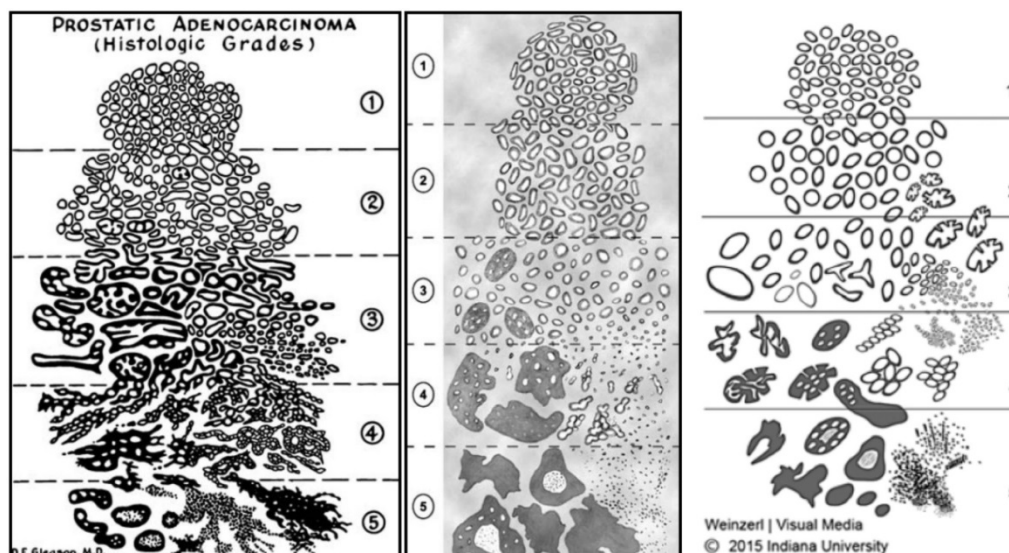
Gleasonsystemet för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer konstruerades 1966. Gleasonsystemet är i dag det helt dominerande graderingsystem i hela världen. Enligt ENUP-enkäten 2007 (The European Network of Urology) använder 99,5 procent av alla europeiska uropatologer sig av Gleasongradering. Denna gradering identifierar olika grundmönster (Gleasongrader, GG) som framgår av Fig. 2. Gleasonsystemet ska inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling.

I den ursprungliga klassifikationen adderades de två mest utbredda mönstren till en Gleasonsumma (Gleason score, GS), exempelvis  $3 + 4 = 7$ . Sedan 2005 ska Gleasonsumman i mellannålsbiopsier bildas av den mest utbredda och den högsta återstående graden. För biopsier skall den högsta Gleasongraden således alltid ingå i Gleasonsumman oavsett mängd.

Smärre omarbetningar genomfördes 1967 och 1977. Den första större modifikationen kom efter en konsensuskonferens inom International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 i San Antonio. Användningen av Gleasongrad 1 och 2 begränsades då och definitionen av Gleasongrad 3 och 4 modifierades. Därutöver bestämdes att även mycket små områden av höggradig cancer (grad 4 och 5) i MNB-material ska inkluderas som sekundärgrad i Gleasonsumman. Detta innebär att femprocentsregeln, som används för radikal prostatektomi-preparat, inte längre är giltig i MNB. Även TUR-P- och enukleationspreparat omfattas av de nya reglerna.

Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 ses oftast i TURP-material och noteras ytterst sällan i den perifera zonen, d.v.s. MNB-material. Rekommendationen är att Gleasonsummorna  $1 + 1 = 2$ ,  $1 + 2 = 3$  och  $2 + 1 = 3$  inte ska användas i något sammanhang. Gleasonsummorna  $2 + 2 = 4$  samt  $2 + 3 = 5$  och  $3 + 2 = 5$  bör undvikas i MNB eftersom man lätt kan missbedöma små nästen av grad 3 som grad 2. Dessutom kräver Gleasongrad 2 att man kan se tumörens periferi så att man kan värdera hur välavgränsad den är.

Vid en expertkonferens organiserad av ISUP i Chicago 2014 gjordes ytterligare modifieringar av Gleasongraderingen. Samtliga kribri-forma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster räknas nu till Gleason grad 4. Mucinös cancer graderas efter underliggande körtelarkitektur och rent intraduktal cancer skall inte graderas alls. Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompleta eller fuserade är otillräckligt för grad 4. Vidare föreslogs en gruppering av Gleasonsummorna enligt en 5-gradig skala, den s k ISUP-graderingen (se nedan).



**Fig 2.** Till vänster ses Gleasons originalteckning från 1966, i mitten illustreras den modifikation som genomfördes 2005, till höger de förändringar som gjordes i samband med konsensuskonferensen ISUP 2014.

Prostatacancer är både multifokal och heterogen till sin natur och ett tredje Gleasonmönster ses inte sällan i prostatektomipreparat. Förekomst av ett tredje mönster av högre grad (grad 4 eller 5), s.k. tertiär grad, har visat sig ha en avgörande betydelse för prognosen. Denna tertiära grad ska anges som en kommentar till Gleasonsumman i preparat från radikala prostatektomier. Vad gäller MNB används inte tertiär gradering utan här adderas den primära (vanligaste) och den värsta återstående graden, även om den sistnämnda är ett mycket litet fokus (se nedan).

Studier har påvisat en betydande variation av hur europeiska patologer Gleasongraderar samma MNB-preparat. Detta talar för att det är värdefullt att preparaten eftergranskas och demonstreras inför behandlingsbeslutet, till exempel inför aktiv monitorering hos män med lång förväntad kvarvarande livstid. En normerande bild databas har upprättats av en panel av 24 internationella experter som bedömt bildmaterial oberoende av varandra: <http://isupweb.org/pib-start/>.

### **Mellannålsbiopsier, TUR-P och nukleationspreparat:**

Gleasonsumma = den dominerande (vanligast förekommande) graden + den högsta graden (om denna är högre än den dominerande) eller den näst vanligaste graden (om det inte finns cancer med högre grad än den dominerande). Om sekundärgraden är lägre än primärgraden, ska den inte räknas med i summan om den utgör mindre än 5 % av den totala mängden cancer. För mellannålsbiopsier och TUR-P avser den slutliga Gleasonsumman (den som anges i diagnosen) en sammanlagd värdering av all den cancer som har påvisats i de olika biopsikolvarna/vävnadsbitarna (global Gleasonsumma). Dessutom bör Gleasonsumman anges som x+y för varje enskild biopsikolv i utlåtandet.

Exempel 1: 55 % GG3 + 40 % GG4 + <5 % GG5, = GS 3 + 5 = 8 (3 + 4 = 7 enligt klassifikation före 2005)

Exempel 2: Helt dominerande GG3 och <5 % GG4 = GS 3 + 4 = 7 (3 + 3 = 6 enligt klassifikation före 2005)

Exempel 3: Helt dominerande GG4 och <5 % GG3 = GS 4 + 4 = 8

### **Radikal prostatektomi**

Gleasonsumma = mest utbredda graden (primära) + näst mest utbredda graden (sekundära). Observera att femprocentsregeln gäller för prostatektomier, dvs tumörområden av högre grad som utgör <5 % av materialet ingår inte i Gleasonsumman. Eventuella fokus av en tredje grad, oavsett hur litet eller stort det är (tertiär grad) nämns separat i utlåtandet om denna är högre än de primära och sekundära (vanligen grad 4 eller 5). Det ska anges om det finns förekomst av tertiär Gleasongrad eller ej.

Exempel: 60 % grad 3 + 35 % grad 4 + <5 % grad 5 i RP blir Gleasonsumma 3 + 4 = 7 med tillägg av tertiär grad 5. Motsvarande i MNB blir 3 + 5 = 8.



## Några kännetecken för de olika Gleasongraderna

### Grad 1:

I ursprungliga beskrivningen var Gleasongrad 1 en nodulär tumör med runda, tätt packade och likstora körtlar, men Gleasongrad 1 tillämpas inte längre. Detta mönster inkluderade sannolikt en del benigna förändringar.

### Grad 2:

- Runda till ovala körtlar som uppträder separat men med större storleksvariation än grad 1
- Avståndet mellan körtlarna är inte större än en körteldiameter
- Skall undvikas på MNB

### Grad 3:

- Större variation av körtlarnas storlek, form och inbördes avstånd än i grad 2
- Infiltrativt och dissekerande växtsätt mellan icke-neoplastiska körtlar
- Typiskt med mikrokörtlar

### Grad 4:

- Fusionsmönster eller kribiformt mönster
- Partiell förlust av luminal differentiering
- Dåligt definierade körtlar med inkomplett lumenbildning
- Glomeruloida körtlar

### Grad 5:

- Så gott som komplett förlust av körteldifferentiering
- Solida kolvar eller större tumörsjok
- Dissocierade cancerceller (unicellulär spridning)
- Nekros av komedotyp

## ISUP-gradering

Ett flertal försök har gjorts att stratifiera Gleasonsummorna i prognostiskt relevanta grupper. Vid ISUP-konferensen 2014 beslutades att rekommendera en gruppering i 5 grader, de så kallade ISUP-graderna (Tab. 1). Denna gradering har i valideringsstudier visat sig prediktera prognos efter prostatektomi, strålbehandling och aktiv monitorering. ISUP-graderingen innehåller ingen ny information jämfört med Gleasongraderingen. Den kan dock ha ett visst informationsvärde vid kontakt med patient eftersom det blir lättare att förstå att prognosen är god vid ISUP-grad 1 än när man anger graden till Gleasonsumma 6. Viss oenighet råder beträffande nomenklaturen och alternativa benämningar är prognostiska grupper, gradgrupper eller Gleasongradgrupper. Gradgrupper och Gleasongradgrupper bör undvikas då det rör sig om en gruppering av Gleasonsummor och inte av Gleasongrader. Vidare förkortas gradgrupper ofta GG vilket kan förväxlas med Gleasongrad. Med termen ISUP-grad avses sammantaget grupperingen av Gleasonsummor och den justering av morfologiska tolkningen som gjordes vid ISUP-konferensen 2014.

Både ISUP- och WHO-klassifikationen rekommenderar att Gleasonsumman och ISUP-graden rapporteras parallellt under överskådlig tid.

<u>ISUP-grad</u>	<b>Gleasonsumma</b>
<u>1</u>	<b>≤6</b>
<u>2</u>	<b>3+4 = 7</b>
<u>3</u>	<b>4+3 = 7</b>
<u>4</u>	<b>8</b>
<u>5</u>	<b>9-10</b>

*Tab. 1. Definition av de fem ISUP-graderna.*

Gleasonsummorna 3+5 = 8 och 5+3 = 8 räknas för närvarande som ISUP-grad 4 men det är kontroversiellt hur dessa bäst bör klassificeras och det kan komma att ändras. Det finns data som talar för att åtminstone Gleasonsumma 5+3 = 8 snarare bör grupperas med ISUP-grad 5.

### **Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier**

WHO-klassifikationen (4e upplagan) föreslår att procentuella andelen av tumören som är Gleason grad 4 (% grad 4) rapporteras för både mellannålsbiopsier och prostatektomipreparat med cancer ISUP-grad 2-3 (Gleasonsumma 7). Syftet är att bättre kunna stratifiera handläggningen av den heterogena gruppen av tumörer med Gleasonsumman 7. Exempelvis kan fall med låg % grad 4 bli föremål för aktiv monitorering.

Det är oklart hur detaljerat de nya gradparametrarna bör rapporteras i mellannålsbiopsier med cancer i multipla fraktioner. I Europa är den vanligaste metoden att ange Gleasonsummorna i varje biopsifraktion och dessutom en sammanfattande Gleasonsumma (s k global Gleasonsumma) under PAD, baserat på all cancer i biopsiserien. Det kan räcka med att översätta den globala Gleasonsumman i PAD-raden till en ISUP-grad och därtill eventuellt ange motsvarande % grad 4.

## IX. ADMINISTRATIVT

### SNOMED koder

V.g. se WHO boken:

Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter  
Editors (2016) *WHO Classification of Tumours of the Urinary system and male Genital Organs*; World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon. Dock bör påpekas att koder med 1 eller 2 som femte siffra i Sverige leder till automatisk canceranmälan i många landsting. Det finns ett utbrett önskemål bland urologer att undvika canceranmälan av HGPIN och cancersuspekt körtelatyperi och vi vill därför förelä andra koder för dessa kategorier, v g se avsnittet om kvalitetsindikatorer.

### TNM (7:e upplagan, 2009)

<b>T – Primärtumör – Klinisk klassifikation</b>	
TX	Primärtumörens utbredning kan ej bedömas
T0	Ingen påvisad primärtumör
T1	Kliniskt ingen palpabel eller bildmässigt synlig tumör
T1a	Tumör accidentellt funnen vid histologi i 5 % eller mindre av resecerad vävnad
T1b	Tumör accidentellt funnen vid histologi i mer än 5 % av resecerad vävnad
T1c	Tumör identifierad i mellannålsbiopsi
T2	Tumören är begränsad till prostata
T2a	Tumören engagerar hälften av ena loben eller mindre
T2b	Tumören engagerar mer än hälften av ena loben men inte båda loberna
T2c	Tumören engagerar båda loberna
T3	Tumören sträcker sig utanför prostata
T3a	Extraprostatisk extension (uni- eller bilateralt) inkluderande mikroskopisk invasion av blåshals
T3b	Tumören infiltrerar vesicula seminalis
T4	Tumören är fixerad till eller infiltrerar intilliggande vävnad annan än vesicula seminalis: extern sfinkter, rectum, levatormuskeln eller bäckenväggen

<b>pT – Primärtumör – Patologisk klassifikation</b>	
pT2*	Begränsad till prostata
pT2a	Unilateral, engagerar hälften av ena loben eller mindre
pT2b	Unilateral, engagerar mer än hälften av ena loben men inte båda loberna
pT2c	Bilateral sjukdom
pT3	Extraprostatisk extension (EPE)
pT3a	Extraprostatisk extension eller mikroskopisk invasion av blåshals
pT3b	Vesicula seminalis infiltration
pT4	Infiltration av blåsa och/eller rectum

\* det inte finns någon pT1 kategori i pTNM

<b>N – Regionala lymfkörtlar</b>	
NX	Lymfkörtelstatus inte känt
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Regionala lymfkörtelmetastaser

<b>M – Fjärrmetastasering</b>	
MX	Fjärrmetastasering inte utredd
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Kända fjärrmetastaser
M1a	Icke regionala lymfkörtelmetastaser
M1b	Skelett
M1c	Andra lokaler

**Tab.2.** TNM-klassifikationen av prostatacancer, 7e upplagan.

**Kvalitetsindikatorer:**

- Adenocarcinom uppdelat i MNB och prostatektomi (M81403): %-fördelning av GS angivet som  $x + y = z$ .
- % andel av samtliga MNB-remisser med diagnos HGPIN (M74000-dysplasi), svårvärderad atypi (M69700) respektive malignitetssuspekt atypi (M69709).
- Svarstider för MNB angivet i antal dagar från provets ankomst till laboratoriet till svaret lämnar laboratoriet.

## **X. ÖVRIGT**

Kvastdokumentet har tagits fram av Lars Egevad tillsammans med KVASt-gruppen för uropatologi.

Lars Egevad  
Avd för Patologi och Cytologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna,  
171 76 Stockholm  
Tel: 08-5177 5492, 0707-205 979  
E-mail: [lars.egevad@ki.se](mailto:lars.egevad@ki.se)

### **Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi**

Viktoria Gaspar (sammanställande)  
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 251 87 Helsingborg  
Tel: 042 – 406 33 39  
E-mail: [Viktoria.Gaspar@skane.se](mailto:Viktoria.Gaspar@skane.se)

Luiza Dorofte  
Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185,  
Örebro  
Tel: 019-6022176  
E-mail: [luiza.dorofte@orebroll.se](mailto:luiza.dorofte@orebroll.se)

Martin Johansson,  
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 205 02 Malmö  
Tel: 040-337387  
E-mail: [martin.johansson@med.lu.se](mailto:martin.johansson@med.lu.se)

Christina Kåbjörn Gustafsson  
Klinisk patologi och genteknik Göteborg  
Tel: 031 342 66 13  
E-mail: [christina.kabjorn@vgregion.se](mailto:christina.kabjorn@vgregion.se)

Janos Vasko  
Klinisk patologi/cytologi, Laboratoriemedicin, Norrlands  
Universitetssjukhus (NUS), 901 85 Umeå  
Tel: 090 - 785 18 28  
E-mail: [Janos.Vasko@vll.se](mailto:Janos.Vasko@vll.se)

Mehriban Yumer  
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping  
Tel: 01010 33698  
E-mail: [Mehriban.Yumer@regionostergotland.se](mailto:Mehriban.Yumer@regionostergotland.se)

## **XI. REFERENSER och LÄNKAR**

### **Artiklar och konsensusdokument**

1. Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin M, Nacey J, Carter HB, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Montironi R, Humphrey PA, Evans AJ, Epstein JI, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan AM, True L, Knudsen B, Hammond ME. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138;1387-1405.
2. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L. Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch* 2014;464;583-587.
3. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L. The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. *Histopathology* 2014;64;405-411.
4. Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Varma M, Montironi R. Handling and reporting of radical prostatectomy specimens in Europe: a web-based survey by the European Network of Uro-pathology (ENUP). *Histopathology* 2008;53;333-339.
5. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International society of urological pathology consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. *Adv Anat Pathol* 2011;18;301-305.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40;244-252.
7. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38;e6-e19.
8. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2007;60;35-42.

9. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, McKiernan JM, Montironi R, Renshaw AA, Reuter VE, Wheeler TM. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med 2009;133;1568-1576.

10. Varma M, Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths DF, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Egevad L. Prostate needle biopsy processing: a survey of laboratory practice across Europe. J Clin Pathol 2013;66;120-123.

### **Böcker**

11. WHO Classification of Tumours of the Urinary system and Male Genital Organs, 4:e upplagan, IARC Press, Lyon. Ed. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter.

12. Humphrey PA. Prostate Pathology. American Society of Clinical Pathologists (ASCP) Press, Chicago 2003

13. Referens till Appendix 1 ”Immunhistochemistry in Prostate Pathology” av Glen Kristiansen, MD; Jonathan I. Epstein, MD, som kan hämtas från Dako´s hemsida.

### **Webadresser**

14. College of American Pathologists. Protocol applies to invasive carcinomas of the prostate gland 2007.  
[http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2011/Prostate\\_11protocol.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Prostate_11protocol.pdf)

15. En normerande bilddatabas (Imagebase) har upprättats av ISUP med hjälp av en panel av 24 internationella experter som bedömt bildmaterial oberoende av varandra.  
<http://isupweb.org/pib-start/>

## **Appendix 1. Immunhistokemi**

### **Adenocarcinom i prostata**

#### **Basalcellsmarkörer – markörer som är negativa vid malignitet**

Vid morfologisk misstanke om cancer stödjer total avsaknad av basalceller, vid immunhistokemisk färgning, malignitetsdiagnosen. Cytokeratin (CK HMW, CK 5/6 och CK 14) och p63 är lika användbara och ger samma resultat för färgning av basalceller. Cytokeratin - cytoplasmatisk infärgning, p63 - kärnfärgning. Sensitiviteten ökas vid kombination av de två.

Fallgropar: Avsaknad av basalceller kan även ses vid flera benigna förändringar som kan likna adenocarcinom. I adenos färgas ofta mer än 50% av körtlarna in, men så få som 10% kan vara positiva. Färgningen är ofta fläckvis och ibland färgas enbart enstaka celler.

Vid flera mönster kan falskt positiv färgning för basalcellsmarkörer ses. Vid acinärt adenocarcinom kan fokal infärgning med CK HMW och mer sällan ses p63 i cancercellerna. Detta kan ses vid alla Gleason-grader men oftare vid Gleason score 8-10. P63 har högre specificitet för basalceller jämfört med CK HMW och visar mindre ospecifik reaktion med cancerceller. Ett problem med p63 är aberrant diffus expression av p63 i sällsynta fall av acinärt adenocarcinom. Eftersom basal distribution av färgningen saknas bör sådana fall ändå kunna identifieras som maligna.

#### **Markörer som är positiva vid malignitet**

AMACR (alfa-metylacyl-CoA-racemas, p504s) ger granulerad cytoplasmatisk infärgning i prostatacancer. AMACR uttrycks förutom i prostatacancer även i normal vävnad, såsom hepatocyter, tubulärt epitel i njure, gallblåse-epitel och i dysplastisk vävnad och maligna tumörer som coloncancer och papillär njurcancer. AMACR uttrycks i mer än 95% av prostatacancer fall.

Använd AMACR i kombination med basalcellsmarkörer antingen som dubbelfärgning eller som trippelfärgning.

Fallgropar: På mellannålsbiopsier är ca 20% av små foci av adenocarcinom negativa för AMACR. Cancer av skumcellig (foamy gland), atrofisk eller pseudohyperplastisktyp samt hormonbehandlad cancer uttrycker AMACR i ännu mindre utsträckning. AMACR uttrycks även ofta i HGPIN och benigna förändringar så som adenos, partiell atrofi och postatrofisk hyperplasi kan också uttrycka AMACR.



## **Markörer för diagnostik av metastaserad prostatacancer**

PSA (prostate specific antigen) - grovgranulerad, supranukleär cytoplasmatisk infärgning. PSA används för att bekräfta ursprung från prostata vid cancermetastas. Dock är PSA inte helt specifik för prostata då det även kan ses i cancer från ovarier, bröst (även manlig bröstcancer) och andra vävnader.

Prostein (P501S) - granulerad cytoplasmatisk infärgning. Prostein är bland de bäst validerade immunhistokemiska markörerna för prostataursprung. Många av de fall som är PSA-negativa färgas positiva för prostein.

NKX3.1 (Homeobox protein NKX3.1) - kärnfärgning. NKX3.1 uttrycks i sekretoriskt prostataepitel i benigna och neoplastiska celler, men även sällan i benign testisvävnad och invasiv lobulär bröstcancer.

PSMA (prostate-specific membrane antigen) - cytoplasmatisk och membranös infärgning av prostataepitel. PSMA har lägre specificitet för prostataursprung än övriga av ovanstående markörer.

AMACR är inte användbar vid metastasutredning med differentialdiagnostik mellan

prostatacancer och andra maligniteter då AMACR, förutom i prostatacancer, ofta även uttrycks i colorektalt adenocarcinom, bröst-, lung-, ovarial-, njurcellscancer samt urinblåsecancer (urotelial cancer och adenocarcinom).

ERG (Ets-related gene product) - kärnfärgning. ERG kan användas för att bekräfta ursprung i prostata vid småcellig cancer.

Om både PSA, prostein (P501S) och NKX3.1 används, minskar falskt negativ immunhistokemi vid lågt differentierat prostata-adenocarcinom.

## **Prostatacancer versus urotelial cancer**

Mest användbara är GATA3, p63, prostein och NKX3.1.

GATA3 och p63 är kärnfärgningar som är positiva i urotelial cancer och negativa i prostatacancer.

Prostein och NKX3.1 är positiva i prostatacancer och negativa i urotelial cancer.

PSA är oftast negativ i urotelial cancer, men kan även vara negativ i höggradig prostatacancer. Kraftig infärgning av cellkärnorna med p53 är vanligare vid urotelial cancer, men p53 kan även vara positiv vid höggradig prostatacancer. CK 7/20 är positiva vid urotelial cancer, men kan även vara positiva vid höggradig prostatacancer. Markörerna

rekommenderas inte längre för differentialdiagnostik mellan dessa diagnoser då överlappningen av färgningsutfall är alltför stor.

### **Prostatacancer versus colorectal cancer**

Colorectal cancer är CK 20-positiv, CK 7-negativ och CDX2-positiv. CDX2 kan användas för differentiering mot prostata då markören mycket sällan är positiv i prostatacancer, men där finns undantag. Prostein och NKX3.1 är användbara för att fastställa prostataursprung.

### **Diagnostik av behandlad prostatacancer**

Behandlad prostatacancer brukar uppvisa viss förlust av AMACR-uttryck. I fall med uttalad regression är pan-cytokeratiner och basalcellsmarkörer mer användbara till att fastställa förekomst av kvarvarande eller recidiv av prostatacancer.

Av prostatamarkörer med högst specificitet för prostata är de mest sensitiva PSA, AMACR och NKX3.1. Falskt negativa resultat kan dock förekomma i enstaka fall. Om den positiva kontrollen enbart infärgas svagt till måttligt i benigna prostatakörtlar kan lågt differentierad prostata cancer, som oftast har mindre antigen, bli falskt negativa. PSA uttrycket är omvänt korrelerat till Gleasonsumman och en liten andel adenocarcinom men Gleasonsumman 10 kan vara negativa för PSA. Uttryck av AMACR och NKX3.1 verkar inte vara relaterat till Gleasonsumman. En liten andel (färre än 5%) av lågt differentierad prostata-adenocarcinom är helt negativa för alla prostatamarkörer.

## Appendix 2. Förslag på standardiserat svar av total prostatektomi

### MAKROBESKRIVNING

#### I) Radikal prostatektomi

**Prostatamått**, cm: Apex – bas x cm; sida - sida x cm; ventralt – dorsalt x cm.

**Vikt, gram:**

Prostata har totalbäddats. Storsnitt numreras x-x från apex till bas. Vänster sida tuschas gult, höger blått, posterior svart och anterior grönt.

Tumörkarta har upprättats.

Övrigt: Eventuellt avvikande utseende, operationsskador etc:

II) Ev andra fraktioner: biopsier, lymfknutor

### MIKROSKOPISKT

#### I) Histologisk typ:

**Gleasonsumma:** ange GS för huvudtumören.

**ISUP-grad:** anges för huvudtumören.

**Tertiär Gleasongrad:** ja/nej

**Lokalisering, v.g. se tumörkarta,** ange lokal, TZ respektive PZ samt storlek på huvudtumören (två mått samt i vilka skivor den finns). Om mindre tumörfoci har annan GS anges det.

**Extraprostatisk extension:** ja/nej. Lokal?

**Resektionsränder:** Positiva/negativa. Cancer i tuschade resektionsränder = positiva RR. Ange utbredning i mm samt totallängd.

**Intraduktal cancer:** Anges i förekommande fall. *Ta annars bort rubriken.*

**Lymfovaskulär invasion:** Anges i förekommande fall. *Ta annars bort rubriken.*

**Cancerväxt i vesiculae seminales:** ja/nej

**Övrigt:**

II) Andra fraktioner, biopsier, lymfknutor

**pTNM:** (pT2 bör ej underindelas i a-c)

#### **Diagnos:**

I) Ex: Prostata med adenocarcinom, Gleasonsumma x+y=z. ISUP-grad.

Ingen extraprostatisk extension och ingen växt i vesicula seminales.

Negativa resektionsränder. pT2.

II) Andra fraktioner.

## BILAGA 2: FRÅGEFORMULÄR OM MIKTIONSBE SVÄR, TARBESVÄR OCH EREKTIONSFORMÅGA

Detta frågeformulär är ett exempel på formulär som kan användas inför val av metod för kurativt syftande behandling av prostatacancer. De 8 första frågorna är identiska med standardformuläret IPSS. Frågeformuläret går att få i Wordformat om man vill trycka upp det.

---

Inför din prostatautredning vill vi gärna veta lite mer om dig. Vi ber dig att besvara frågorna nedan och ta med formuläret till ditt läkarbesök.

Ringa in lämplig siffra/alternativ

Hur ofta har du haft en känsla av att blåsan inte tömts helt och hållet vid vattenkastning?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du varit tvungen att kasta vatten oftare än en varannan timme?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft ett avbrott i urinflödet, d.v.s. urinflödet satte igång, stannade upp, och satte igång igen?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft svårt att vänta med att kasta vatten efter det att du känt behov av att göra det?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du tyckt (upplevt) att strålen varit svag?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft behov av att krysta eller ta i för att komma igång med att urinera?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du vanligtvis behövt gå upp och kasta vatten från det att du lagt dig på kvällen till dess att du stigit upp på morgonen?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 gånger eller fler

**Summa poäng på fråga 1-7: \_\_\_\_\_ (IPSS)**

Om dina vattenkastningsbesvär skulle vara oförändrade under resten av ditt liv, hur skulle du uppleva det?

Mycket nöjd 0 1 2 3 4 5 Fruktansvärt

Besväras du av urinläckage?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

---

Har du smärta kring ändtarmen?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du ofrivillig gasavgång?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du diarréer eller besväras av lös avföring?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du svårighet att hålla avföring?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du blod i avföringen? Nej Ja

Har du slem i avföringen? Nej Ja

---

Har du problem med att få erektion?

Inga problem alls 0 1 2 3 4 5 Får ingen erektion alls

Har du problem med att behålla erektionen?

Inga problem alls 0 1 2 3 4 5 Får ingen erektion alls

---

Röker du? Ja, dagligen / Ja, ibland / Nej, har aldrig rökt / Nej, slutade år ...

---

## BILAGA 3: PATIENTINFORMATION, TIDIGT UPPTÄCKT PROSTATACANCER

Denna patientinformation om tidigt upptäckt prostatacancer går att få i Wordformat om man vill trycka regionala broschyrer. Det går bra att göra regionala anpassningar när det gäller t.ex. vilka sjukhus som utför radikal prostatektomi och strålbehandling samt hur strålbehandlingen fraktioneras, men det övriga faktainnehållet ska inte ändras. Uppskattningen av de olika riskerna för biverkningar baseras på uppgifter från NPCR:s patientenkät och vetenskapliga studier, se referenser.

### Tidigt upptäckt prostatacancer

#### Patientinformation

Denna information vänder sig till dig som har en tidigt upptäckt prostatacancer. Eftersom det finns flera olika valmöjligheter är det bra om du själv har en viss kunskap om dem. Män med prostatacancer ska ha en **kontaktsjuksköterska** som kan hjälpa och vägleda, både vid valet av behandling och senare. Kontaktsjuksköterskan kan ge mer utförlig skriftlig information om prostatacancer och olika behandlingsmöjligheter. Det finns också **patientföreningar** som kan ge stöd, se [www.prostatacancerforbundet.se](http://www.prostatacancerforbundet.se).

#### Val av behandling

Valet av behandling styrs av hur läkaren bedömer att canceren utvecklar sig, men också av din ålder, dina övriga sjukdomar och dina egna önskemål. Eftersom valet av behandling ofta är svårt har du rätt till en ny medicinsk bedömning av en annan läkare, en ”second opinion”. Om du vill ha en sådan ny bedömning ska du vända dig till din läkare eller kontaktsjuksköterska. När valet mellan flera behandlingsalternativ är särskilt svårt kommer din läkare att ta upp det för diskussion på en behandlingskonferens, där flera specialister deltar.

Tidigt upptäckt prostatacancer kan vanligen **botas med operation eller strålbehandling**, men eftersom denna cancerform i allmänhet växer mycket långsamt är det **ofta inte nödvändigt att ge någon behandling** alls, åtminstone inte under de första åren. Att avvakta med behandling kallas aktiv monitorering. När risken är större för att prostatacanceren ska utvecklas till en allvarlig sjukdom rekommenderas operation eller strålbehandling. Vanligen ger de lika goda chanser till bot, men **biverkningarna skiljer sig åt**. De olika behandlingsalternativen och deras biverkningar beskrivs nedan.

#### Aktiv monitorering

Aktiv monitorering är en metod för att följa utvecklingen när botande behandling inte behövs direkt. Så kallad lågriskcancer utvecklas sällan till en allvarlig sjukdom. Därför rekommenderar Socialstyrelsen i första hand aktiv monitorering i dessa fall, inte operation eller strålbehandling. Man brukar först ta ytterligare en omgång vävnadsprover för att försäkra sig om att det inte finns någon aggressiv cancer. Därefter följer man blodprovet PSA med

några månaders mellanrum. Prostatakörteln undersöks också med fingret en eller två gånger per år. Med några års mellanrum tas dessutom ytterligare vävnadsprov.

Två tredjedelar av de män som följs med aktiv monitorering behöver aldrig någon behandling och slipper därmed biverkningar helt. Hos en tredjedel finner man senare mer allvarlig cancer. Möjligheten till bot minskar inte påtagligt om en operation eller strålbehandling fördröjs under aktiv monitorering, men några behöver mer omfattande behandling än om de hade behandlats direkt.

## **Operation**

Operation för prostatacancer kallas radikal prostatektomi. Man är sövd under hela operationen. Hela prostatakörteln och sädesblåsorna tas bort. Slutligen sys urinblåsan ihop med urinröret. Ibland opereras också lymfkörtlar i bäckenet bort. Efter operationen stannar man på sjukhuset i 2–5 dagar. En kateter ligger kvar i urinröret i 1–2 veckor efter operationen. Sjukskrivningstiden är ofta 3–6 veckor.

Operationen kan göras med ”**öppen teknik**”, genom ett snitt ovanför blygdbenet, med traditionell ”**titthålsteknik**” eller med ”**robotassisterad titthålsteknik**”. Titthålsoperationen görs genom sex små snitt i bukväggen. De olika metoderna ger samma möjligheter till bot och har samma risker för bestående biverkningar, men med titthålsteknik blir blödningen mindre och sjukhusvistelsen någon dag kortare. Urinkatetern kan också tas bort tidigare.

## **Strålbehandling**

Strålbehandling kan ges med tre olika tekniker. Vid utbredd eller aggressiv cancer ger man hormonbehandling några månader före strålningen, ibland också under 2–3 år efteråt. Hormonbehandlingen gör att cancercellerna blir känsligare för strålningen.

## **Yttre strålbehandling**

Yttre strålbehandling ges varje vardag under upp till 8 veckor. Behandlingen är helt smärtfri. Före strålbehandlingen för man vanligen in guldmarkörer i prostatakörteln med en nål, för att öka träffsäkerheten under strålbehandlingen. Därefter tas bilder med skiktröntgen eller magnetkamera för att dosera och rikta strålningen.

## **Inre strålbehandling (lågdos brakyterapi med jodkorn, ”seeds”)**

Vid inre strålbehandling för man in radioaktiva jodkorn i prostatakörteln med nålar via huden bakom pungen. Kornen lämnas kvar i prostatakörteln och avger strålning där under några månader. Behandlingen görs vid ett tillfälle. Man är sövd under behandlingen och brukar få stanna kvar på sjukhuset den följande natten. Denna typ av inre strålbehandling lämpar sig bara för män med en liten prostatakörtel, välfungerande urinering och inte alltför allvarlig cancer.

## **Kombination av yttre och inre strålbehandling (högdos brakyterapi)**

Den yttre strålbehandlingen ges varje vardag under 4–5 veckor. Den inre behandlingen ges vid två tillfällen med 2 veckors mellanrum. Då förs radioaktivt iridium kortvarigt in i prostatan med nålar via huden bakom pungen. Detta sker under ryggbedövning eller sövning.

## **Biverkningar**

Alla behandlingar för tidig prostatacancer ger såväl övergående som bestående biverkningar. Ofta är det mannens inställning till de olika biverkningarna som avgör vilken behandling man väljer. Riktigt allvarliga biverkningar är sällsynta, vid både operation och strålbehandling.

## **Sexlivet**

Både operation och strålbehandling påverkar sexlivet mer eller mindre. Sädesvätskan försvinner alltid efter en operation och för de flesta efter en strålbehandling. Orgasmförmågan finns kvar, men en del män upplever orgasmen annorlunda.

Behandling av prostatacancer påverkar eller omöjliggör möjligheterna att bli biologisk far, därför kan du erbjudas nedfrysning av spermier. Åtgärden får dock bekostas av dig själv om du är över en viss ålder (olika ålder i olika landsting). Din läkare eller kontaktsjuksköterska kan ge dig mer information.

Förmågan att få stånd (erektion) försämras. Direkt efter operationen behöver nästan alla använda läkemedel för att få en god erektion. Erektionsförmågan kan återhämta sig under några år efter operationen, ibland så mycket att man kan sluta använda läkemedlen. Chansen för god återhämtning beror på funktionen före operationen och på hur utbredd canceren är. Fråga din urolog hur stor chansen är i just ditt fall. Penisens längd blir också något kortare efter operationen.

Strålbehandling utan samtidig hormonbehandling ger sällan omedelbar försämring av erektionsförmågan, men efter några år behöver mer än hälften använda läkemedel för att få god erektion. Om man ger hormonbehandling före strålningen försvinner sexlusten och därmed erektionen under minst ett halvt år, ofta omkring ett år.

## **Urinbiverkningar**

Efter en operation får de flesta ett litet eller måttligt urinläckage som avtar under några månader medan muskulaturen i bäckenbotten tränas upp. Några får stora läckage. Omkring en av tio får kvarstående besvärande urinläckage, medan en femtedel har ett litet läckage vid vissa tillfällen. Ju äldre man är, desto större är risken för urinläckage.

Strålbehandling ger inte så ofta urinläckage. De flesta behöver däremot urinera oftare under några månader i slutet av och efter strålbehandlingen. Detta är särskilt vanligt efter inre strålbehandling. Upp till en femtedel får bestående behov av att urinera oftare.

I enstaka fall blir det urinstopp under eller strax efter strålbehandlingen. Det gör att de som redan före behandlingen har svårt att tömma blåsan hellre bör genomgå operation än strålbehandling.



Efter strålbehandling kan det ibland komma blod i urinen. Du ska kontakta sjukvården om det händer eftersom det kan vara ett tecken på cancer i urinorganen.

### **Tarmbiverkningar**

En yttre strålbehandling ger nästan alltid lösare, tätare avföring, slem och gasbildning mot slutet av behandlingen. Hos de flesta klingar dessa besvär av under några månader, men upp till en femtedel får en bestående tarmpåverkan som gör att tarmen behöver tömmas oftare än tidigare. Vanligen blir då också behovet av tarmtömning mer brådsnande. Det blir ofta slembildning från ändtarmen, ibland också blödningar. Blödning från tarmen bör utredas eftersom det kan vara ett tecken på cancer. Det kan vara svårt att skilja på gas och annat innehåll i tarmen. Därför kan det bli läckage av slem eller avföring.

En operation ger sällan tarmbiverkningar.

### **Övriga biverkningar**

Alla operationer ger en liten risk för blödning och infektion.

Enstaka patienter får en förträngning i den nya förbindelsen mellan urinröret och urinblåsan. Den kan i så fall åtgärdas med ett enkelt ingrepp.

Hormonbehandling med injektioner, som ofta ges tillsammans med strålbehandling, ger svettningar och värmevallningar. De flesta går också upp några kilo i vikt. En del upplever att humöret påverkas. Hormonbehandling med tabletter ger sällan sådana biverkningar. Däremot ger den ofta ömhet i bröstet. För att motverka att bröstet förstöras får man en stråldos mot bröstet innan tablettbehandlingen påbörjas.

### **Uppföljning och kompletterande behandling**

De flesta som behandlas för tidig prostatacancer blir botade, men alla följs ändå upp med regelbundna blodprov i tio år. Om inte all cancer är borta kommer det så kallade PSA-värdet i blodproven att öka. Ökningen av PSA kommer lång tid innan ett återfall ger symtom. Ibland behövs ingen behandling alls för ett ökande PSA-värde, men de flesta som har opererats rekommenderas strålbehandling eller hormonell behandling om PSA ökar. I vissa fall kan frysbehandling eller operation av prostatakörteln vara aktuell efter en strålbehandling, men risken för biverkningar är ganska stor eftersom läkningsförmågan är dålig i bestrålade områden.

*Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2015*

## BILAGA 4: PATIENTINFORMATION, EGENVÅRD

### Egenvård för män med prostatacancer

#### Patientinformation

Många män med prostatacancer undrar om det finns något som de själva kan göra för att påverka sjukdomen. Vi har därför samlat några råd i denna skrift. En sammanfattning på engelska av kunskapsunderlaget finns i rapporten ”Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review”. Den kan läsas på internet:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073189/>

#### Motion

Att promenera och motionera på andra sätt är minst lika viktigt som att äta rätt. En timmes daglig rask promenad eller motsvarande motion har väldokumenterade hälsoeffekter. De som rör sig mycket och ofta har mindre risk att få hjärt- och kärlsjukdomar och att dö i förtid. Det finns också undersökningar som talar för att de som har ett rörligt liv har mindre risk att dö i prostatacancer. Motion är också bra för att minska hormonbehandlingens negativa effekter på muskulatur och skelett. Svettningar och värmevallningar av hormonbehandling kan också minska om man motionerar regelbundet.

#### Rökning

Tobaksrökning ökar risken för komplikationer vid operationer, minskar effekten av strålbehandling och ökar risken för återfall. Rökning ökar också risken för hjärt- och kärlsjukdomar, lungsjukdomar, sexuella problem och många cancersjukdomar. Fler män med tidigt upptäckt, obehandlad prostatacancer dör av rökningrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer. För de flesta rökare är alltså rökstopp den viktigaste åtgärden man kan göra för sin hälsa! Landstingen erbjuder hjälp med rökstopp, fråga din kontaktsjuksköterska var du kan få hjälp. Det finns även en nationell sluta rökalinje, 020-84 00 00, <http://slutarokalinjen.se/>.

#### Kost

Prostatacancer är betydligt vanligare i västvärlden än i t.ex. östra Asien. Östasiater som flyttar till USA får efter hand ökad risk för prostatacancer. Detta talar starkt för att miljöfaktorer och livsstil är viktiga orsaker till de geografiska skillnaderna. Forskningen har ännu inte lyckats klargöra exakt vad det är i den västerländska miljön som ökar risken för prostatacancer eller vad som skyddar mot sjukdomen i Asien, men mycket talar för att kosten spelar en stor roll.

Det finns inte mycket forskning på detta område. Därför är det svårt att ge några handfasta rekommendationer. Vi kan inte säkert säga att förändringar i kosten kan bromsa förloppet av prostatacancer, men vi vet att de är bra för

hälsan i allmänhet och för hjärta och blodkärl i synnerhet. Läs mer om kostråd på Livsmedelsverkets hemsida <http://www.livsmedelsverket.se/>

Komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. Prata med din läkare eller kontaktsjuksköterska om du tar andra preparat än de läkemedel du är ordinerad.

### **Sådant man kan äta mer av**

En del vetenskapliga undersökningar talar för att följande kostfaktorer minskar risken för att drabbas av prostatacancer eller åtminstone att de minskar tillväxten av cancerceller i provrör. Det är därför tänkbart att de också är bra för den som har drabbats av prostatacancer.

**Fisk**, särskilt fet fisk som lax, sill och makrill, bör man äta minst två gånger i veckan, eftersom fisk kan minska risken för hjärt- och kärlsjukdomar och kanske även olika cancerformer. Man tror att det beror på att fiskarna innehåller omega-3-fettsyror.

**I sojaböner** finns så kallade isoflavonoider som kan göra att prostatacancerceller växer sämre. Sojaböner finns att köpa hela, kokta eller okokta, och kan användas i t.ex. grytor eller biffar. Det finns också halvfabrikat baserade på sojaböner i de flesta livsmedelsaffärer, t.ex. tofu. Kosttillskott med sojabönsextrakt finns i hälsokostaffärer. Sojasås innehåller däremot inga gynnsamma ämnen.

Det röda färgämnet i **tomater**, lykopen, tror man kan motverka cancer. Lykopen tas bäst upp av kroppen om man tillagar tomaterna tillsammans med en vegetabilisk olja. Tomater på burk och tomatpuré har lika god effekt som färska tomater. Vattenmelon och torkade aprikoser innehåller också mycket lykopen.

**Grönt te** är blad från tebusken som inte har fått jäsa före torkningen och ska inte förväxlas med örtte. Grönt te innehåller olika ämnen som i några undersökningar har motverkat utvecklingen av cancerceller.

**Linfrö och råg** innehåller så kallade lignaner. Lignaner hämmar tillväxten av cancerceller. Många äter linfrön för att hålla igång magen. Men att äta för mycket är inte bra. Fröna innehåller ämnen som kan bilda vätecyanid. Ät inte krossade linfrön, men en till två matskedar hela linfrön per dag anses riskfritt.

**Grönsaker** är allmänt nyttigt, även om effekten på prostatacancer är osäker. Möjligen kan kål, broccoli, gul lök och vitlök ha en positiv effekt.

Enstaka undersökningar antyder att ett par glas juice gjord på **granatäpple** varje dag kan vara bra för män med prostatacancer.

Chilifrukters starka beståndsdel capsaicin kan hämma prostatacancerceller i provrör, men det är tveksamt om de små mängder en människa kan äta har någon effekt.

Om man har svårt att äta varierad mat med frukt och grönsaker, kan man överväga att köpa kosttillskott med vitaminer och spårämnen. Man ska dock

aldrig äta mer än det rekommenderade dagliga intaget, eftersom höga doser av vitaminer och spårämnen kan ge allvarliga biverkningar. En stor undersökning visade att män som åt mer än den rekommenderade dosen av vitaminer hade ökad risk för allvarlig prostatacancer.

Tidigare trodde man att tillskott av E-vitamin och spårämnet selen kunde minska risken för prostatacancer. En stor vetenskaplig undersökning visade sedan inte ens antydning till en sådan effekt, men brist på dessa näringsämnen är förstås inte heller bra.

En vetenskaplig undersökning visade att en blandning av extrakt från granatäppelkärnor, grönt te, broccoli och gurkmeja (Pomi-T) minskade ökningstakten av PSA hos män med tidigt upptäckt prostatacancer, men man vet inte om sjukdomsförloppet i sig påverkas.

### **Sådant man kan äta mindre av**

Det finns ett visst stöd för att animaliskt **fett** och **kött** från däggdjur kan öka risken för prostatacancer. Det är inte osannolikt att denna mat också har en negativ effekt för den som redan har insjuknat i prostatacancer.

För mycket **socker** och ett för högt totalt intag av energi är inte heller hälsosamt.

Även en **hög konsumtion av mejeriprodukter** verkar vara kopplad till en ökad risk för prostatacancer. Mejeriprodukter är emellertid en viktig källa till kalk (kalcium). Det är viktigt att få i sig tillräckligt med kalk för att inte skelettet ska bli skört, särskilt för män som får hormonbehandling för prostatacancer. Man ska därför se till att man får i sig dagsbehovet (800 mg) av kalk på något sätt. Tre glas (6 dl) mjölk, fil eller yoghurt motsvarar dagsbehovet. Ost till en smörgås innehåller lika mycket kalk som ett glas mjölk.

### **Bra kost för hjärtat är bra kost för prostatan**

Även om vi inte säkert vet att dessa kostförslag kan påverka prostatacancer, är det värt att tänka på vad man äter. Den överlägset vanligaste dödsorsaken i Sverige är hjärt- och kärlsjukdomar. För att förebygga dem är kosten av erkänt stor betydelse.

Dessbättre är det så, att den kost och livsstil som är bra för hjärtat och blodkärlen också verkar vara bra för prostatakörteln. Även riskerna för övervikt, diabetes och flera andra sjukdomar, inklusive cancersjukdomar, kan minskas med en bra kost. Kosten ska innehålla mycket frukt och grönsaker, lagom med enkelomättade matoljor (t.ex. oliv- och rapsolja), sparsamt med animaliskt fett och protein, samt sparsamt med sötade livsmedel och drycker.

*Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2015*

## BILAGA 5: PATIENTINFORMATION, SEXUELLA PROBLEM

Texten går att få i Wordformat om man vill trycka broschyrer.

### **Sexuella problem efter behandling för prostatacancer**

#### **Patientinformation**

Denna information är till dig som ska få behandling för prostatacancer. Även din partner kan ha nytta av att läsa informationen.

Alla behandlingar för prostatacancer kan påverka sexlivet. Det är därför bra att i förväg vara beredd på vad man kan förvänta sig. Om du har en fast partner kan det vara en stor fördel om ni kan tala med varandra om hur sexlivet kan komma att förändras för er båda.

Behandling av prostatacancer påverkar eller omöjliggör möjligheterna att bli biologisk far, därför kan du erbjudas nedfrysning av spermier. Åtgärden får dock bekostas av dig själv om du är över en viss ålder (olika ålder i olika landsting). Din läkare eller kontaktsjuksköterska kan ge dig mer information.

#### **Hur påverkas sexlivet av en operation?**

För de allra flesta är det svårt att ha ett bra sexliv den första tiden efter en operation för prostatacancer. Det tar ofta lång tid innan sexlivet blir bra igen. En del män läcker mycket urin de första månaderna. För dem kan det vara särskilt svårt att få sexlivet att fungera.

Förmågan till orgasm finns kvar, men det kan kännas annorlunda och det kommer ingen sädesvätska. Mannen kan alltså inte befrukta en kvinna på vanligt vis. Däremot är det vanligt att det kommer en liten skvätt urin vid utlösning. Detta är helt ofarligt för partnern.

Efter operationen blir penis vanligen något kortare i slakt tillstånd än den var tidigare. Längden ökar sedan igen under ett par år.

De flesta män förlorar förmågan att få stånd (erektion) direkt efter operationen. Det beror på att nerverna som styr erektionen är belägna på prostatakörtelns kanter. I samband med operationen skadas nervtrådarna alltid mer eller mindre. Nervfunktionen återhämtar sig mycket långsamt och det innebär att erektionsförmågan kan förbättras under flera år efter operationen. Ofta är dock skadorna för stora för att de ska kunna läka. I så fall kommer erektionen inte tillbaka. Chansen att få tillbaka erektionen beror på hur stor prostatatumören är, vilken kirurgisk teknik som använts, hur god erektionen var före operationen och hur gammal man är. Äldre män har sämre återhämtningsförmåga.

## **Hur påverkas sexlivet av en strålbehandling?**

Strålbehandling brukar göra att erektionsförmågan blir långsamt sämre under några år. Sädsvätskan försvinner ofta, men inte alltid. De flesta män kan därför inte befrukta en kvinna på vanligt vis, men det kan förekomma.

Om man får hormonbehandling med sprutor i samband med strålbehandlingen försvinner sexlusten för det mesta helt. Detta beror på att sprutorna blockerar produktionen av det manliga könshormonet testosteron. Produktionen av testosteron återhämtar sig ofta efter 6–12 månader, och då återkommer också sexlusten. Man kan mäta nivån av testosteron i blodprov.

## **Hur kan man förbättra sexlivet efter behandlingen?**

Om du har en partner är det bra om ni kan prata med varandra om den förändring som har skett. Försök att behålla den kroppsliga närheten. Prova gärna andra former av sex än samlag, och försök att fokusera på det som finns kvar och inte på det som har försvunnit. Även män som inte har någon partner påverkas förstås av det försämrade sexlivet.

För många är det bra att tidigt börja använda läkemedel om man är angelägen om att erektionen ska bli bättre. Om man helt har tappat sexlusten kan det dock vara svårt att få ett tillfredsställande sexliv med läkemedel.

Diskutera gärna problemen med din läkare eller kontaktsjuksköterska. Om du upplever att de inte har tid eller möjlighet att diskutera dina problem tillräckligt, kan du be att få kontakt med en kurator eller sexolog. Det är dessvärre inte alla sjukhus som har någon sexolog att hänvisa till.

## **Behandling av sviktande erektionsförmåga (impotens)**

Det finns flera olika läkemedel och hjälpmedel som kan förbättra erektionsförmågan: tabletter, läkemedel som injiceras direkt i svällkropparna eller förs in i urinröret, vakuumpump, pubisring och implantat. För att behandlingen ska vara framgångsrik krävs att man är motiverad och tålmodig. Det kan ta lång tid innan man lyckas få sexlivet att fungera bra igen.

Nedan följer en kort beskrivning av de olika behandlingarna. Den är inte så utförlig, men tanken är att du ska veta lite i förväg inför återbesöken efter behandlingen. Under den period du provar olika nya behandlingar är det oftast nödvändigt att få råd och stöd. Det brukar vara bra med en planerad, uppföljande kontakt med din kontaktsjuksköterska eller läkare någon månad efter att du har påbörjat en ny behandling. Om du undrar något innan dess kan du ringa din kontaktsjuksköterska. Om du har en partner är det en stor fördel om ni kan se behandlingen som en gemensam angelägenhet, inte något som bara är ditt ansvar.

Efter en operation är det bra för återhämtningen att vara sexuellt aktiv tidigt och ofta. Om svällkropparna inte fylls med blod då och då kan det bli en bestående försämring av blodflödet. De flesta väntar med att påbörja behandlingen till efter det första läkarbesöket, omkring en månad efter operationen, men om du vill kan du påbörja behandlingen tidigare för att öka dina chanser till återhämtning. Säg i så fall till redan när urinkatetern tas bort,

1–2 veckor efter operationen. För läkningens skull bör du dock inte ha samlag de första 3 veckorna.

### **Tabletter**

Det finns läkemedel i tablettform: sildenafil (Sildenafil®), Viagra®), tadalafil (Cialis®), vardenafil (Levitra®), avanafil (Spedra®). Dessa läkemedel förstärker nervsignalerna när erektionen har börjat. Lust och sexuell stimulering är alltså nödvändiga för effekt. Att ta en tablett ger i sig inte någon erektion. Erektionen lägger sig efter avslutad sexuell aktivitet.

För att tabletterna ska kunna ge någon effekt måste man ha en viss bevarad nervfunktion. Om penis inte blir lite större vid stimulering är chansen därmed mycket liten att tabletter ska fungera bra. De flesta har för dålig nervfunktion direkt efter operationen för att tabletter ska kunna fungera, men om nervtrådarna har kunnat bevaras på båda sidorna kan deras funktion ofta återhämta sig med tiden så att tablettbehandling blir möjlig senare. Återhämtningen kan pågå under flera år.

Läkemedlen ger samma chans till effekt och har samma risker för biverkningar, men de kan fungera olika bra för olika män. Dessa läkemedel ingår inte i läkemedelsförmånen, därför skriver vi ofta ut recept på provförpackningar (4 tabletter), så att du kan välja det som du tycker fungerar bäst och därefter hämta ut större förpackningar (12 tabletter). Effekten förbättras vanligen efter att man har provat några gånger. För sildenafil (Viagra®) och vardenafil (Levitra®) varar den stimulerande effekten i några timmar. Tadalafil (Cialis®) effekt varar under 1–2 dygn. Ett alternativ till att ta något av dessa läkemedel vid behov är att ta en daglig, lägre dos av tadalafil (Cialis®).

Några kan få biverkningar av tabletterna. De är övergående och ofarliga med undantag för kombinationen med nitroglycerin (se nedan) och för dem som har en viss sällsynt, ärftlig ögonsjukdom (retinitis pigmentosa). De vanligaste biverkningarna är huvudvärk, trötthet, illamående och för Tadalafil (Cialis®), muskelvärk.

Observera: Att kombinera sildenafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®) och tadalafil (Cialis®) med läkemedel som innehåller nitroglycerin är livsfarligt. Om du har eller har haft kärlekskramp eller behandlas med nitroglycerinsalva måste du därför berätta det för din läkare.

Det säljs många falska varianter av dessa läkemedel på internet. Eftersom man aldrig kan vara säker på vad de innehåller avråder vi absolut från att du köper läkemedel på annat sätt än från apotek.

### **Injektion i svällkropparna, alprostadil (Caverject®), aviptadil/fentolamin (Invicorp®)**

Att ge sig själv en injektion i svällkropparna är inte så otäckt som det låter. Man är inte särskilt känslig i penisens sidor där man ska sticka sig, och det känns faktiskt mindre än vanliga injektioner i underhudsfettet. Motståndet sitter därmed ofta mer ”i huvudet” än i huden. Efter en träningsperiod är det många män som är mycket nöjda med injektionsbehandling.

Läkemedlen heter alprostadil (Caverject®) eller aviptadil/fentolamin (Invicorp®) och ingår i läkemedelsförmånen. Du får en noggrann instruktion på mottagningen om hur du ska göra i ordning sprutan och ge dig själv injektionen. Du får också en broschyr med utförlig bruksanvisning och bra bilder med dig hem. Om du vill kan du låna en instruktionsfilm på DVD. Vi brukar rekommendera att man ger sig en provinjektion med koksalt på mottagningen, så att vi kan se att tekniken är den rätta. Det kan också vara bra att redan på mottagningen komma förbi den första, mentala spärren mot att sticka sig i penis.

Du bör se de första fem injektionerna som att träna in tekniken och prova ut rätt dos. Om du förväntar dig att kunna ha samlag redan efter den första injektionen kan det bli en besvikelse som förhindrar senare framgång. Många får också ont i svällkropparna de första gångerna. Vid behandling med aviptadil/fentolamin är smärta mindre vanligt förekommande än vid behandling med alprostadil (Caverject®). Om du har biverkningar som du inte kan tolerera eller effekten uteblir ska du prata med din kontaktsjuksköterska. Det kan finnas annan behandling som inte ger smärta.

Lämplig första dos av alprostadil (Caverject®) är 5 mikrogram. Vanligen är 5–10 mikrogram en lagom dos, men i vissa fall krävs upp till 40 mikrogram. För hög dos ger en långvarig, smärtsam erektion. Om man börjar med 5 mikrogram och sedan ökar dosen successivt är det sällsynt med för kraftig erektion. Om erektionen inte lägger sig igen på 1 timme ska du lägga något kallt mot underlivet och springa i trappor eller liknande. Om den trots dessa åtgärder inte lägger sig på 4 timmar ska du söka akutmottagning för behandling, annars kan svällkropparna skadas permanent.

### **Läkemedel som förs in i urinröret (Bondil)**

För de män som inte vill ge sig själv injektioner i penis är behandling med uretralstift alprostadil (Bondil®) ett alternativ. Uretralstift alprostadil (Bondil®) ingår i läkemedelsförmånen och innehåller samma substans som injektionen men i en mycket högre dos. Effekten är mindre förutsägbar än med injektionen. Effekten blir bättre om man masserar penis ordentligt när uretralstiftet har förts in i urinröret, eftersom läkemedlet då kan verka på en större yta i urinröret. Massagen kan även minska den sveda som kan uppstå, särskilt de första gångerna man använder uretralstiftet. Noggranna användarinstruktioner är viktigt för att få bästa möjliga resultat.

### **Läkemedel som droppas i urinrörsmynningen, alprostadil kräm (Vitaros®).**

Krämen innehåller samma substans som alprostadil injektion och uretralstift. Effekten är, precis som för uretralstiftet, mindre förutsägbar än för injektionen. Man trycker med fingrarna på penis så att urinrörsmynningen öppnar sig och droppar läkemedlet i urinröret. Kräm alprostadil (Vitaros®) ingår i läkemedelsförmånen. Vanligaste biverkningarna är sveda och utslag. För bästa effekt är det viktigt med noggrann användarinstruktion av vårdgivaren.



## Vakuumpump och pubisring

En vakuumpump är ett rör som man trär på penis. Sedan suger man ut luften med en liten motor. När tillräckligt med blod har fyllt svällkropparna trär man ner en ring ("pubisring") över penisbasen, som gör att erektionen håller i sig. Eftersom inte de inre delarna av svällkropparna blodfylls av pumpen blir erektionen "svajig", något man måste anpassa samlagstekniken efter.

Sjukvården tillhandahåller inte pumpar, men de kan beställas på internet från bland annat RFSU (<http://www.rfsu.se>) och [www.hjalpmedelsteknik.se](http://www.hjalpmedelsteknik.se) (fliken Livskvalitet) för 500–2 000 kronor. För män som får god erektion till att börja med men slagnar för tidigt, kan enbart en pubisring utan pump fungera bra.

## Implantat

Om ingen av behandlingarna ovan fungerar kan man överväga att operera in konstgjorda svällkroppar. När man har opererat in sådana finns det ingen möjlighet att andra behandlingar ska kunna fungera. Omkring en tredjedel drabbas av komplikationer eller fel på implantatet som gör att det får tas bort eller bytas ut.

*Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2015*

## BILAGA 6: EXEMPEL PÅ PM FÖR SEXUELL REHABILITERING

Texten går att få i Wordformat som underlag för lokala PM

### Bakgrund

Radikal prostatektomi och strålbehandling påverkar sexlivet. Även ensamstående män kan lida mycket av detta. För en lyckad sexuell rehabilitering krävs kompetens, engagemang, aktiv uppföljning och handledning samt att behandlingen anpassas till individens situation.

De allra flesta får erektionssvikt (ED) efter en radikal prostatektomi. Erektionsförmågan kan dock återhämta sig successivt under åtminstone 3 år efter operationen. Chansen är god att erektionsförmågan ska återkomma om båda neurovaskulära buntarna har kunnat bevaras vid operationen (vilket beror på tumörens läge och storlek samt operatörens vana), och om patienten är relativt ung och hade god preoperativ erektionsförmåga. Chansen är dock obefintlig om bred resektion av båda buntarna gjordes eller om patienten hade erektionssvikt redan preoperativt. Det är sannolikt viktigt både för de fysiska och psykiska aspekterna av sexualiteten att rehabiliteringen påbörjas och att mannen får erektion regelbundet tidigt efter behandlingen ("penil rehabilitering" eller "erektil rehabilitering").

Strålbehandlingen ger en successiv försämring av erektionsförmågan under flera år. Om strålbehandlingen kombineras med GnRH-analog försvinner nästan alltid sexlusten och erektionsförmågan under den tid som testosteronnivåerna är låga. Det tar oftast 6–12 månader innan sexlusten återkommer efter en enda injektion av en 3-månadersberedning.

### Rehabiliteringsplan

1. Före behandlingen:
  - a. Allmän information: Alla patienter ska få muntlig och skriftlig information om hur sexualiteten påverkas av behandlingen, vilka behandlingsmöjligheter som finns för ED, samt vikten av en aktiv, tidig rehabilitering. Den skriftliga omfattar den allmänna patientinformationen om behandling för tidigt upptäckt prostatacancer och en särskild om sexuella problem efter behandling för prostatacancer.
  - b. Före radikal prostatektomi: Operatören ska i samråd med patienten besluta om nervsparande teknik eller bred excision och ge honom en realistisk bedömning av möjligheten att hans erektionsförmåga ska återhämta sig så pass att tablettbehandling kan räcka.
  - c. Före strålbehandling: Onkologen ska ge patienten en realistisk bedömning av hur mycket hans erektionsförmåga kommer att försämrans inom de närmaste åren. Vid hormonbehandling ska patienten informeras om hur länge dess effekt kan förväntas kvarstå och hur den kommer att påverka sexlivet.

2. **Vid kateteravveckling efter radikal prostatektomi:**

Kontaktsjuksköterskan bör fråga om patienten är intresserad av att påbörja sexuell aktivitet redan före återbesöket till läkare. Om han preoperativt haft god erektionsförmåga och en bilateralt nervsparande operation har genomförts, kan PDE5-hämmare vara aktuellt, annars alprostadil i form av injektion i svällkroppen, uretralstift, kräm som droppas i uretramynningen eller vakuumpump. Om tidig behandling med injektionsbehandling (Caverject®, Invicorp®) är aktuell, får patienten en snar tid till en sjuksköterska för att instrueras i injektionsteknik. Receptet skrivs av operatören.

3. **Vid första återbesöket hos läkare:**

- a. Patienter som har spontan volymökning av svällkropparna kan ha nytta av PDE5-hämmare (varning för nitrater!). Information och recept med provförpackning ges för tadalafil (Cialis®) och åtminstone endera sildenafil (Viagra® eller Sildenafil®) eller vardenafil (Levitra®). Patienterna utvärderar själva vilket preparat som fungerar bäst efter att ha provat fyra gånger med vardera preparatet. Information bör även ges om injektionsbehandling, uretralstift Caverject®, Bondil® och vakuumpump. PDE5-hämmare är ofta inte tillräckligt de första månaderna efter radikal prostatektomi.
- b. Patienter som inte får tydlig volymökning av svällkropparna vid sexuell stimulans har minimal chans att ha effekt av PDE5-hämmare. De bör i första hand rekommenderas injektionsbehandling (Caverject®, Invicorp®) i andra hand uretralstift (Bondil® 1000 µg), kräm (Vitaros®) eller vakuumpump (kan beställas via [www.rfsu.se](http://www.rfsu.se)). Patienterna ska få muntlig och skriftlig information, samt erbjudas instruktion i injektionsteknik och att få provinjicera sig med koksaltlösning vid mottagningsbesöket.
- c. Patienter som har pågående behandling med GnRH-analog: Diskutera om och i så fall hur de upplever sin avsaknad av lust. Ge besked om hur länge det kan förväntas ta innan lusten återkommer. Planera ett återbesök för att kontrollera p-testosteron när det är rimligt att tro att effekten av GnRH-analogen har klingat av. Behandling för ED fungerar vanligen dåligt om patienten inte har någon sexlust, men om de önskar behandling ska de givetvis få prova.
- d. Patienter som saknar lust i andra situationer: Kontrollera p-testosteron. Substitution med testosteron kan övervägas om risken för återfall bedöms vara liten.

4. **Uppföljning efter insatt behandling för ED:**

Telefontid till kontaktsjuksköterskan efter 1 månad (om inte andra omständigheter gör att ett läkarbesök planeras). Därefter individualiserad uppföljning. Om ingen annan uppföljning till operatören planerats, ordnas en telefontid 1 år efter operationen.

5. **Sexolog:**

Patienter som har en stor psykosocial komponent i den sexuella dysfunktionen bör hänvisas till en behandlare med sexologisk kompetens.

6. **Penisimplantat** bör erbjudas väl motiverade patienter om ingen av ovanstående behandlingar fungerar tillfredsställande.

## BILAGA 7: FÖRSLAG TILL MALL FÖR ANMÄLAN TILL MDK

<b>ANMÄLAN MDK</b> <b>PROSTATACANCER: Kurativ intention</b>  Tidpunkt: XXX Lokal: XXX Anmäl senast XXX till XXX	<b>Personnummer:</b>  <b>Namn:</b>  <b>Anmälande läkare:</b>  <b>Föredragande läkare:</b>
--	---

Anmälande läkare ansvarar för att relevanta uppgifter finns och att en insatt läkare är föredragande.

### 1. Anamnes:

- Hereditet:
- Samsjuklighet:
- Aktuella mediciner av betydelse (ex antikoagulantia):
- Symtom från tarmen, tarmsjukdomar:
- IPSS:                      Residualurin:
- Maxflöde (vid IPSS  $\geq$  8, subjektivt svagt flöde o/e resturin > 100 ml):
- Sexuell funktion:
- Patientens ev. önskemål:

### 2a. Uppgifter inför beslut om primärbehandling (anges även vid återfall efter strålbeh.):

- PSA:
- Prostatavolym:
- T-stadium palpatoriskt:
- T-stadium TRUL:
- T-stadium MRI:
- Gleasonsumma:
- Antal biopsier med cancer: av totalt    kolvar från systematiska/riktade biopsier.
- Totalt antal mm cancer:
- Metastasutredning (vid högriskcancer):

### 2b. Canceruppgifter inför beslut om adjuvant eller sekundär behandling:

- Primär behandling:                      år:                      månad:
- Ev. hormonell behandling:
- PAD vid radikal prostatektomi:
  - Gleasonsumma:
  - T-stadium:
  - N-stadium:                      Antal lymfkörtlar med cancer av totalt lymfkörtlar
  - Resektionsränder:
- PSA nadir:                      Aktuellt PSA värde:                      PSA dubbleringstid: ~
- Ev. metastasutredning.

**ANMÄLAN MDK  
PROSTATACANCER: Kastrationsresistent**

Tidpunkt: XXX  
Lokal: XXX  
Anmäl senast XXX till XXX

**Personnummer:**

**Namn:**

**Anmälande läkare:**

**Föredragande läkare:**

Anmälande läkare ansvarar för att relevanta uppgifter finns och att en insatt läkare är föredragande.

1. Frågeställning

- Cytostatika
- Abirateron/enzalutamid
- Radium-223
- Palliativ strålbehandling
- Annat

2. Samsjuklighet av betydelse:

3. Historik, prostatacancer:

- Diagnos år:
- Stadium vid diagnos: T    N    M
- Gleasonsumma:
- Ev. primär lokalbehandling:
- Ev. adjuvant behandling:
- Primär hormonbehandling:  
Vad:                      När?                      Effekt?
- Ev. sekundär hormonbehandling:  
Vad:                      När?                      Effekt?

4. Aktuellt:

- Pågående behandling:  
Vad:                      När?                      Effekt?
- Ev. tidigare behandling för kastrationsresistent sjukdom:  
Vad:                      När?                      Effekt?
- Ev. ytterligare tidigare behandling för kastrationsresistent sjukdom:  
Vad:                      När?                      Effekt?
- Aktuell metastasutredning:
- Symtom, metastaser:
- Aktuellt lokalstatus:
- Symtom, primärtumör:
- Relevanta behandlingsrelaterade biverkningar:
- Aktuellt PSA värde:                      PSA dubbleringstid: ~
- Övriga relevanta lab:
  - Blodstatus:
  - ALP:                      Krea:                      Övrigt.....
- Patientens ev. egna synpunkter

## BILAGA 8: SOCIALSTYRELSENS BROSCHYR OM PSA-TESTNING

[Till Socialstyrelsen broschyr ”Om PSA-prov” \(pdf\)](#)



### Om PSA-prov

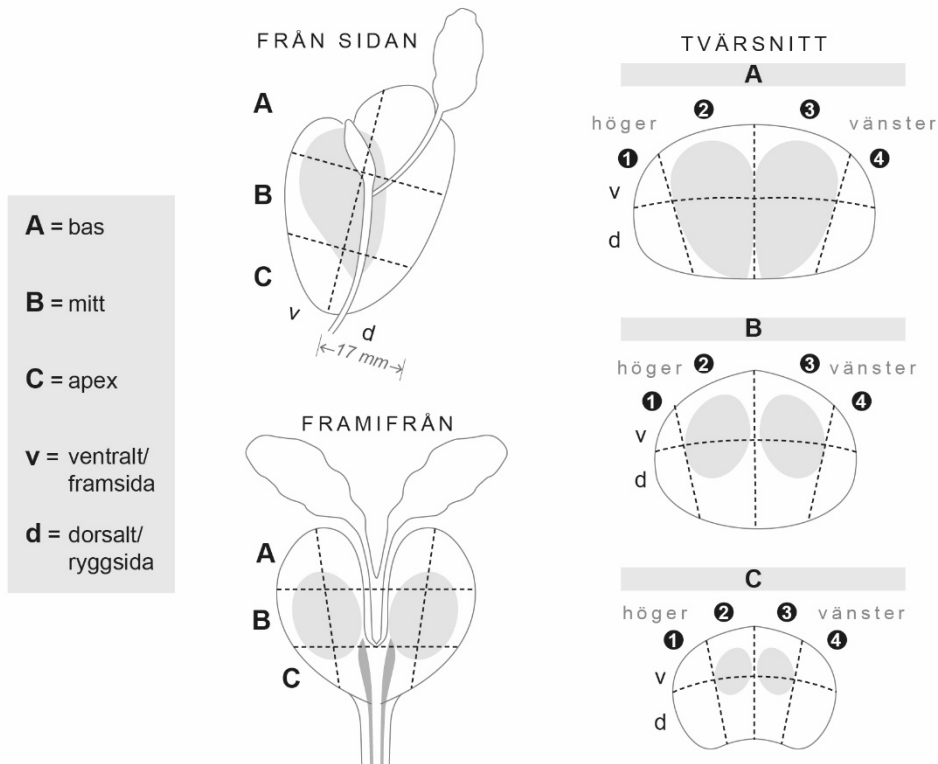
För att kunna upptäcka prostatacancer  
i ett tidigt skede – fördelar och nackdelar



# BILAGA 9: MR-MALL PROSTATATA

Datum utförd MR: \_\_\_\_\_

Personnummer: \_\_\_\_\_ Namn: \_\_\_\_\_



Ange upp till tre förändringar som kodas t.ex. 1cV eller 1cD där v = ventralt och d = dorsalt. Flera koder kan anges för respektive förändring.

Diameter anges som heltal i mm och mäts i perifer zonen (PZ) som största mått utmed kapseln och i transitionszonen som största diameter (bredd eller djup) såvida den inte är belägen anteriort och växer mot främre kapseln då måttet blir utmed kapseln. Axialt mått mäts på ADC-kartan. Höjden mäts på sagittal eller coronal T2-viktad sekvens.

Ange PI-RADS från 1 (normalt fynd) till 5 (stark misstanke om cancer med extra-prostatisk extension), helst enligt [kriterierna för PI-RADS \(nyligen reviderade\)](#).

1. Största suspekta förändringen belägen i följande sektor(er) \_\_\_\_\_  
 Största axiala mått (ADC) \_\_\_\_\_ Höjd (T2w) \_\_\_\_\_  
 Sammanfattande Pi-RAD score \_\_\_\_\_
2. Näst största suspekta förändringen belägen i följande sektor(er) \_\_\_\_\_  
 Största axiala mått (ADC) \_\_\_\_\_ Höjd (T2w) \_\_\_\_\_  
 Sammanfattande Pi-RAD score \_\_\_\_\_
3. Tredje största förändringen belägen i följande sektor(er) \_\_\_\_\_  
 Största axiala mått (ADC) \_\_\_\_\_ Höjd (T2w) \_\_\_\_\_  
 Sammanfattande Pi-RAD score \_\_\_\_\_



## 23. REFERENSER

1. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;137(7):1749-57.
2. Trpkov K, Yilmaz A, Bismar TA, Montironi R. 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low-volume/low-grade' prostate cancer? *BJU international*. 2010;106(3):304-15.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta oncologica*. 2010;49(5):725-36.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Milter MC, Ólafsdóttir E, Petersen T, Trykker H, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.2 (16.12.2015). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.ancr.nu>, accessed on day/month/year.
5. Haggstrom C, Stocks T, Ulmert D, Bjorge T, Ulmer H, Hallmans G, et al. Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer. *Cancer*. 2012;118(24):6199-206.
6. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology*. 2013;63(5):800-9.
7. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & metabolism*. 2014;11:30.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
9. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):950-8.
10. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology*. 2013;63(1):88-96.
11. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78.
12. Akre O, Garmo H, Adolfsson J, Lambe M, Bratt O, Stattin P. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *European urology*. 2011;60(3):554-63.
13. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *European urology*. 2007;52(1):29-37.
14. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E, South-East Region Prostate Cancer G. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer*. 2005;103(5):943-51.
15. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
16. Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *The New England journal of medicine*. 2013;369(7):603-10.
17. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, Mucci L, Holmberg L, Stattin P. Use of 5alpha-reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. *Bmj*. 2013;346:f3406.

18. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, Ge R, Morash C, Stampfer MJ, et al. 5alpha-Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA internal medicine*. 2014;174(8):1301-7.
19. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1192-202.
20. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *The Journal of urology*. 2011;185(1):126-31.
21. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9821):1103-11.
22. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9759):31-41.
23. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(1):47-57.
24. Mahmud SM, Franco EL, Aprikian AG. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(7):1680-91.
25. Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2012;7(10):e46691.
26. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, et al. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(1):5-11.
27. Yu H, Yin L, Jiang X, Sun X, Wu J, Tian H, et al. Effect of metformin on cancer risk and treatment outcome of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PloS one*. 2014;9(12):e116327.
28. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
29. Ho T, Howard LE, Vidal AC, Gerber L, Moreira D, McKeever M, et al. Smoking and risk of low- and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(20):5331-8.
30. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer*. 2014;120(2):197-204.
31. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama*. 2011;305(24):2548-55.
32. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
33. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Loddig P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):725-32.
34. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
35. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2015;68(3):354-60.
36. Stattin P, Carlsson S, Holmstrom B, Vickers A, Hugosson J, Lilja H, et al. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(3):dju007.

37. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1667-76.
38. Gronberg H, Wiklund F, Damber JE. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*. 1999;86(3):477-83.
39. Alanez SR, Glogowski EA, Schrader KA, Eastham JA, Offit K. Clinical features and management of BRCA1 and BRCA2-associated prostate cancer. *Frontiers in bioscience*. 2014;6:15-30.
40. Roed Nielsen H, Petersen J, Therkildsen C, Skytte AB, Nilbert M. Increased risk of male cancer and identification of a potential prostate cancer cluster region in BRCA2. *Acta oncologica*. 2016;55(1):38-44.
41. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1238-40.
42. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nature reviews Urology*. 2014;11(1):18-31.
43. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10).
44. Hong SK, Na W, Park JM, Byun SS, Oh JJ, Nam JS, et al. Prediction of pathological outcomes for a single microfocal ( $\leq 3$  mm) Gleason 6 prostate cancer detected via contemporary multicore ( $\geq 12$ ) biopsy in men with prostate-specific antigen  $\leq 10$  ng/mL. *BJU international*. 2011;108(7):1101-5.
45. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *The Journal of urology*. 2014;191(2):350-7.
46. Busch J, Hamborg K, Meyer HA, Buckendahl J, Magheli A, Lein M, et al. Value of prostate specific antigen density and percent free prostate specific antigen for prostate cancer prognosis. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2165-70.
47. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisssah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2007;178(3 Pt 1):833-7.
48. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS, Free PSASG. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762-8.
49. Morote J, Trilla E, Esquena S, Serrallach F, Abascal JM, Munoz A, et al. The percentage of free prostatic-specific antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen between 10.1 and 20 ng/ml. *European urology*. 2002;42(4):333-7.
50. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;348:g2296.
51. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer*. 2011;117(6):1210-9.
52. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *Bmj*. 2010;341:c4521.
53. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsen A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013;346:f2023.
54. Orsted DD, Bojesen SE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. *European urology*. 2013;64(3):384-93.
55. Aus G, Becker C, Franzen S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *European urology*. 2004;45(2):160-5.

56. Pietzak EJ, Resnick MJ, Mucksavage P, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Multiple repeat prostate biopsies and the detection of clinically insignificant cancer in men with large prostates. *Urology*. 2014;84(2):380-5.
57. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *The Journal of urology*. 2006;176(3):868-74.
58. van Leeuwen PJ, Kolble K, Huland H, Hambroek T, Barentsz J, Schroder FH. Prostate cancer detection and dutasteride: utility and limitations of prostate-specific antigen in men with previous negative biopsies. *European urology*. 2011;59(2):183-90.
59. Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Stattin P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2014;192(4):1116-22.
60. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU international*. 2014;114(3):384-8.
61. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, Ishikawa Y, Kihara K, Fukui I. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2007;14(8):719-24.
62. Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. *European radiology*. 2013;23(8):2320-1.
63. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2014.
64. Mozer P, Roupret M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU international*. 2015;115(1):50-7.
65. Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmoller L, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naive men with elevated prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2014;192(5):1374-9.
66. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urologic oncology*. 2015;33(1):17 e1-7.
67. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *The Journal of urology*. 2014;192(1):67-74.
68. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al. Defining the Learning Curve for multi-parametric MRI of the prostate using MRI-TRUS fusion guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int*. 2014.
69. Kaufmann S, Kruck S, Kramer U, Gatidis S, Stenzl A, Roethke M, et al. Direct Comparison of Targeted MRI-Guided Biopsy with Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy in Patients with Previous Negative Prostate Biopsies. *Urologia internationalis*. 2014.
70. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Laniado M, Baretton G, Froehner M, et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal MRI/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*. 2014.
71. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *The Journal of urology*. 2014;192(3):648-58.
72. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, Vergunst H, Oddens JR, Smits GA, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk re-stratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Investigative radiology*. 2014;49(3):165-72.
73. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first

- biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2014;17(1):40-6.
74. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level--can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urologic oncology*. 2014;32(1):45 e17-22.
  75. Pepe P, Dibenedetto G, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Multiparametric pelvic MRI accuracy in diagnosing clinically significant prostate cancer in the reevaluation of biopsy microfocal tumor. *Anticancer research*. 2015;35(1):395-9.
  76. Volkin D, Turkbey B, Hoang AN, Rais-Bahrami S, Yerram N, Walton-Diaz A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. *BJU international*. 2014;114(6b):E43-9.
  77. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and Prostate Cancer Detection by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Whole-mount Histopathology. *Eur Urol*. 2014.
  78. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *The Journal of urology*. 2015;193(1):87-94.
  79. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015;313(4):390-7.
  80. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, Turkbey B, Rastinehad AR, Stamatakis L, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU international*. 2015;115(3):381-8.
  81. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2015;67(4):627-36.
  82. de Gorski A, Roupret M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinical significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates. *J Urol*. 2015.
  83. Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *European urology*. 2015;67(4):787-94.
  84. Borofsky MS, Rosenkrantz AB, Abraham N, Jain R, Taneja SS. Does suspicion of prostate cancer on integrated T2 and diffusion-weighted MRI predict more adverse pathology on radical prostatectomy? *Urology*. 2013;81(6):1279-83.
  85. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*. 2015.
  86. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;68(3):438-50.
  87. Garcia-Reyes K, Passoni NM, Palmeri ML, Kauffman CR, Choudhury KR, Polascik TJ, et al. Detection of prostate cancer with multiparametric MRI (mpMRI): effect of dedicated reader education on accuracy and confidence of index and anterior cancer diagnosis. *Abdominal imaging*. 2015;40(1):134-42.
  88. Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *The Journal of urology*. 2016.
  89. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology*. 2016;280(3):793-804.
  90. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate

- Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging. *Radiology*. 2015;277(3):741-50.
91. Cash H, Gunzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, et al. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU international*. 2016;118(1):35-43.
  92. Lithner, M. and T. Zilling, Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden* 1998; 18:31-33,39, 1998.
  93. Keulers, B.J., et al., Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World J Surg*, 2008. 32(6): p. 964-70.
  94. Patientlag 2014:821 Kap 2-9.
  95. Din skyldighet att informera. Socialstyrelsen 2015.
  96. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(10):1568-76.
  97. Danneman D, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L. Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology*. 2013;63(4):580-9.
  98. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R, Members of the IiIDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e6-e19.
  99. Merrimen JL, Evans AJ, Srigley JR. Preneoplasia in the prostate gland with emphasis on high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathology*. 2013;45(3):251-63.
  100. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
  101. Taneja SS. Re: Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1765.
  102. Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, et al. Handling and reporting of radical prostatectomy specimens in Europe: a web-based survey by the European Network of Uropathology (ENUP). *Histopathology*. 2008;53(3):333-9.
  103. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
  104. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
  105. Egevad L, Ahmad AS, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Comperat E, et al. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*. 2013;62(2):247-56.
  106. Samaratunga H, Delahunt B, Gianduzzo T, Coughlin G, Duffy D, LeFevre I, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology*. 2015;47(6):515-9.
  107. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. *Pathology*. 2015;47(6):520-5.
  108. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *European urology*. 2015.
  109. 4:e upplagan av WHO-klassifikationen : WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, WHO Press 2016.
  110. Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a

- systematic review and pooled analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(30):3383-90.
111. Fine SW. Variants and unusual patterns of prostate cancer: clinicopathologic and differential diagnostic considerations. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(4):204-16.
  112. Shariff AH, Ather MH. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Urology*. 2006;68(1):2-8.
  113. Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. *Clinical genitourinary cancer*. 2012;10(3):164-73.
  114. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
  115. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fossa SD, Vistad I. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer - a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;110(1):55-60.
  116. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clinical oncology*. 2012;24(2):112-24.
  117. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254(3):925-33.
  118. Kjolhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(10):1501-6.
  119. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2013;64(1):106-17.
  120. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European urology*. 2012;62(1):68-75.
  121. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*. 2008;63(4):387-95.
  122. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;273(1):125-35.
  123. Tyrirtz SI, Wallerstedt A, Steineck G, Nyberg T, Hugosson J, Bjartell A, et al. Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *The Journal of urology*. 2015;193(1):117-25.
  124. Ghosh P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2014;18(2):175-93.
  125. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2014;43(11):1503-13.
  126. Venkitaraman R, Cook GJ, Dearnaley DP, Parker CC, Huddart RA, Khoo V, et al. Does magnetic resonance imaging of the spine have a role in the staging of prostate cancer? *Clinical oncology*. 2009;21(1):39-42.
  127. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *The Prostate*. 2014;74(5):469-77.
  128. Groves AM, Beadsmoore CJ, Cheow HK, Balan KK, Courtney HM, Kaptoge S, et al. Can 16-detector multislice CT exclude skeletal lesions during tumour staging? Implications for the cancer patient. *European radiology*. 2006;16(5):1066-73.

129. Poulsen MH, Petersen H, Hoilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU international*. 2014;114(6):818-23.
130. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall M, Tomaszewski J, Schultz D, et al. A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(2):293-302.
131. Bratt O, Folkvaljon Y, Loeb S, Klotz L, Egevad L, Stattin P. Upper limit of cancer extent on biopsy defining very low-risk prostate cancer. *BJU international*. 2015;116(2):213-9.
132. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *The Journal of urology*. 2002;168(2):509-13.
133. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(6):1164-72.
134. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(9):1346-52.
135. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Current treatment options in oncology*. 2013;14(1):97-108.
136. Ellis CL, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Multiple cores of Gleason score 6 correlate with favourable findings at radical prostatectomy. *BJU international*. 2013;111(8):E306-9.
137. Reese AC, Landis P, Han M, Epstein JI, Carter HB. Expanded criteria to identify men eligible for active surveillance of low risk prostate cancer at Johns Hopkins: a preliminary analysis. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2033-8.
138. European Partnership Action Against Cancer consensus g, Borras JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *European journal of cancer*. 2014;50(3):475-80.
139. Rao K, Manya K, Azad A, Lawrentschuk N, Bolton D, Davis ID, et al. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre--impact on clinical decision-making and implications for patient inclusion. *BJU international*. 2014;114 Suppl 1:50-4.
140. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *European urology*. 2010;57(5):754-61.
141. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *European urology*. 2014;65(1):20-5.
142. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. *European urology*. 2014;65(3):554-62.
143. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *European urology*. 2014;65(6):1058-66.
144. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *European urology*. 2014;66(3):602-3.
145. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *The Journal of urology*. 2015;193(3):832-8.
146. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, Raben D, Dewitt PE, Crawford ED, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(5):1064-73.
147. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate



- cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9660):301-8.
148. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-24.
  149. Hoffman RM, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Barry MJ, Goodman M, et al. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(10):711-8.
  150. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *Bmj*. 2014;348:g1502.
  151. Jin T, Song T, Deng S, Wang K. Radiation-induced secondary malignancy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2014;93(3):279-88.
  152. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
  153. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Roder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
  154. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
  155. Cole BJ, Mellano C. Is there a role for arthroscopy in the treatment of glenohumeral arthritis? *American journal of orthopedics*. 2014;43(2):59-60.
  156. Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod DG, Amling C, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2003;169(5):1670-5.
  157. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *European urology*. 2013;64(6):981-7.
  158. Da Rosa MR, Milot L, Sugar L, Vesprini D, Chung H, Loblaw A, et al. A prospective comparison of MRI-US fused targeted biopsy versus systematic ultrasound-guided biopsy for detecting clinically significant prostate cancer in patients on active surveillance. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;41(1):220-5.
  159. Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, Walshe T, Harris AC, Chang SD, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology*. 2015;85(2):423-8.
  160. D'Amico AV, Chen MH, Catalona WJ, Sun L, Roehl KA, Moul JW. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer*. 2007;110(1):56-61.
  161. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, Fournier G, Salomon L, Abbou CC, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *European urology*. 2008;53(1):134-45.
  162. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Bill-Axelsson A, Carlsson S, Akre O, et al. Thromboembolic events following surgery for prostate cancer. *European urology*. 2013;63(2):354-63.
  163. Wallerstedt A, Tyrizis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *European urology*. 2015;67(4):660-70.
  164. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1419-26.
  165. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62(3):382-404.

166. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62(3):405-17.
167. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *European urology*. 2012;62(3):431-52.
168. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015;68(2):216-25.
169. Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, Axen E, Carlsson S, Stranne J, et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *European urology*. 2015;67(3):559-68.
170. Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Stranne J, et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scandinavian journal of urology*. 2013;47(4):272-81.
171. Lumen N, Ost P, Van Praet C, De Meerleer G, Villeirs G, Fonteyne V. Developments in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2013;82(1):5-10.
172. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(5):1405-18.
173. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012;62(2):213-9.
174. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):451-9.
175. Martin NE, D'Amico AV. Progress and controversies: Radiation therapy for prostate cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(6):389-407.
176. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *Jama*. 2012;307(15):1611-20.
177. Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(5):1052-63.
178. Morikawa LK, Roach M, 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(1):6-16.
179. Dirix P, Joniau S, Van den Bergh L, Isebaert S, Oyen R, Deroose CM, et al. The role of elective pelvic radiotherapy in clinically node-negative prostate cancer: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;110(1):45-54.
180. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA oncology*. 2015:1-10.
181. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1047-60.
182. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1061-9.
183. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.

184. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5003).
185. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1250-61.
186. Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3):755-60.
187. Olsson CE, Pettersson N, Alsadius D, Wilderang U, Tucker SL, Johansson KA, et al. Patient-reported genitourinary toxicity for long-term prostate cancer survivors treated with radiation therapy. *British journal of cancer*. 2013;108(10):1964-70.
188. Muller AC, Lutjens J, Alber M, Eckert F, Bamberg M, Schilling D, et al. Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2012;188(11):982-9.
189. Mendenhall WM, Henderson RH, Indelicato DJ, Keole SR, Mendenhall NP. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(4):443-7.
190. Stock RG, Berkowitz J, Blacksborg SR, Stone NN. Gleason 7 prostate cancer treated with low-dose-rate brachytherapy: lack of impact of primary Gleason pattern on biochemical failure. *BJU international*. 2012;110(9):1257-61.
191. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF, 3rd, Skoglund S, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(1):57-64.
192. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *European urology*. 2011;60(5):881-93.
193. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103(2):217-22.
194. Martinez-Monge R, Moreno M, Ciervide R, Cambeiro M, Perez-Gracia JL, Gil-Bazo I, et al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(3):e469-76.
195. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta oncologica*. 2007;46(7):909-17.
196. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(4):1154-9.
197. Kaprealian T, Weinberg V, Speight JL, Gottschalk AR, Roach M, 3rd, Shinohara K, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: comparison of two different fractionation schemes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):222-7.
198. Wilder RB, Barne GA, Gilbert RF, Holevas RE, Kobashi LI, Reed RR, et al. Preliminary results in prostate cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT) vs. IMRT alone. *Brachytherapy*. 2010;9(4):341-8.
199. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B, Duchesne GM, Millar JL. High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy*. 2010;9(1):27-35.
200. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I, Takahashi Y, Isohashi F, Ogata T, et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(2):469-75.
201. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized

- prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(5):1286-92.
202. Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, Krauss D, Antonucci JV, Chen P, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):927-32.
  203. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;187(1):109-16.
  204. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13(6):529-41.
  205. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(5):1889-96.
  206. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *European urology*. 2013;63(6):998-1008.
  207. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3939-47.
  208. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *European urology*. 2009;55(2):261-70.
  209. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(1):9-17.
  210. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.
  211. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):107-18.
  212. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD006019.
  213. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, Yamada Y, Kalikstein A, Kuk D, et al. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(4):1012-7.
  214. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(4):332-9.
  215. Kim MM, Hoffman KE, Levy LB, Frank SJ, Pugh TJ, Choi S, et al. Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease? *European journal of cancer*. 2012;48(11):1664-71.
  216. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *European urology*. 2013;64(6):895-902.
  217. Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, Lee AK, Choi S, Nguyen QN, et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(3):693-9.

218. White ID, Wilson J, Aslet P, Baxter AB, Birtle A, Challacombe B, et al. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *International journal of clinical practice*. 2015;69(1):106-23.
219. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(11):1243-51.
220. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):2979-83.
221. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, et al. Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(5):1439-44.
222. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):472-9.
223. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU international*. 2006;97(2):247-54.
224. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1141-7.
225. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1830-7; discussion 7.
226. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(5):1285-90.
227. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2497-504.
228. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8.
229. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):320-7.
230. van Oort IM, Bruins HM, Kiemeny LA, Knipscheer BC, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA. The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology*. 2010;56(4):464-71.
231. Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y, Kibel AS. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*. 2011;77(6):1409-14.
232. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *The Journal of urology*. 2009;182(1):139-44.
233. Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, Olsson M, Akre O, Haendler L, et al. The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU international*. 2015;115(1):106-13.
234. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate

- cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1066-73.
235. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2009;181(3):956-62.
  236. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2924-30.
  237. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
  238. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4178-86.
  239. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):417-28.
  240. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *European urology*. 2012;62(3):472-87.
  241. Shipley WU et al. A phase III trial of radiation therapy with or without bicalutamid in patients with PSA elevation following radical prostatectomy (RTOG 96-01). *ASCO GU 2012*. 2012 (Abstract).
  242. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology*. 2015.
  243. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):787-94.
  244. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, Pienta KJ, Gomella L, Grignon D, et al. A Phase 3 Trial of 2 Years of Androgen Suppression and Radiation Therapy With or Without Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Final Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 9902. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(2):294-302.
  245. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2015.
  246. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2006;40(6):441-52.
  247. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *European urology*. 2008;53(5):941-9.
  248. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group*. *British journal of urology*. 1997;79(2):235-46.
  249. Mydin AR, Dunne MT, Finn MA, Armstrong JG. Early salvage hormonal therapy for biochemical failure improved survival in prostate cancer patients after neoadjuvant hormonal therapy plus radiation therapy--a secondary analysis of irish clinical

- oncology research group 97-01. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):101-8.
250. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(8):737-46.
  251. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):149-58.
  252. Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TL, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *European journal of cancer*. 2015;51(10):1283-92.
  253. Iversen P, Tveter K, Varenhorst E. Randomised study of Casodex 50 MG monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *The Scandinavian Casodex Cooperative Group. Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1996;30(2):93-8.
  254. Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, et al. Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade. *The Journal of urology*. 2015;194(5):1264-70.
  255. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(10):1151-6.
  256. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *European urology*. 2010;57(5):836-42.
  257. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schroder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology*. 2014;83(5):1122-8.
  258. Garnick MB, Mottet N. New treatment paradigm for prostate cancer: abarelix initiation therapy for immediate testosterone suppression followed by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *BJU international*. 2012;110(4):499-504.
  259. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, Ho K, Stricker P, Corcoran NM, et al. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU international*. 2015;115 Suppl 5:3-13.
  260. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU international*. 2010;105(8):1074-81.
  261. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *European urology*. 1998;33(5):447-56.
  262. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, Bakke A, Lodding P, Goedhals L, et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(2):476-83.
  263. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, Damber JE, Vaage S, Damber L, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology*. 2003;61(1):145-51.
  264. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *European urology*. 2007;52(1):106-14.

265. Serretta V, Altieri V, Morgia G, Nicolosi F, De Grande G, Mazza R, et al. A randomized trial comparing tamoxifen therapy vs. tamoxifen prophylaxis in bicalutamide-induced gynecomastia. *Clinical genitourinary cancer*. 2012;10(3):174-9.
266. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.
267. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*. 2009;115(15):3437-45.
268. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, Pompeo AC, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC urology*. 2014;14:9.
269. Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Ruutu M, Finnprostate G. Ten-year survival and cardiovascular mortality in patients with advanced prostate cancer primarily treated by intramuscular polyestradiol phosphate or orchiectomy. *The Prostate*. 2007;67(4):447-55.
270. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42(3):220-9.
271. Langley RE, Cafferty FH, Alhasso AA, Rosen SD, Sundaram SK, Freeman SC, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):306-16.
272. Hedlund PO, Johansson R, Damber JE, Hagerman I, Henriksson P, Iversen P, et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2011;45(5):346-53.
273. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1967;124(5):1011-7.
274. Sciarra A, Gentile V, Cattarino S, Gentilucci A, Alfaroni A, D'Eramo G, et al. Oral ethinylestradiol in castration-resistant prostate cancer: a 10-year experience. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22(1):98-103.
275. Wilkins A, Shahidi M, Parker C, Gunapala R, Thomas K, Huddart R, et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(11 Pt B):E727-35.
276. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *British journal of cancer*. 2011;104(4):620-8.
277. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European urology*. 2015;67(3):470-9.
278. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(10):1521-37.
279. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1652-9.
280. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*. 2015;67(6):1028-38.
281. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations



- From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1402-18.
282. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1589-604.
  283. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*. 2014;83(3):664-9.
  284. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2918-25.
  285. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-85.
  286. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3800-6.
  287. Boudadi K, Antonarakis ES. Resistance to Novel Antiandrogen Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2016;10(Suppl 1):1-9.
  288. Zafeiriou Z, Jayaram A, Sharp A, de Bono JS. Managing Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the Pre-chemotherapy Setting: A Changing Approach in the Era of New Targeted Agents. *Drugs*. 2016;76(4):421-30.
  289. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebret T, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World journal of urology*. 2016;34(5):617-24.
  290. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):983-92.
  291. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):242-5.
  292. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-20.
  293. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
  294. Basch E, Trentacosti AM, Burke LB, Kwitkowski V, Kane RC, Autio KA, et al. Pain palliation measurement in cancer clinical trials: the US Food and Drug Administration perspective. *Cancer*. 2014;120(5):761-7.
  295. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(9):2763-7.
  296. Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, Kovel S. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU international*. 2008;102(11):1607-9.
  297. Mikah P, Krabbe LM, Eminaga O, Herrmann E, Papavassilis P, Hinkelammert R, et al. Dynamic changes of alkaline phosphatase are strongly associated with PSA-decline and predict best clinical benefit earlier than PSA-changes under therapy with

- abiraterone acetate in bone metastatic castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):214.
298. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
  299. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):152-60.
  300. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(18):1755-6.
  301. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *European urology*. 2014;65(1):30-6.
  302. De Santis et al. Practical guidance on the role of corticosteroids in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. 2016, *Urology*, in press. .
  303. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2015;67(4):673-9.
  304. Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. *British journal of cancer*. 2014;111(12):2248-53.
  305. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L. High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostatic cancer: a randomised study. *British journal of urology*. 1991;68(1):67-73.
  306. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *European urology*. 2007;52(6):1691-8.
  307. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):117-24.
  308. Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta oncologica*. 2013;52(8):1593-601.
  309. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
  310. Jellvert A, Lissbrant IF, Edgren M, Ovferholm E, Braide K, Olvenmark AM, et al. Effective oral combination metronomic chemotherapy with low toxicity for the management of castration-resistant prostate cancer. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011;2(4):579-84.
  311. Barroso-Sousa R, da Fonseca LG, Souza KT, Chaves AC, Kann AG, de Castro G, Jr., et al. Metronomic oral cyclophosphamide plus prednisone in docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Med Oncol*. 2015;32(1):443.
  312. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(6):1756-64.
  313. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2439-43.
  314. Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, Van Loo P, Gundem G, Alexandrov LB, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nat Genet*. 2015;47(4):367-72.

315. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(18):1697-708.
316. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2005;294(4):433-9.
317. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281(17):1591-7.
318. Taylor JA, 3rd, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU international*. 2006;98(3):540-3.
319. Koulikov D, Mohler MC, Mehdint DC, Attwood K, Wilding GE, Mohler JL. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? *The Journal of urology*. 2014;192(5):1390-6.
320. Mir MC, Li J, Klink JC, Kattan MW, Klein EA, Stephenson AJ. Optimal definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy depends on pathologic risk factors: identifying candidates for early salvage therapy. *European urology*. 2014;66(2):204-10.
321. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(1):104-11.
322. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2035-41.
323. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European urology*. 2014;66(3):479-86.
324. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, VizzIELLO D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *European urology*. 2015;67(2):299-309.
325. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):747-56.
326. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *European urology*. 2012;61(6):1204-11.
327. Solberg et al: Residual prostate cancer in patients treated with endocrine therapy with or without radical radiotherapy: a side study of the SPCG-7 randomized trial.
328. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Seminars in radiation oncology*. 2013;23(3):222-34.
329. Wenske S, Quarrier S, Katz AE. Salvage cryosurgery of the prostate for failure after primary radiotherapy or cryosurgery: long-term clinical, functional, and oncologic outcomes in a large cohort at a tertiary referral centre. *European urology*. 2013;64(1):1-7.
330. Kvorning Ternov K, Krag Jakobsen A, Bratt O, Ahlgren G. Salvage cryotherapy for local recurrence after radiotherapy for prostate cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2015;49(2):115-9.
331. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;61(5):961-71.
332. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(5):1338-44.
333. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M, 3rd, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive

- radiation therapy: 5-year outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(2):324-9.
334. Lee B, Shinohara K, Weinberg V, Gottschalk AR, Pouliot J, Roach M, 3rd, et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):1106-12.
  335. Duijzentkunst DA, Peters M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, van Vulpen M. Focal salvage therapy for local prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a comprehensive review. *World journal of urology*. 2016;34(11):1521-31.
  336. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):826-31.
  337. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(11):879-82.
  338. Gogna NK, Baxi S, Hickey B, Baumann K, Burmeister E, Holt T. Split-course, high-dose palliative pelvic radiotherapy for locally progressive hormone-refractory prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(2):e205-11.
  339. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(1):8-14.
  340. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(2):312-7.
  341. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643-8.
  342. Hamdy FC, Williams JL. Use of dexamethasone for ureteric obstruction in advanced prostate cancer: percutaneous nephrostomies can be avoided. *British journal of urology*. 1995;75(6):782-5.
  343. Chung E, Brock G. Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *The journal of sexual medicine*. 2013;10 Suppl 1:102-11.
  344. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *The journal of sexual medicine*. 2013;10 Suppl 1:53-64.
  345. Montorsi F, Brock G, Stolzenburg JU, Mulhall J, Moncada I, Patel HR, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *European urology*. 2014;65(3):587-96.
  346. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *European urology*. 2008;54(4):924-31.
  347. Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2010;54(3):224-8.
  348. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, Pisansky TM, Rotman M, Corbett T, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(4):1228-38.
  349. Ilic D, Hindson B, Duchesne G, Millar JL. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of nightly sildenafil citrate to preserve erectile function after radiation treatment for prostate cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2013;57(1):81-8.

350. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *International journal of impotence research*. 2013;25(1):24-8.
351. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, Godoy G, Sathyamoorthy K, Liu JS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2013;190(2):639-44.
352. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *European urology*. 2016;69(5):894-903.
353. Nilsson AE, Schumacher MC, Johansson E, Carlsson S, Stranne J, Nyberg T, et al. Age at surgery, educational level and long-term urinary incontinence after radical prostatectomy. *BJU international*. 2011;108(10):1572-7.
354. Campbell SE, Glazener CM, Hunter KF, Cody JD, Moore KN. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:CD001843.
355. Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *European urology*. 2011;59(6):985-96.
356. Shim M, Kim J, Park S, Choi SK, Lee SM, Huh KO, et al. The therapeutic effect of solifenacin succinate on the recovery from voiding dysfunction after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer: a prospective, randomized, controlled study. *Urology*. 2015;85(5):1123-9.
357. Cornu JN, Merlet B, Ciofu C, Mouly S, Peyrat L, Sebe P, et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. *European urology*. 2011;59(1):148-54.
358. Dieperink KB, Johansen C, Hansen S, Wagner L, Andersen KK, Minet LR, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *British journal of cancer*. 2013;109(12):3005-13.
359. Allen S, Kilian C, Phelps J, Whelan HT. The use of hyperbaric oxygen for treating delayed radiation injuries in gynecologic malignancies: a review of literature and report of radiation injury incidence. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(10):2467-72.
360. Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, Ricksten SE, Seeman-Lodding H. Hyperbaric oxygen treatment in radiation-induced cystitis and proctitis: a prospective cohort study on patient-perceived quality of recovery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(4):670-5.
361. Oliai C, Fisher B, Jani A, Wong M, Poli J, Brady LW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(3):733-40.
362. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9910):2084-92.
363. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2012;55(10):1081-95.
364. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU international*. 2012;110(3):304-25.
365. Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC, Jonsson MN, Volz DS, Steineck G, et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology*. 2010;75(5):1092-7.
366. Ouzaid I, Xylinas E, Ploussard G, Hoznek A, Vordos D, Abbou CC, et al. Anastomotic stricture after minimally invasive radical prostatectomy: what should be expected from the Van Velthoven single-knot running suture? *Journal of endourology / Endourological Society*. 2012;26(8):1020-5.
367. Cemal Y, Jewell S, Albornoz CR, Pusic A, Mehrara BJ. Systematic review of quality of life and patient reported outcomes in patients with oncologic related lower extremity lymphedema. *Lymphatic research and biology*. 2013;11(1):14-9.
368. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3697-704.

369. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(4):335-46.
370. Bonn SE, Sjolander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E, et al. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(1):57-64.
371. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Laenen A, De Groef A, Van Kampen M. Progression and predictors of physical activity levels after radical prostatectomy. *BJU international*. 2014;114(2):185-92.
372. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306.
373. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.
374. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med*. 2011;26(2):162-9.
375. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
376. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
377. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *European urology*. 2013;63(5):810-20.
378. Valdagni R, Albers P, Bangma C, Drudge-Coates L, Magnani T, Moynihan C, et al. The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: a discussion paper from the European School of Oncology. *European journal of cancer*. 2011;47(1):1-7.
379. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, Hollenbeck BK, Hu JC, Shariat SF, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *European urology*. 2013;64(5):786-98.
380. Carlsson S, Berglund A, Sjoberg D, Khatami A, Stranne J, Bergdahl S, et al. Effects of surgeon variability on oncologic and functional outcomes in a population-based setting. *BMC urology*. 2014;14:25.
381. Friethriksson JO, Holmberg E, Adolfsson J, Lambe M, Bill-Axelsson A, Carlsson S, et al. Rehospitalization after radical prostatectomy in a nationwide, population based study. *The Journal of urology*. 2014;192(1):112-9.
382. Steinsvik EA, Axcrona K, Angelsen A, Beisland C, Dahl A, Eri LM, et al. Does a surgeon's annual radical prostatectomy volume predict the risk of positive surgical margins and urinary incontinence at one-year follow-up? Findings from a prospective national study. *Scandinavian journal of urology*. 2013;47(2):92-100.
383. Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, Gronberg H, Nilsson A, Carlsson S, et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *European urology*. 2012;62(5):768-74.

### Referenser till bilaga 3, patientinformation

- Aizer AA, Anderson NS, Oh SC, Yu JB, McKeon AM, Decker RH, et al. The impact of pretreatment prostate volume on severe acute genitourinary toxicity in prostate cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Feb 1;79(2):379-84.
- Alemezaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Sep 21;306(11):1205-14.

- Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E, Nyberg T, Akre O, Steineck G. Self-perceived penile shortening after radical prostatectomy. *International journal of impotence research*. 2012 Sep;24(5):179-84.
- Ficarra V, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep;62(3):418-30.
- Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munck af Rosenschold P, Kollmeier M, et al. Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):931-8.
- Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Mar 11.
- Malik R, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Jul 15;80(4):1080-6.
- Mendenhall WM, et al. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. 2009 Aug;32(4):443-7.
- Muller AC, Lutjens J, Alber M, Eckert F, Bamberg M, Schilling D, et al. Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012 Nov;188(11):982-9. P
- Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cioffi A, Cavalleri S, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):1028-33.
- Olsson CE, Pettersson N, Alsadius D, Wilderang U, Tucker SL, Johansson KA, et al. Patient-reported genitourinary toxicity for long-term prostate cancer survivors treated with radiation therapy. *Br J Cancer*. 2013 May 28;108(10):1964-70.
- Peinemann F, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):881-93.
- Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
- Prabhu V, et al. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):52-7.
- Resnick MJ, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):436-45. P
- Sanda MG, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61.
- Sivarajan G, Prabhu V, Taksler GB, Laze J, Lepor H. Ten-year outcomes of sexual function after radical prostatectomy: results of a prospective longitudinal study. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):58-65.
- Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, et al. Degree of Preservation of the Neurovascular Bundles During Radical Prostatectomy and Urinary Continence 1 Year after Surgery. *Eur Urol*. 2014 Oct 28.
- Wallerstedt A, Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E, Nyberg T, Steineck G, et al. Pad use and patient reported bother from urinary leakage after radical prostatectomy. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):196-200.
- Wallerstedt A, Carlsson S, Steineck G, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Stranne J, et al. Patient and tumour-related factors for prediction of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Scand J Urol*. 2013 Aug;47(4):272-81.
- Vasconcelos JS, et al. The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. *Urology*. 2012 Dec;80(6):1293-6.

Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of internal medicine*. 2008 Mar 18;148(6):435-48.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan **2015-04-29**.