Region Stockholm

9

Yttrande över remiss - Nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp för prostatacancer

VKN 2019-0218

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2020-01-10

VKN 2019-0218

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss - Nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp för prostatacancer

Ärendebeskrivning

Förslaget till reviderat nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp (SVF) för prostatacancer har 15/11 2019 gått på remiss till samtliga regioner från Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan. Syftet är att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Bedömningen från Region Stockholm är att den bilagda konsekvensbedömningen är otydlig och utgör ett otillräckligt underlag. Nuvarande utformning av vårdprogrammet och SVF kan ses ge undanträngningseffekter, och större ekonomiska konsekvenser samt effekter på kompetensförsörjningen än beskrivet. Region Stockholm föreslås därmed meddela att man inte står bakom vårdprogrammet eller det standardiserade vårdförloppet för prostatacancer i dess nuvarande utformning enligt underlag nedan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Förslag på nationellt vårdprogram och standardiserat vårdförlopp för prostatacancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtandet som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Sammanfattande synpunkter
Region Stockholm kan inte ställa sig bakom vårdprogrammet eller standardiserade vårdförloppet för prostatacancer i dess nuvarande utformning eftersom konsekvensbeskrivningen är otydlig och inkluderingspopulationen för bred. Det går inte att göra en rimlig kostnads- och resursberäkning utifrån underlaget.

Vidare kan nuvarande utformning av vårdprogram och standardiserat vårdförlopp förväntas ge undanträngningseffekter gällande primärvårdsresurser, urologresurser samt resurser för mellan PSA >3 och start av SVF kommer ingången in i diagnosflödet att bli allt för omfattande och inkludera för många patienter.

Bakgrund
Det pågår inte någon organiserad screening för prostatacancer i Sverige. Trots detta har över hälften av de svenska männen över 50 års ålder tagit ett eller flera PSA (prostataspecifikt antigen) prov. Det finns liten nytta med provtagning för äldre män men trots det sker en utbredd provtagning. Varje år diagnosticeras omkring 2 000 män i Stockholms län med prostatacancer och omkring 22 000 män i Stockholms län lever med sjukdomen. Sjukdomen drabbar främst äldre män, omkring hälften av de som insjuknar är över 70 år och genomsnittsåldern för insjuknande är 69 år, sjukdomen är ovanlig före 50 års ålder. Primärvården utför vissa delar av prostatacancervården såsom PSA testning efter skriftlig information, men patienter med prostatacancer omhändertas främst inom den specialiserade urologiska vården. En översyn av prostatacancervården i Regionen har gjorts inom ramen för beslut HSN 2017-1711 och remissyttrande HSN 2018-0298.

Nationella vårdprogram cancer har tagits fram under flera år inom verksamheten för RCC i samverkan. Dessa ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter. Värdet för patienter är stort med nationella vårdprogram som säkrar tillgången på jämlik god vård i hela landet. Det nationella vårdprogrammet för prostatacancer revideras årligen. I 2020 års version som är aktuellt för remissrundan har en justering gjorts i vårdflödet avseende när magnetresonanskamera (MRT) undersökning skall göras, beskrivet i ett reviderat standardiserat vårdförlopp (SVF).

Det finns tre medicinska tecken som leder till beslut om fortsatt utredning inom ramen för detta SVF och det är misstanke om prostatacancer, prostatabiospi indicerad av andra orsaker, och PSA prov >3µg/l utan symptom.

Det nuvarande utredningsflödet leder då till en remiss till urolog där en klinisk bedömning görs, om man bör avvakta eller gå vidare med vävnadsprov (biopsi) av prostatakörteln. Först efter positiva biopsier genomförs MRT undersökning.
I det nya förslaget föreslås MRT genomföras före besök hos urolog efter bedömning av inkommen remiss och kompletterande blodprovstagning.

Först efter MRT undersökning föreslås att klinisk undersökning av urolog görs, och enbart vid misstanke om cancer efter MRT undersökning ska biopsi tas, och då riktat mot misstänkt förändring.

Syftet med att införa MRT innan biopsi är för att minska antalet vävnadsprov som behöver tas, och de prov som behöver tas skall utgöras av riktade biopsier vilket innebär färre nödvändiga prov. De förväntade vinsterna är färre diagnosticerade låg-risk cancerfall, färre biopsier, samt färre komplikationer till biopsitagning.
I den oorganiserade testningen har ca 17% av testade män ett PSA prov >3µg/l. I Region Stockholm är det ca 6,3% av de testade männen som genomgår biopsi, det vill säga nästan två tredjedelar är bortselekterade från gruppen med förhöjt PSA i den kliniska bedömningen av urolog. I konsekvensbeskrivningen som medföljer remissversionen av det reviderade vårdprogrammet uppges att 15 000 män med PSA 3-99 µg/l i dagsläget beräknas genomgå prostatabiopsi nationellt utan att tidigare ha gjort MRT. Denna volym utgör beräkningsgrund för vidare antaganden kring ekonomiska konsekvenser och effekter på verksamhet och organisation.

Överväganden
Remissversionen av det reviderade vårdprogrammet och SVF för prostatacancer har behandlats i Stockholm-Gotlands medicinska råds beredningsgrupp. Vid genomgång av förslaget noteras att konsekvensbeskrivningen likställer antalet kommande MRT undersökningar i det reviderade SVF med antalet nuvarande biopsier, i Region Stockholm 6,3% av de testade männen. Detta stämmer dock inte med det föreslagna flödet där män utan symtom med PSA>3 skall genomföra MRT undersökning innan urologbesök, det vill säga 17% av de testade, 2,7 gånger fler.

Även om en remissbedömning utan klinisk undersökning av män med PSA >3/l kan selektera bort en del av denna större grupp är det mest sannolikt att antalet MRT undersökningar kommer bli betydligt mycket högre än vad som uppges i konsekvensbeskrivningen. Den nationella konsekvensbeskrivningen av vårdprogrammet/ standardiserade vårdförloppet för prostatacancer kan alltså inte användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

För män med kliniskt misstänkt prostatacancer eller biopsi indicerad av andra skäl kan det finnas ett tydligt värde av att det standardiserade vårdförloppet startar med MRT undersökning efter remissbedömning. Men att gå in i det föreslagna flödet i reviderat SVF direkt vid ett PSA prov >3µg/l är en för vid indikation och ger troliga undanträngningseffekter. Remissversionen lämnar utrymme för regioner att lägga ett steg för organiserad PSA testning i detta block. Införs detta utan justering av start

av flödet med någon kompletterande bedömning kommer antalet män med PSA >3µg/l öka i absoluta tal. Detta ger ökade undanträngningseffekter ovan, samt öka totala antalet MRT undersökningar ytterligare.

Som region har vi god tillgång till MRT apparatur jämfört övriga regioner. Däremot råder det viss brist på kvalificerad personal för att utföra och tolka undersökningarna. Regionen har också viss brist på patologkompetens och begränsade resurser inom primärvården.

Otydligheten i konsekvensbeskrivningen gör att en god konsekvens-bedömning av resursåtgång och hälsoekonomi inte kan beräknas för regionen. En kompletterad konsekvensbeskrivning behövs med tydlighet kring förväntat antal och andel män i varje utredningsblock. Först då kan effekter av vårdprogrammet beräknas avseende undanträngningseffekter, primärvårdsresurser, urologresurser samt resurser för medicinsk diagnostik.

Tillförlitligheten i underlaget vad gäller resursberäkning bedöms som låg till måttlig. Det är en uppskattning utifrån dagens vårdförlopp som inte tar höjd för framtida förändringar.
Det finns
-osäkerhet vad gäller faktiskt antal patienter som omfattas i Region Stockholm (beror på frekvensen av PSA-provtagning)
-ej definierat resursbehov vad gäller kompetens av radiologer och specialister
-regionala och lokala skillnader i tolkningen för när ett SVF ska startas då detta inte är tillräckligt tydligt

Majoriteten av de tillstånd som undviks är av svårighetsgrad låg till måttlig då förändringarna handlar om att minska diagnostik av antalet benigna tillstånd och lindrigare former av prostatacancerfall. Antal förhindrade sepsistillbud, som har en högre svårighetsgrad, är svårt att bedöma utifrån underlaget.
Tillståndet är vanligt förekommande vilket innebär risk för stor budgetpåverkan.

Förslagets styrkor är minskad resursåtgång för biopsiprovtagning/ patologiresurser/uppföljning av oklara fall och patientlidande på grund av komplikationer samt felaktig diagnostik.

Den sammanfattade bedömningen är att konsekvensbeskrivningen är otydlig. Nuvarande utformning av vårdprogram och standardiserat vårdförlopp förväntas ge undanträngningseffekter gällande primärvårdsresurser, urologresurser samt resurser för medicinsk diagnostik. Utan tillägg av utredningsblock mellan PSA >3 och start av SVF

är ingången in i diagnosflödet för vid. Det går inte att göra en rimlig kostnads- och resursberäkning utifrån underlaget.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av det reviderade nationella vårdprogrammet och standardiserat vårdförlopp för prostatacancer kan inte tydligt bedömas. Att som region ställa sig bakom detta förväntas ge undanträngningseffekter gällande primärvårdsresurser, urologresurser samt resurser för medicinsk diagnostik.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Att besluta att inte stå bakom det reviderade nationella vårdprogrammet och standardiserat vårdförlopp kan ha effekter på patientsäkerheten i det att man inte uppnår de i vårdprogrammet angivna önskade hälsovinsterna i form av färre prostatabiopsier och komplikationer till dessa. Det går dock inte att med underlaget beräkna antalet undvikbara biopsier eller komplikationer varför detta ej kan uppskattas. Däremot går det att med större säkerhet identifiera patientsäkerhetsrisker utifrån de mycket sannolika undanträngningseffekter vårdprogrammet innebär. I ett regionalt perspektiv överväger därför att inte stå bakom vårdprogrammet ur patientsäkerhetssynpunkt.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Regionala skillnader i vilken vård som erbjuds riskerar att skapa ojämlik vård. Beslutet syftar till ett förbättrat och förtydligat vårdprogram som kan skapa förutsättningar för jämlik vård. Samtliga patienter är män varför jämställdheten inte påverkas av beslutet.

Miljökonsekvenser
Beslutet förväntas ha oförändrade konsekvenser på miljön.

Administrativa konsekvenser
Beslutet förväntas ha oförändrade konsekvenser på administration.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
Regionala cancercentrum i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2020-01-10

Remiss: Nationellt vårdprogram och SVF för prostatacancer

Det nationella vårdprogrammet för prostatacancer revideras årligen. Nu ligger 2020 års version ute på remiss. De största förändringarna är i diagnostikavsnittet och därmed i det standardiserade vårdförloppet (SVF). Dessa har redan varit på en första remissrunda och har reviderats efter de synpunkter som kom in under september och oktober. Vi är mycket glada och tacksamma för att så många engagerar sig och bidrar med värdefulla synpunkter om smått och stort!

De nya rekommendationerna medför betydande förbättringar för patienterna och omfattande förändringar för sjukvården, särskilt de som handlar om diagnostiken där vi nu går in i en ny era med MRT och huvudsakligen riktade biopsier för de allra flesta som utreds för misstanke på prostatacancer.

De ändringar som medför förändringar för sjukvården är gulmarkerade. De sammanfattas på sida 9. Konsekvensbeskrivningar för de mest betydande förändringarna bifogas.

Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehåll och rekommendationer från professionen.

Remissvar skickas **senast 2020-01-15** till karin.hellstrom@rccuppsalaorebro.se

Syftet med remissrundan är att ge profession, patienter och huvudmän tillfälle att kommentera och ge synpunkter på vårdprogrammet. Vi vill gärna ha konkreta förslag på ändringar och tillägg. Vi ställer inga formella krav på remissvaren och tar tacksamt emot även kortfattade kommentarer. Även ”inga synpunkter” är ett värdefullt remissvar.

Efter sammanställningen av synpunkterna från remissrundan kommer vårdprogrammet att fastställas med sikte på publicering i mitten av mars.

På vårdprogramgruppens vägnar

Ola Bratt

Tillförordnad ordförande, vårdprogramgruppen för prostatacancer

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Konsekvensbeskrivning MR – NVP prostatacancer

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

15 000 män med PSA 3 – 99 beräknas varje år genomgå prostatabiopsi utan att tidigare ha gjort MR prostata

Huvudsakliga förändringar

Dessa 15 000 män ska enligt det nya vårdprogrammet göra MR före biopsin som del av SVF.

Av dessa 15 000 män skulle 11 000 med dagens rutin ha gjort MR efter biopsin.

De män som efter initial MR inte behöver genomgå biopsier medför att överdiagnostiken av lågriskcancer minska med 1000 fall per år. Dessa 1000 skulle senare ha genomgått (flera) MR, dvs den totala ökningen av antal MR per år är 3000.

Förändringar av verksamhet och organisation

Ökat behov av MR prostata, övergång till riktad prostatabiopsering, minskat behov av prostatabiopsering, minskat slutenvårdsbehov för infektioner (inklusive sepsis), minskat behov av öppenvårsresurser för aktiv monitorering

Centralisering och decentralisering

Viss centralisering av prostatabiopsering: en del små enheter, t ex ensamma privaturologer, kommer att sluta ta prostatabiopsier.

Ökade kostnader

3 000 fler MR prostata per år à 4 000 kr = 12 miljoner kronor årligen

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Förändringen minskar antalet män som behöver genomgå prostatabiopsi med över 5 000 per år. Prostatabiopsi med patologisk analys kostar 6 000 kr = 30 miljoner kronor årligen

De biopsitillfällen som helt undviks tillsammans med övergången från systematisk (10 kolvar) till riktad (4 kolvar) biopsering innebär att Sveriges patologer får 80 000 färre biopsikolvar per år att bedöma. Kostnadsbesparingen ingår i ovanstående summa.

Att 5 000 färre män biopseras medför att 250 febrila infektioner undviks, varav 100 skulle ha sjukhusvårdats i genomsnitt 3 dygn och 50 skulle ha fått en allvarlig sepsis med 5 dygns vårdtid (en del på IVA). = 3 miljoner kronor årligen

Man undviker också diagnos av lågriskcancer hos 1 000 män, som skulle få en cancerdiagnos i onödan och därefter ha påbörjat livslång aktiv monitorering för en kostnad på 5 000 kr per år = 5 miljoner kronor årligen under 20 år = kumulativ besparing på 100 miljoner kronor

Etiska aspekter

Förändringen medför stor patientnytta och mycket stor total resursbesparing och ekonomisk besparing för sjukvården. Det vore gravt oetiskt att inte skjuta till de extra resurser som behövs för MR prostata, så att dessa stora vinster kan inhämtas.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – för strålbehandling med ultrahypofraktionering vid prostatacancer

Datum: 2019-09-24

Incidens och prevalens

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige med 10 947 nya fall år 2018. Ca 4000 av dem faller in i mellanriskgruppen.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

År 2018 strålbehandlades 1942 män primärt för sin prostatacancer, 373 som sekundär terapi oftast efter en tids aktiv monitorering och 636 stycken strålades postoperativt. Totalt strålbehandlades 1021 patienter med mellanriskcancer. 532 av dem med fraktioneringar på 4 veckor och uppåt varav 293 med 39 behandlingar vilket motsvarar 8 veckor. Övriga fick annan fraktionering, där viss övergång redan skett till ultrahypofraktionering, 6,1Gy x 7 vilket innebär två och en halv veckas behandlingstid.

För minst 500 patienter skulle det alltså finnas utrymme att minska behandlingstiden till 2,5 veckor

Huvudsakliga förändringar

Strålbehandling av primärtumören med ultrahypohypofraktionering påverkar belastningen på behandlingsavdelningarna avsevärt och innebär en vinst för patienterna då de inte behöver vara ifrån hemmet så lång period. Övriga moment kring strålbehandlingen påverkas inte såsom markörinläggning eller dosplanering.

Förändringar av verksamhet och organisation

Ingen förändring i dagens organisation behövs, Strålbehandlingen skiljer sig inte från den som ges idag.

Centralisering och decentralisering

Nej, ingen förändring jämfört dagens läge.

Ökade kostnader

Möjligen skulle fler patienter välja strålbehandling som sim kurativa åtgärd när den tar så pass kort tid som 2,5 vecka. Vissa patienter har tidigare avskräckts av lång behandlingstid.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Kostnaderna skulle minska i och med fler patienter med denna åtgärd. Ca 500 fler patienter per år skulle kunna gå över till ultrahypofraktionering. Det motsvarar en minskning med ca 13000 fraktioner per år för den här patientgruppen. Det kan också frigöra utrymme på behandlingsmaskinerna i motsvarande grad.

Etiska aspekter

Patienter behöver få information om de behandlingsalternativ som finns så att det kan göra ett informerat val.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – för strålbehandling av primärtumör vid metastaserad prostatacancer

Datum: 2019-09-24

Incidens och prevalens

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige med 10 947 nya fall år 2018.
År 2015 levde 102 744 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige, vilket är tre gånger fler än för 20 år sedan. Ökningen beror dels på att det finns allt fler äldre män i befolkningen, dels på att män diagnostiseras i ett tidigare skede idag än tidigare och dels på att män med avancerad prostatacancer lever längre på grund av bättre behandling.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Under de senaste fem åren har ca 1200 män diagnosticerats med fjärrspridd sjukdom. Till gruppen kommer också de med så pass avancerad regional lymfkörtelmetastasering att kurativ behandling inte bedöms möjlig, ca 300 st.
För den gruppen har ytterligare behandlingsalternativ nu kommit i form av strålbehandling av primärtumören. Det är aktuellt vid begränsad metastasering, en uppgift som vi kommer att ha mer uppfattning om efter 2019 års sammanställning av registerdata då frågan om utbredning av skelettmetastasering finns med i registreringen. Av de med fjärrmetastaser kan grovt uppskattat ca 40 % av patienterna räknas in i gruppen begränsad spridning, motsvarande 480/år.
Tillsammans med gruppen regional spridning som fått icke botande terapi, ca 150 stycken blir det en betydande numerär. Dessa män kommer att ta plats på strålbehandlingsavdelningarna proportionellt över landet. För en mindre del av dem kommer det av olika skäl ändå inte vara lämpligt med strålbehandling så en försiktig beräkningskulle vara totalt ca 600 patienter per år som är aktuella för denna åtgärd.

Huvudsakliga förändringar

Strålbehandling av primärtumören hos män med metastaserad sjukdom är en grupp som är ny jämfört tidigare och innebär en ökning av antalet strålbehandlingar.

Förändringar av verksamhet och organisation

Ingen förändring i dagens organisation behövs, samtliga patienter beräknas redan idag diskuteras vid MDK och remissvägar är upparbetade. Strålbehandlingen skiljer sig inte från den som ges i kurativt syfte.

Centralisering och decentralisering

Nej, ingen förändring jämfört dagens läge.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Ökade kostnader Kostnaderna ökar i och med fler patienter med denna åtgärd. Ca 600 fler patienter per år kommer att genomgå strålbehandling mor primärtumören. De kommer också att behöva inläggning av guldmarkörer för precision på samma sätt som de som får kurativt inriktad behandling.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder I grunden blir det inte resurssparande men åtgärder i kastrationsresistent läge kan skjutas på framtiden då åtgärden syftar till fördröjning till uppkomst av det stadiet och till förlängning av liv. Bättre mående för patienterna leder till mindre vårdförbrukning.
Etiska aspekter Patienterna har som alltid rätt att efter information avstå från föreslagen behandling. Några kan tänkas göra det då strålbehandling ofta kan innebära en periods vistelse ifrån hemmet eftersom inte alla bor nära en strålbehandlingsklinik.

Prostatacancer

Nationellt vårdprogram

2019-11-15 Version: Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-04-15	Första version fastställd, version 1.0
2015-04-29	Uppdaterad version fastställd, version 2.0
2017-02-28	Uppdaterad version fastställd, version 3.0
2017-04-07	Redaktionella korrigeringar i kap 7.2 och 8.1
2018-12-11	Uppdaterad version fastställd, version 4.0
2019-11-06	Remissversion

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro
Nationellt vårdprogram för prostatacancer

Månad År

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ... 10
Förändringar och förbättringsområden ... 10

1.1 Väsentliga nyheter och förändringar ... 10
1.2 Förbättringsområden ... 11

Kapitel 2 ... 13
Inledning ... 13

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde ... 13
2.2 Standardiserat vårdförlopp ... 13
2.3 Lagstöd ... 13
2.4 Evidensgradering ... 14
2.5 Förkortningar ... 14

Kapitel 3 ... 17
Mål med vårdprogrammet ... 17

Kapitel 4 ... 18
Bakgrund och orsaker ... 18

4.1 Incidens, dödlighet och prevalens ... 18
4.1.1 Incidens (antal nya fall) ... 18
4.1.2 Dödlighet ... 19
4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer) ... 20
4.1.4 Framtidsprognos ... 20
4.2 Orsaker och riskfaktorer ... 20
4.3 Naturalförlopp ... 20

Kapitel 5 ... 22
Primär prevention ... 22

5.1 5-alfareduktashämmare ... 22
5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin ... 23
5.3 Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer ... 23
5.4 Tobaksrökning ... 23

Kapitel 6 ... 24
Testning för tidig diagnostik ... 24

6.1 Befolkningsbaserad screening ... 24
6.2 Organiserad prostatacancertestning ... 24
6.3 Individbaserad prostatacancertestning ... 25
6.3.1 Män som själva tar initiativ till prostatacancertestning ... 25
6.4 Handläggning av ärftlig riskgrupp ... 26
6.4.1 Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen ... 27
6.4.2 Genetik ... 27
6.4.3 Genetisk testning ... 27
6.4.4 Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer ... 28
6.4.5 Uppföljning av ärftlig riskgrupp ... 28

Kapitel 7 ..... **29**
Klinisk diagnostik **29**
7.1 Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov, samt kriterier för remiss till standardiserat vårdförlopp (SVF) 29
7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning 30
7.3 Prostataspecifikt antigen (PSA) 30
7.3.1 Allmänna överväganden 30
7.3.2 Felkällor vid bedömning av PSA-värden 31
7.3.3 5-alfareduktashämmares effekt på PSA-värdet 32
7.3.4 PSA-densitet 32
7.3.5 Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA) 32
7.4 Andra diagnostiska test 32
7.5 Bilddiagnostik 33
7.5.1 Transrektalt ultraljud (TRUL) 33
7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT) 33
7.6 Prostatabiopsier 36
7.6.1 Transrektala prostatabiopsier 36
7.6.2 Biopsistrategi efter föregående MRT 37
7.6.3 Systematiska transrektala biopsier 40
7.6.4 Transperineala biopsier 42
7.7 Diagnosbesked 43
7.8 Omvårdnad och rehabilitering vid diagnosbesked 44
7.8.1 Kontaktsjuksköterska 44
7.8.2 Min vårdplan 44
7.8.3 Information om prostatacancer till patienter 44
7.8.4 Aktiva överlämningar 45
7.8.5 Krisreaktioner 45
7.8.6 Kurator 46
7.9 Patientföreningar 46

Kapitel 8 ..... **47**
Kategorisering av tumören **47**
8.1 Histopatologi 47
8.1.1 Inledning 47
8.1.2 Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier 48
8.1.3 Rapportering av cancer i prostatektomipreparat 48
8.1.4 Immunhistokemi 48
8.1.5 Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) 48
8.1.6 Gleasongradering 49
8.1.7 ISUP-gradering 51
8.1.8 Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier 52
8.1.9 Sällsynta former av prostatacancer 52
8.2 Stadieindelning 53
8.2.1 TNM-klassifikation 8:e upplagan enligt UICC 2017 54
8.2.2 Lokalt stadium (T) 54
8.2.3 Regionala lymfkörtlar (N) 54
8.2.4 Fjärrmetastasering (M) 55
8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan spridning 56

Kapitel 9 ..... **57**
Multidisciplinär konferens (MDK) **57**

Kapitel 10 ..... **59**
Primär behandling av prostatacancer utan spridning **59**

10.1 Val av behandling 59
10.1.1 Bedömning av prognos, riskgrupper 59
10.1.2 Betydelse av förväntad överlevnad 59
10.1.3 Specialistbedömning, ny medicinsk bedömning (second opinion) 60
10.1.4 Behandlingsvalet 60
10.1.5 Operation eller strålbehandling? 61
10.2 Metoder 63
10.2.1 Aktiv monitorering 63
10.2.2 Exspektans 64
10.2.3 Radikal prostatektomi 65
10.2.4 Primär extern strålbehandling 66
10.2.5 Brakyterapi: allmänna principer 68
10.2.6 Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling 68
10.2.7 Högdosrat brakyterapi som singelbehandling 69
10.2.8 Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling 70
10.2.9 Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling 70
10.2.10 Strålbehandling med protoner 70
10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer 71
10.2.12 Fokal behandling 71
10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling 72
10.4 Primär hormonell behandling 75
10.4.1 Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid) 76
10.5 Omvårdnad och rehabilitering i samband med kurativt syftande behandling 77
10.5.1 Biverkningar 77
10.5.2 Information och stöd till patienten 77

Kapitel 11 79
Behandling av återfall efter kurativt syftande behandling 79

11.1 Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi 79
11.1.1 Bakgrund 79
11.1.2 Strålbehandling 80
11.1.3 Exspektans och hormonell behandling 80
11.2 Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling 81
11.2.1 Bakgrund 81
11.2.2 Kryoterapi 82
11.2.3 Radikal prostatektomi (”salvage prostatectomy”) 82
11.2.4 Brakyterapi (”salvage brachytherapy”) 82
11.2.5 Exspektans och hormonell behandling 82

Kapitel 12 84
Primär behandling av prostatacancer med spridning 84

12.1 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0) 84
12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1) 84
12.3 Olika typer av kastrationsbehandling 86
12.3.1 Kirurgisk kastration 86
12.3.2 Medicinsk kastration med GnRH-analog 86
12.3.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist 86
12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist) 86
12.3.5 Kombinerad androgen blockad 88
12.3.6 Intermittent behandling med GnRH-analog 88
12.3.7 Parenteral östrogenbehandling 88
12.3.8 Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom 89

Kapitel 13 90
Kastrationsresistent prostatacancer 90

13.1 Definition och initial handläggning ... 90
13.2 Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning ... 91
13.3 Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC) ... 92
13.3.1 Basal utredning, uppföljning och utvärdering av behandling ... 93
13.3.2 Avslutande av sjukdomsspecifik behandling ... 94
13.3.3 Hormonellt verkande behandlingar ... 95
13.3.4 Cytostatika ... 96
13.3.5 Radionuklidbehandling ... 97
13.3.6 Kortison, progesteron, östrogen ... 98
13.3.7 Framtiden ... 99
13.3.8 Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent prostatacancer ... 99

Kapitel 14 ... 101
Palliativ vård och insatser ... 101

14.1 Övrig hormonell behandling med kortison, progesteron, östrogen ... 102
14.2 Förebyggande av skelettkomplikationer ... 102
14.3 Palliativ strålbehandling mot primärtumören ... 103
14.4 Palliativ strålbehandling mot skelettmetastaser ... 103
14.5 Ryggmärgskompression ... 103
14.6 Obstruktion av nedre urinvägar ... 104
14.7 Obstruktion av övre urinvägar ... 104

Kapitel 15 ... 105
Omvårdnad och rehabilitering ... 105

15.1 Kontaktsjuksköterska ... 105
15.2 Min vårdplan ... 105
15.3 Aktiva överlämningar ... 105
15.4 Löpande cancerrehabilitering ... 106
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 106
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 106
15.5 Sexualitet ... 106
15.5.1 Sexuell rehabilitering ... 106
15.5.2 Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård ... 107
15.5.3 Sexuell lust ... 107
15.5.4 Orgasm, ejakulation och klimakturi ... 107
15.5.5 Penisförändring ... 107
15.5.6 Erektil dysfunktion ... 107
15.5.7 Behandling av erektil dysfunktion ... 108
15.5.8 Hjälpmedel och implantat ... 109
15.5.9 Infertilitet ... 109
15.5.10 Kastrationsbehandling och sexualitet ... 109
15.6 Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer ... 109
15.7 Urinläckage efter radikal prostatektomi ... 110
15.7.1 Uroterapi ... 110
15.7.2 Farmakologisk behandling ... 111
15.7.3 Implantatkirurgi ... 111
15.8 Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling ... 111
15.8.1 Urinvägsbesvär ... 112
15.8.2 Tarmbesvär ... 112
15.9 Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos ... 113
15.9.1 Diagnostik ... 114
15.9.2 Behandling ... 114

15.10 Lymfödem och bensvullnad av venös stas ... 114
15.10.1 Behandling ... 114
15.11 Biverkningar av hormonell behandling ... 115
15.12 Fysisk aktivitet ... 115

Kapitel 16 ... 116
Egenvård ... 116

Kapitel 17 ... 117
Uppföljning ... 117

17.1 Mål med uppföljningen ... 117
17.2 Behovsbedömning för rehabilitering ... 118
17.3 Självrapportering av symtom ... 118
17.4 Förslag till uppföljningsintervall ... 118
17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling ... 118
17.4.2 Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling ... 119
17.4.3 Patienter med hormonell behandling ... 119
17.5 Ansvar ... 120
17.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning ... 121
17.7 Bakgrund och evidensläge ... 121

Kapitel 18 ... 122
Underlag för nivåstrukturering ... 122

Kapitel 19 ... 124
Kvalitetsregister ... 124

Kapitel 20 ... 125
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 125

20.1 Koll på läget – urologi ... 125
20.2 Koll på läget – onkologi ... 126

Kapitel 21 ... 127
Patientöversikt prostatacancer (PPC) ... 127

Kapitel 22 ... 128
Referenser ... 128

Kapitel 23 ... 160
Förslag på fördjupning ... 160

Kapitel 24 ... 162
Vårdprogramgruppen ... 162

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 162
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2019 ... 162
24.3 Adjungerade experter ... 162
24.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 163
24.5 Jäv och andra bindningar ... 163
24.6 Vårdprogrammets förankring ... 163

Bilaga 1 ... 165
Socialstyrelsens broschyr om PSA-prov ... 165

Bilaga 2 ..... **166**
MRT-protokoll **166**

Bilaga 3 ..... **167**
MRT-mall prostata **167**

Bilaga 4 ..... **168**
PAD-mall mellannålsbiopsi **168**

Bilaga 5 ..... **169**
Patologi 169

I. Innehållsförteckning 169
II. Klinisk bakgrundsinformation 169
III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet 169
IV. Anamnestisk remissinformation 170
V. Utskärningsanvisningar 170
VI. Analyser 171
VII. Information i remissens svarsdel 172
VIII. Rekommenderade klassifikationssystem 175
IX. Administrativt 180
X. Övrigt 181
XI. Referenser och länkar 182
Appendix 1. Immunhistokemi 184
Appendix 2. Förslag på standardiserat svar av total prostatektomi 186

Bilaga 6 ..... **187**
Frågeformulär: urinsymtom, tarmbesvär och sexuell funktion **187**

Bilaga 7 ..... **189**
Mall för MDK-anmälan **189**

Bilaga 8 ..... **191**
Patientinformation, tidigt upptäckt prostatacancer **191**

Tidigt upptäckt prostatacancer 191
Val av behandling 191
Aktiv monitorering 191
Operation 192
Strålbehandling 192
Biverkningar 193
Sexlivet 193
Urinbiverkningar 193
Tarmbiverkningar 194
Övriga biverkningar 194
Uppföljning och kompletterande behandling 194

Bilaga 9 ..... **195**
Patientinformation, egenvård **195**

Motion 195
Rökning 195
Kost 195
Sådant du kan äta mer av 196
Sådant du kan äta mindre av 197
Bra kost för hjärtat är bra kost för prostatan 197

Bilaga 10 198
Patientinformation, prostatacancer och sexualitet 198

Sexualitet och behandling för prostatacancer 198
Hur påverkas sexuallivet av en operation? 198
Hur påverkas sexuallivet av strålbehandling? 198
Hur kan sexuallivet efter behandling av prostatacancer bli bättre? Vilken hjälp kan jag få? 199
Hu påverkas möjligheten att skaffa barn? 199
Hur behandlas en sviktande erektionsförmåga? 199
Läkemedel i form av tabletter 200
Läkemedel som injektion i penis svällkroppar 201
Läkemedel som förs in i urinröret eller droppas i urinrörsmynningen 201
Vakuumpump och penisring 202
Implantat (protes) 202

Bilaga 11 203
Patientinformation, hormonell behandling 203

När används hormonell behandling? 203
Hur fungerar hormonell behandling av prostatacancer? 203
Hormonbehandling i kombination med strålbehandling 204
Behov av stöd 204
Vad kan du göra själv? 205
Tillägg av annan hormonell behandling 205

Bilaga 12 206
Uppföljning av män med prostatacancer 206

KAPITEL 1

Förändringar och förbättringsområden

1.1 Väsentliga nyheter och förändringar

Nedan beskrivs kort nyheter och förändringar jämfört med 2018 års version av vårdprogrammet.

Minskad PSA-testning av män utan kliniska tecken till prostatacancer: Symtom som inger misstanke om prostatacancer bör oberoende av ålder föranleda riktad anamnes avseende ärftlighet, urineringsbesvär och skelettsymtom samt prostatapalpation. Vid benignt palpationsfynd bör palpationen kompletteras med PSA-prov endast om symtom eller andra kliniska fynd inger misstanke på prostatacancer. **Kommentar till remissrundan**. Tidigare rekommendation: PSA-prov vid behandlingskrävande urineringsbesvär hos män med förväntad livstid > 10 år.

Övergång till MRT-baserad diagnostik med riktade biopsier: Evidensen är nu mycket god för att män med måttligt höga PSA-värden bör utredas med MRT inför ställningstagande till biopsi. Omkring en tredjedel av männen kan besparas biopsi, vilket minskar överdiagnostiken av kliniskt betydelselös cancer, samtidigt som sensitiviteten ökar för potentiellt allvarlig cancer. En helt ny MRT-baserad diagnostisk algoritm anges i kapitel 0 Kapitel 7

Klinisk diagnostik. Om MRT inte kan utföras bör systematiska biopsier tas vid PSA-densitet ≥ 0,1 µg/l/cm^3; vid lägre PSA-densitet bör systematiska biopsier endast tas vid stigande PSA-värden, betydande ärftlighet eller andra faktorer som talar för hög risk för cancer. **Kommentar till remissrundan**. Tidigare rekommendation krävde även hög PSA-kvot för att avstå från biopsi om MRT inte utförts. Förändringarna i kapitel 8 har medfört betydande förändringar av det standardiserade vårdförloppet (SVF).

Nivåstrukturering av prostatacancerdiagnostik: Övergången till riktade biopsier innebär att det krävs särskild kompetens för att bedriva prostatacancerdiagnostik. Urologer som tar riktade biopsier måste kunna bedöma MRT-bilder för att definiera det misstänkta område som ska biopseras. För att träffa en liten misstänkt tumör i främre delen av en stor prostatakörtel krävs stor erfarenhet av prostatabiopsering.

Riskgruppsklassificering efter enbart riktade biopsier: Den riskgruppsindelning som fram till nu har använts och dess prognostiska betydelse baseras på systematiska biopsier. Resultatet av enbart riktade biopsier torde ha en något annorlunda prognostisk betydelse. Den sammanlagda längden cancer i biopsier som riktas mot samma område har rimligen mindre prognostisk betydelse än den maximala utbredningen av cancer i en enskild biopsikolv. Om endast riktade biopsier tas blir Gleasonsumman i vissa fall högre, än vad den globala Gleasonsumman hade blivit om systematiska biopsier hade tagits. En liten tumör med Gleasonsumma 4 + 3 i enbart riktade biopsier bör därför inte betraktas som högriskcancer.

Aktiv monitorering: Cancer med kribriforma mönster (klassificeras som Gleasonmönster 4) och områden med intraduktal cancer är förenade med hög risk för metastasering [1, 2], vilket innebär att aktiv monitorering är olämpligt.

Aktiv monitorering: Om MRT utförts och inte visar någon misstänkt tumör, PSA-densiteten är < 0,15 µg/l/cm^3 och PSA-värdet inte har ökat med mer än 1 µg/l (< 0,5 µg/l vid behandling med 5-alfareduktashämmare) under de senaste 2 åren, kan man avstå från systematisk ombiopsi.

Exspektans: Det har tidigare saknats rekommendationer om hur exspektans bör genomföras. Ett sådant avsnitt har nu lagts till i avsnitt 10.2.2

Ultrahypofraktionerad primär strålbehandling: Den tekniska utvecklingen har medfört att extern strålbehandling numera kan ges med högre precision. Därmed kan man ge högre doser med likvärdig effekt utan att öka risken för biverkningar. Vid mellanrisk prostatacancer är 42,7 Gy givet med endast 7 fraktioner likvärdigt med 60 Gy/20 fraktioner och 78 Gy/39 fraktioner.

Kombinerad primär cancerbehandling för män med fjärrmetastaser: Män med liten metastasbörda bör inom några månader från start av hormonbehandling erbjudas hypofraktionerad strålbehandling av primärtumören, under förutsättning att deras förväntade kvarvarande livstid är rimligt lång och risken för lokala biverkningar av strålbehandlingen inte är förhöjd. Män med åtminstone tämligen gott allmäntillstånd som har måttlig eller stor metastasbörda bör erbjudas kompletterande behandling med 6 cykler docetaxel eller, om de inte bedöms klara av docetaxel, kompletterande kontinuerlig behandling med abirateron och prednisolon fram till progress. Vårdprogrammet rekommenderar därför att alla män med nydiagnostiserad, fjärrmetastaserad prostatacancer som skulle kunna vara aktuella för kombinerad primär cancerbehandling får träffa en uro-onkolog för närmare diskussion och bedömning.

Information till patienten vid överförande av vårdansvaret till annan vårdgivare: Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

Kapitel 17 Uppföljning har omarbetats. Ett schema för uppföljning finns som bilaga.

Kvalitetsindikatorer och målnivåer: Under 2019 har några kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget” ersatts av nya indikatorer. Indikator 10 redovisar antalet besvarade ePROM-baslinjeenkäter för radikalopererade respektive primärt strålbehandlade.

1.2 Förbättringsområden

Följsamheten till nedanstående rekommendationer kan förbättras.

Återhållsamhet med PSA-testning av symtomfria äldre män: Få män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år har nytta av tidig diagnostik av prostatacancer, men en stor andel av dem har en prostatacancer som inte kommer att ge allvarliga symtom under deras livstid, vilket innebär att risken för överdiagnostik är hög. En än större andel har höga PSA-värden på grund av godartad prostataförstoring. Män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år bör därför inte PSA-testas i frånvaro av symtom eller kliniska tecken på prostatacancer. Trots att denna rekommendation funnits i vårdprogrammet sedan många år, visade Socialstyrelsens screeningutredning 2018 att mellan en femtedel och hälften av alla män över 80 år lämnade PSA-

prov under kalenderåret 2015. Andelen varierade mellan de olika landstingen, men i samtliga var andelen testade större bland män över 80 år än bland män 60–70 år.

Individuella vårdplaner: Regionala cancercentrum i samverkans mål är att alla cancerpatienter bör få en individuell, skriftlig vårdplan. Se avsnitt 15.2 Min vårdplan.

PROM-enkät: De patienter som får en kurativt syftande behandling ska få svara på en PROM-enkät för registrering av biverkningar. Detta görs före behandling och 3 månader, 1, 3 och 5 år efter behandling. Patienten ska ges möjlighet att svara på enkäten elektroniskt på mottagningen eller i hemmet.

Rehabilitering: 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. För att kunna kartlägga rehabiliteringsbehovet rekommenderar vi att man använder ett bedömningsinstrument. Rehabiliteringsbehovet och åtgärderna dokumenteras i Min vårdplan.

Val av kurativt syftande behandling: Män med prostatacancer som kan vara aktuella för kirurgi eller strålbehandling bör träffa både en uro-onkolog och en urolog som har erfarenhet av radikal prostatektomi, gärna samtidigt.

Val av kurativt syftande behandling: 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. Dessutom kan behovet av postoperativ strålbehandling i vissa fall vara en nackdel i förhållande till primär strålbehandling. Argumentet bör därför inte användas av sjukvårdspersonal i diskussioner om behandlingsval.

Rekommendation om utredning och behandling av osteoporos: Kastrationsbehandling ökar risken för osteoporosrelaterade frakturer, som kotkompression och höftfraktur. Risken för osteoporos ska värderas vid start av kastrationsbehandling. Bentäthetsmätning ska utföras var åtminstone vart 3:e år om inte patienten har behandling för osteoporos.

Patientöversikt prostatacancer (PPC) är en styrpanel 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. PPC finns sedan några år för patienter med spridd sjukdom. Under 2020 kommer en modul för icke-spridd prostatacancer att utvärderas.

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. Patienter som ska gå i aktiv monitorering bör om möjligt inkluderas i SPCG-17. För en översikt, se den nationella databasen över pågående kliniska studier inom cancervården – Cancerstudier i Sverige www.cancercentrum.se/cancerstudier.

KAPITEL 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 Standardiserat vårdförlopp

För prostatacancer finns sedan 2015 ett standardiserat vårdförlopp (SVF). Ett reviderat SVF har under hösten 2019 bedömts av ett stort antal remissinstanser. Efter smärre justeringar baserade på remissvaren har det nu fastslagits av Regionala cancercentrum i samverkan och gäller från mars 2020. Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet på RCC:s webbsidor om vårdförlopp, https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/.

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

2.3 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (HSL 82:763). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjligheten till en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De ledtider som anges i de standardiserade vårdförloppen omfattas inte av vårdgarantin.

2.4 Evidensgradering

Evidensgradering av rekommendationerna 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 har det varit svårt att bryta ut rekommendationerna från underlaget; då är de i stället insprängda i texten.

I slutet av vårdprogrammet finns referenser.

2.5 Förkortningar

Ordlista på RCC:s webbplats: https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/patientsamverkan/utbildning/

ALP	Alkalisk 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.
CRPC	Kastrationsresistent prostatacancer.
DT	Datortomografi, kallas också skiktröntgen.
ED	Erektil dysfunktion.
Gy	Gray, en enhet för att mäta strålningsdos.
INCA	Informationsnätverk för cancervården.
IPSS	International Prostate Symptom Score, ett frågeformulär som värderar symtom som har med urineringen att göra.
KAD	Kvarliggande kateter i urinblåsan.
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. mp = multiparametrisk.
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.
PET	Positronemissionstomografi, används för att diagnostisera tumörer och för att följa effekterna av en behandling.
PIN	Prostatisk intraepitelial neoplasi, cellförändringar som anses vara ett förstadium till prostatacancer, men långt ifrån alla som har PIN utvecklar en allvarlig prostatacancer.
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System. PI-RADS är ett internationellt standardiserat verktyg som röntgenläkare använder för att bedöma sannolikheten att ett fynd på mpMRT-prostata är cancer.
PROM	Patient Reported Outcome Measures, patientrapporterad livskvalitet och funktionsstatus.
PREM	Patient Reported Experience Measures, patientrapporterad upplevelse av och tillfredsställelse med vården.
PSA	Prostataspecifikt antigen, ett ämne som utsöndras av såväl normala prostatakörtlar som prostatacancerceller. Man mäter halten av PSA i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.
RALP	Robotassisterad laparoskopisk prostatektomi.
RARP	Robotassisterad radikal prostatektomi.
RCC	Regionalt cancercentrum.
RIK	Ren intermittent katetrisering. RIK innebär att patienten tömmer sin urinblåsa genom att själv föra in en kateter i urinblåsan. Katetern dras sedan ut när blåsan har tömts.
SPCG	Scandinavian Prostate Cancer Group, en nordisk sammanslutning som genomför klinisk forskning om prostatacancer. Se http://www.spcginfo.com/.
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 bör göras inom en viss cancerdiagnos, samt vilka tidsgränser som gäller för dels hela förloppet, dels de olika utredningsstegen.
TNM	Tumour, Node, Metastasis. TNM-systemet beskriver en cancersjukdoms utbredning i kroppen. T står för den lokala tumörutbredningen i och närmast kring det organ där cancern har börjat. N står för spridningen till de närmaste (regionala) lymfkörtlarna. M står för spridningen med lymfa eller blod till andra organ än de regionala lymfkörtlarna.
TRUL	Transrektalt ultraljud, ultraljudsundersökning av prostatan, görs i samband med mellannålsbiopsi.

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 hyvlas bit för bit bort med elektrisk ström.

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att ge en gemensam grund för handläggning av patienter med misstänkt eller bekräftad prostatacancer, så att variationerna mellan olika regioner 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.

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Incidens, dödlighet och prevalens

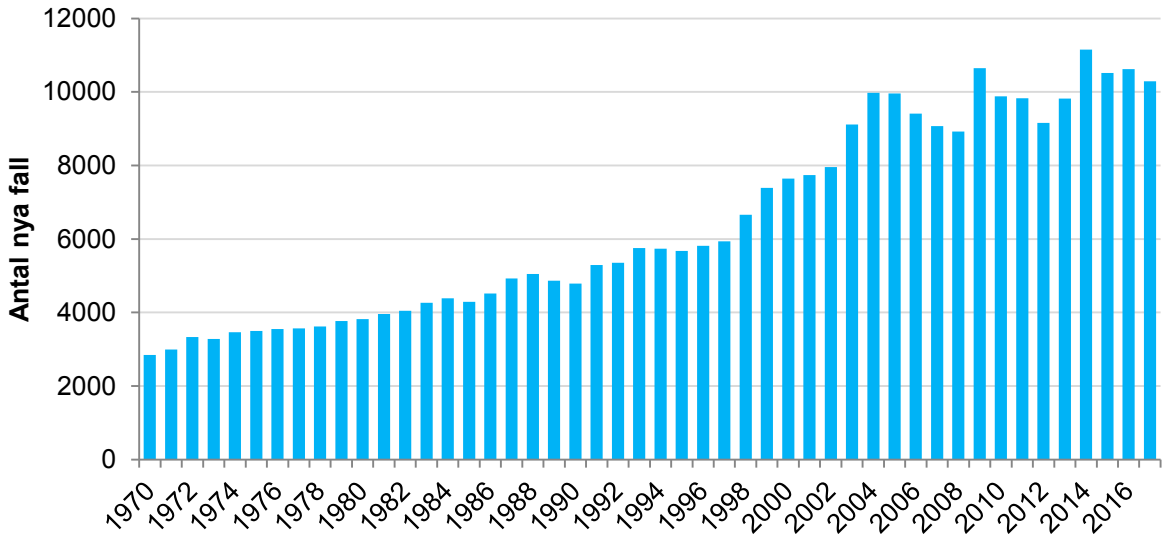
4.1.1 Incidens (antal nya fall)

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige med 10 947 nya fall år 2018. Denna cancerform ökade också snabbast i Sverige fram till för några år sedan, med en dubblering 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.

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 1995–2005. För närmare detaljer om incidens, sjukdomskaraktäristika vid diagnos och primärbehandling, se Nationella prostatacancerregistret 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 vid 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 i 80-årsåldern [3, 4]. 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.

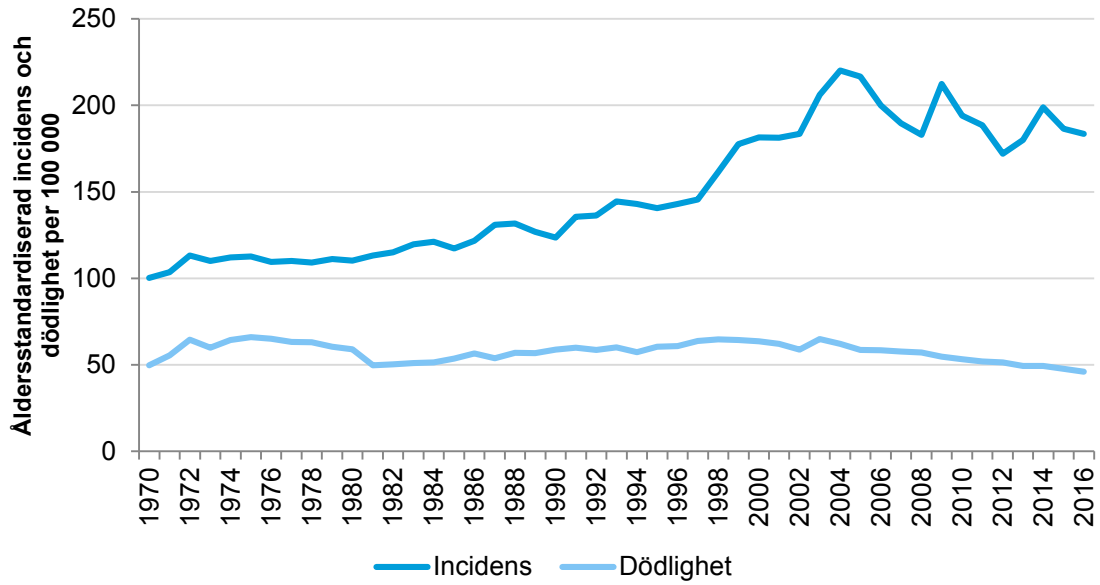
Figur 1. Antal nya fall av prostatacancer per år i Sverige, 1970–2017. Källa: Socialstyrelsen.



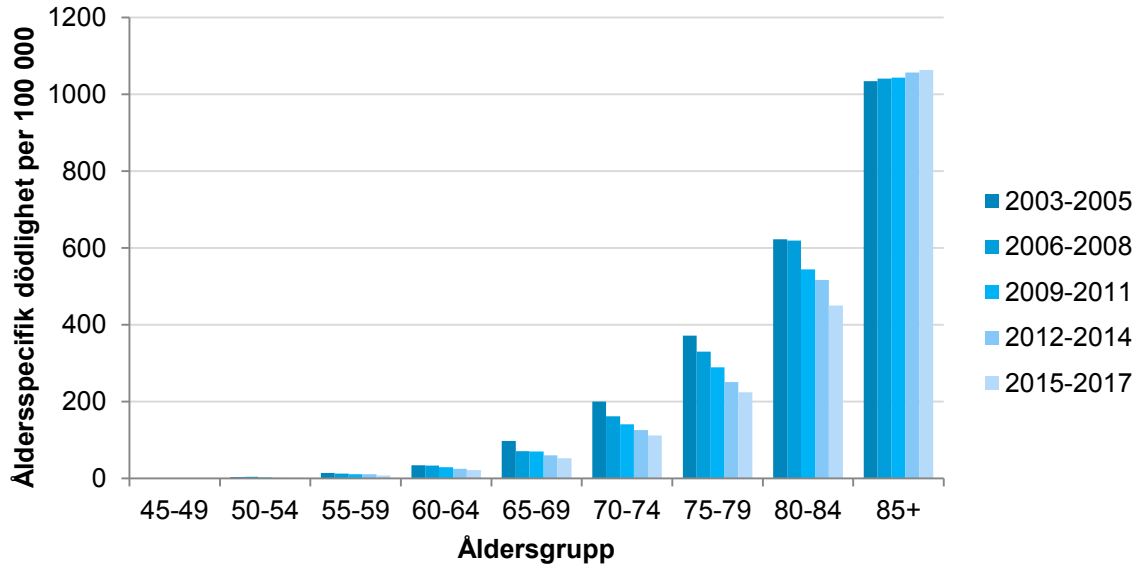
4.1.2 Dödlighet

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige, och angavs som dödsorsak för 2 345 (5,3 %) av de svenska män som avled år 2017. Hälften av dem som dör av prostatacancer är över 80 år och tre fjärdedelar är över 75 år. Den åldersspecifika och åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer har minskat under de senaste 15 åren (figur 2 och figur 3) särskilt för män under 75 år, där minskningen har varit närmare 35 %. Antalet svenskar som dör i sjukdomen har däremot varit tämligen oförändrat kring 2 400 män årligen under de senaste 10 åren, eftersom antalet äldre män i befolkningen ökar.

Figur 2. Åldersstandardiserad incidens och dödlighet av prostatacancer per 100 000 män i Sverige, 1970–2016. Källa: NORDCAN. Åldersstandardiserad enligt åldersfördelningen i NORDCAN-populationen år 2000.



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



4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer)

År 2015 levde 102 744 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige [5, 6], vilket är tre gånger fler än för 20 år sedan. Ökningen beror dels på att det finns allt fler äldre män i befolkningen, dels på att män diagnostiseras i ett tidigare skede idag än tidigare och dels på att män med avancerad prostatacancer lever längre på grund av bättre behandling.

4.1.4 Framtidsprognos

Prevalensen kommer att fortsätta öka under de närmaste åren [3]. Det är däremot svårt att förutsäga hur mycket den kommer att öka, liksom hur incidensen och dödligheten kommer att utvecklas. Prevalensen och incidensen är starkt beroende av hur utbredd PSA-testningen är och hur den vidare diagnostiken bedrivs hos män med PSA-värden över åtgärdsgränsen. Prevalensen är dessutom beroende av hur länge män med kronisk prostatacancer lever med sin sjukdom. De senaste årens förbättrade medicinska behandlingsmöjligheter har ökat prevalensen av spridd prostatacancer, vilket kraftigt har ökat resursbehovet inom urologisk onkologi. Ökningen kan förväntas fortsätta flera år framåt. Enligt Statistiska centralbyråns prognos (www.scb.se) kommer antalet män över 75 år att öka från 350 000 i år till 580 000 år 2030. Detta innebär att antalet män som dör av prostatacancer troligen inte att kommer minska, trots att vi botar allt fler och att män med kronisk prostatacancer lever allt längre.

4.2 Orsaker och riskfaktorer

Förekomsten av prostatacancer varierar mycket mellan olika delar av världen och mellan olika befolkningsgrupper. Vanligast är sjukdomen bland svarta i USA och Karibien, därnäst 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 till exempel sojabönor, tomater, kålväxter, lök, grönt te och råg [7-9]. Sambanden är emellertid inte så starka att man kan ge några rekommendationer i syfte att förebygga uppkomsten av prostatacancer (Se bilaga 9 Patientinformation, egenvård).

Kronisk inflammation kan också vara en etiologisk faktor.

Ärftlighetens betydelse beskrivs i avsnitt 6.4 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 [10-12].

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 för kliniskt icke-signifikant eller latent prostatacancer. PSA-testning leder till att många av dessa kliniskt icke-signifikanta diagnostiseras [13]. Vid diagnos av prostatacancer hos levande män är det dessvärre ofta svårt att säkert definiera cancern som kliniskt icke-signifikant. Efter PSA-testning diagnostiseras prostatacancer i genomsnitt 5–15 år innan den hade diagnostiserats utan PSA-testning [13].

Icke-metastaserad prostatacancer indelas i riskgrupper beroende på lokalt stadium, Gleasonsumma och PSA-värde (se avsnitt 10.1.1 Bedömning av prognos, riskgrupper, för definitioner). För män som inte får kurativt syftande behandling påverkas risken för död i en vid diagnos icke-metastaserad prostatacancer både av cancerns riskgrupp och av hans ålder vid diagnos [12]. För alla åldrar sammantaget är dödligheten 10 och 15 år efter diagnos av icke-metastaserad prostatacancer: lågriskcancer 4,5 respektive 9 %, mellanriskcancer 13 respektive 20 % och högriskcancer 29 respektive 36 % [12].

Vid kliniskt påvisad metastasering begränsad till lymfkörtlar är medianöverlevnaden 6 år med enbart hormonell behandling [14]. För patienter som har skelettmetastasering 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.

KAPITEL 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 prostatacancer-diagnostiken hos män med PSA 3–10 µg/l och påtaglig godartad prostataförstoring efter en omgång biopsier utan fynd av cancer (⊕⊕⊕), 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 7 hos män i aktiv monitorering för lågrisk prostatacancer [21].

Dutasterid och finasterid minskar symtomen och risken för urinstämma hos män med godartad prostataförstoring. Dessa läkemedel kan också vara värdefulla eftersom de minskar risken för överdiagnostik av prostatacancer med Gleasonsumma ≤ 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. 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. sojabönor, tomater, granatäppeljuice, grönt te, selen och E-vitamin [9]. 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 patientinformation om egenvård, se bilaga.

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, få återfall efter kurativt syftande behandling för prostatacancer och dö av prostatacancer [29-32]. Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk för att dö av rökningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [12].

KAPITEL 6

Testning för tidig diagnostik

6.1 Befolkningsbaserad screening

Rekommendationer

- Nationell befolkningsbaserad screening för prostatacancer rekommenderas inte (Socialstyrelsen 2018).

Regelbunden screening med PSA av män 50–70 år minskar dödligheten i prostatacancer, men leder även till överdiagnostik och överbehandling av cancer utan klinisk betydelse [33-35]. Socialstyrelsen bedömde 2014 och 2018 att de gynnsamma effekterna inte säkert uppväger de negativa och avråder därför från screening.

En randomiserad screeningstudie pågår i Göteborg sedan 2016. I denna utvärderas bl.a. MRT som kompletterande test för män med PSA-värde över en viss nivå. De första diagnostiska resultaten förväntas under 2021. I Stockholm pågår en studie av värdet av att kombinera MRT och Stockholm3-testet för män som erbjuds prostatacancertestning och har PSA-värde över en viss nivå. Även från denna studie förväntas resultat under 2021.

6.2 Organiserad prostatacancertestning

Rekommendationer

- Regionala projekt med prostatacancertestning kan genomföras inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt (Socialstyrelsen 2018).
- Regioner som genomför sådana projekt bör följa de rekommendationer som utarbetats av Regionala cancercentrum i samverkan.

Osystematisk PSA-testning tar för närvarande stora sjukvårdsresurser i anspråk och föregås ofta av bristfällig information. Socialstyrelsen rekommenderar därför att man i Sverige inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt utvärderar systematisk information om prostatacancertestning till män i lämplig ålder och organiserar testningen för de män som därefter önskar detta. Socialdepartementet gav våren 2018 Regionala cancercentrum i samverkan i uppdrag att standardisera och effektivisera prostatacancertestning och identifiera kunskapsluckor om kompletterande diagnostiska tester för prostatacancer. Regionala cancercentrum i samverkan tog under 2018 fram rekommendationer om hur prostatacancertestningen på regional nivå kan organiseras inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt, som bl.a. omfattar en gemensam administrativ plattform. En nationell arbetsgrupp har bildats för att samordna planering, drift och utvärdering av projekt med organiserad prostatacancertestning.

Region Skåne och Västra Götalandsregionen planerar att erbjuda information och testning till ett antal män under våren 2020, men det beräknas ta ytterligare 5–9 år innan samtliga män 50–74 år

omfattas av projekten i dessa regioner. I flera andra regioner pågår planering för liknande projekt. Regionala cancercentrum i samverkan tillsatte i september 2019 en nationell arbetsgrupp för organiserad prostatacancertestning.

6.3 Individbaserad prostatacancertestning

Rekommendationer

- Symtomfria män som önskar en prostatakontroll bör erbjudas skriftlig information om möjliga för- och nackdelar med PSA-testning, se bilaga. Symtomfria män som inte tagit del av innehållet i Socialstyrelsens eller Regionala cancercentrums informationsskrift bör inte PSA-testas.
- Symtomfria män med kortare förväntad kvarvarande livstid än 15 år bör avrådas från PSA-testning i frånvaro av symtom (den genomsnittliga kvarvarande livstiden för svenska 75-åriga män är 12 år).
- Symtomfria män med längre förväntad kvarvarande livstid än 15 år som efter information enligt ovan önskar testning för prostatacancer, bör erbjudas regelbundna PSA-prov, med eller utan prostatapalpation. Vid PSA-värde över nedanstående gränser och vid palperad förhårdnad i prostatakörteln (oberoende av PSA-värdet) bör mannen remitteras till urolog enligt standardiserat vårdförlopp:
  - Män < 70 år: PSA ≥ 3 µg/l
  - Män 70–80 år: PSA ≥ 5 µg/l
  - Män > 80 år: PSA ≥ 7 µg/l

  Män som tar 5-alfareduktashämmare bör remitteras vid PSA-värde över halva det ovan angivna värdet.

Fortsatta testintervall för män med PSA-värde under åtgärdsgränsen, som inte uppfyller kriterierna för den ärftliga riskgruppen (se avsnitt 6.4):

- PSA < 1 µg/l för män under omkring 65 år: 6 år.
- PSA < 1 µg/l för män över omkring 65 år: Ingen ytterligare testning.
- PSA 1–2,9 µg/l: 2 år upp till omkring 75 års ålder, därefter ingen testning.
- Vid ökning > 1 µg/l sedan föregående prov bör nytt test tas redan efter 1 år.
- Personer med prostatakörtel och lågt p-testosteron (< 8 mmol/l) bör testas med 2 års intervall (män utan känd, obehandlad hypogonadism kan förutsättas vara ha normalt testosteronvärde).

6.3.1 Män som själva tar initiativ till prostatacancertestning

Män som själva efterfrågar en prostatakontroll eller ett PSA-prov bör få ta del av Socialstyrelsens broschyr om PSA-prov, se bilaga, Socialstyrelsens broschyr om PSA-provoch bör därefter handläggas enligt nedan (män som inte tagit del av denna information bör inte PSA-testas, om de inte har symtom eller undersökningsfynd som talar för prostatacancer):

- Män med förväntad kvarvarande livstid under 15 år bör avrådas från PSA-testning. Det är osannolikt att de har en på sikt livshotande prostatacancer som samtidigt är botbar. Det finns en stor risk för att PSA-testning kan leda till diagnos och behandling av betydelselös prostatacancer. Dessa män bör erbjudas prostatapalpation. Notera att män med symtom

som skulle kunna bero på prostatacancer alltid ska rekommenderas prostatapalpation och eventuellt ett PSA-prov, se avsnitt 7.1.

- Män under 50 år bör upplysas om att risken för prostatacancer är mycket liten och att PSA-testning därför inte är motiverad, med undantag för män med en bror eller far diagnostiserad före 55 års ålder.
- För män över 40 år som uppfyller kriterierna för den ärftliga högriskgruppen: Se avsnitt 6.4 Handläggning av ärftlig riskgrupp.
- Övriga män över 50 år med mer än 15 års förväntad kvarvarande livstid bör erbjudas PSA-testning, eventuellt kompletterad med prostatapalpation, om de önskar detta efter informationen om tänkbara fördelar och nackdelar med testningen. I de regioner som har organiserat prostatacancertestningen bör dessa män hänvisas till testprogrammet.

Bedömningen av en mans förväntade kvarvarande livstid kan vägledas av Statistiska centralbyråns beräkningar. Av dessa framgår t.ex. att den genomsnittliga kvarvarande livstiden för svenska 70-åriga män är 15 år, för 75-åriga 12 år och för 80-åriga 8 år. Dessa genomsnitt omfattar såväl mycket sjukliga som mycket friska män. Sjukliga män och män med starka riskfaktorer för tidig död (t.ex. rökning, ärftlighet) har kortare förväntad kvarvarande livstid än genomsnittet, medan helt friska män utan riskfaktorer har en längre.

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 [36-42]. Många män PSA-testas årligen, vilket är meningslöst vid låga värden.

6.4 Handläggning av ärftlig riskgrupp

Rekommendationer

- Förekomsten av cancer i släkten (en ärftlig anamnes) bör efterfrågas hos män med prostatacancer och hos män med PSA-värde över 3 µg/l, eftersom män med prostatacancer i familjen har högre risk att ha en allvarlig prostatacancer än andra män med samma PSA-värde.

Definition av ärftlig riskgrupp:

- Män med 2 eller familjemedlemmar med prostatacancer: far eller bror med diagnos före 75 års ålder och ytterligare minst en förstagradssläkting till dessa.
- Män med mutation i BRCA2-genen.
- Män med mutationen G84E i genen HOXB13.

- Män i familjer som uppfyller kriterierna för den ärftliga riskgruppen bör uppmanas att sprida informationen till andra män i släkten som uppfyller kriterierna.
- Rekommenderad uppföljning av män i den ärftliga riskgruppen: PSA-testning från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara aktuell för prostatacancer.
- Remiss till onkogenetisk mottagning bör erbjudas vid misstanke om ärftligt cancersyndrom:
  - Om flera nära släktingar insjuknat i bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer, bör ärftligt bröst-äggstockscancersyndrom misstänkas (BRCA1/2 m.fl.), särskilt om de insjuknat i förhållandevis låg ålder. För remissindikation, se det nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10.

6.4.1 Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen

Ärftlighet (hereditet) är en stark riskfaktor för prostatacancer. Söner till män med prostatacancer löper 1,5–2 gånger högre risk att drabbas än män utan prostatacancer i familjen. För bröder till män med prostatacancer är risken 2–3 gånger högre (ca 15 % absolut risk vid 65 års ålder eller 30 % absolut risk vid 75 års ålder). Om mer än en familjemedlem har diagnostiserats med prostatacancer ökar risken ännu mer [43, 44]. Män med familjemedlemmar som fått prostatacancer i förhållandevis låg ålder har ökad risk för att själva drabbas i låg ålder och därmed hög risk för att dö i prostatacancer. Män med både en far och en bror med prostatacancer, varav någon diagnostiserats före 70–75 års ålder, har 40–50 % risk att själva drabbas före 70–75 års ålder [45].

I släkter med tre eller fler förbundna släktingar med prostatacancer uppträder sjukdomen i genomsnitt 6 år tidigare än bland övriga män, men det kliniska förloppet är detsamma. Personer i familjer med flera fall av prostatacancer i familjen har inte påtagligt ökad risk för andra cancerformer, med undantag för familjer med mutation i BRCA1/2 (bröst- och äggstockscancer) [46, 47].

6.4.2 Genetik

Genetiken bakom ärftlig benägenhet för prostatacancer är komplex [48]. Endast två gener av klinisk betydelse har identifierats: BRCA2 och HOXB13. Män med mutation i genen BRCA2 har omkring 3 gånger ökad risk för prostatacancer som ofta uppträder i låg ålder, är lågt differentierad och sprider sig snabbt [46, 49-54]. Släkter med mutation i BRCA2 identifieras vanligen på grund av bröstcancer och äggstockscancer i familjen. Mutationen G84E i genen HOXB13 ger omkring 3 gånger ökad risk för prostatacancer [55]. En tredjedel av svenska mutationsbärare diagnostiseras med prostatacancer före 80 års ålder. Medianåldern vid diagnos var i genomsnitt 3 år lägre än i den övriga populationen, men riskgruppsfördelningen var densamma [54]. Sverige har den högsta rapporterade prevalensen av mutationen: 1,3 % av populationen och 4,5 % av män med prostatacancer [54].

Mutation i genen MSH2 (Lynchs syndrom, ärftlig benägenhet för bl.a. tjocktarmscancer) ger sannolikt måttligt ökad risk för prostatacancer [44, 51, 52]. Mutationer i genen BRCA1 ger inte tillräckligt stor riskökning för prostatacancer för att motivera inklusion av mutationsbärare i den ärftliga högriskgruppen [49].

6.4.3 Genetisk testning

Genetisk testning för ärftlig benägenhet för prostatacancer erbjuds i Sverige för närvarande enbart vid misstanke om mutation i BRCA2. Vårdprogramgruppen har bedömt förutsättningarna för och konsekvenserna av att erbjuda mutationstestning för HOXB13-G84E. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att rekommendera att män i den ärftliga högriskgruppen som saknar mutationen ska avstå från uppföljning med PSA och för att män i den ärftliga högriskgruppen med mutationen ska handläggas annorlunda än nu. Effekterna av att testa familjemedlemmar är helt okända. Vårdprogramgruppen avråder därför från testning för HOXB13-G84E utanför vetenskapliga studier. Män som har testats positiva för HOXB13-G84E inom forskningsprojekt eller med Stockholm3-testet bör erbjudas samma uppföljning som män i den ärftliga riskgruppen.

Absolut risk för prostatacancer vid olika åldrar beroende på ärftlighet. Tabellen är baserad på en svensk populationsbaserad studie [43].

	Absolut risk för PrCa vid 65 års ålder	Absolut risk för PrCa vid 75 års ålder	Absolut risk för högrisk PrCa vid 75 års ålder
Män i befolkningen*	5 %	13 %	5 %
Bror med PrCa	15 %	30 %	9 %
Far + bror med PrCa	30 %	48 %	14 %
Far + två bröder med PrCa	44 %	64 %	21 %

* Män utan ärftlighet löper något lägre risk än män i befolkningen.

6.4.4 Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer

Män som uppfyller definitionen av ärftlig riskgrupp bör få:

- Socialstyrelsens PSA-broschyr (bilaga)
- 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 [56]
- information om att PSA ofta stiger med åldern även hos män utan prostatacancer.

6.4.5 Uppföljning av ärftlig riskgrupp

Män i den ärftliga riskgruppen bör rekommenderas uppföljning med start vid 40 års ålder. Uppföljningen bör avslutas då kurativt syftande behandling av prostatacancer inte längre skulle bli aktuell, det vill säga när förväntad kvarvarande livstid är kortare än 10 år. Den första kontrollen bör omfatta PSA-prov och palpation. Därefter bör uppföljningen ske på följande sätt:

- PSA < 1 µg/l: PSA-prov vartannat år i primärvård
- PSA 1–1,9 µg/l: PSA-prov årligen i primärvård
- PSA ≥ 2 µg/l: Handläggning på urologimottagning, med i första hand palpation och ultraljudsundersökning. Bör erbjudas systematiska biopsier eller MRT av prostata med riktade biopsier mot tumörmisstänkta områden (PI-RADS 3–5). Om ingen cancer påvisas får uppföljningen individualiseras, men uppföljningen bör ske hos urolog och intervallen bör inte överstiga 1 år.

KAPITEL 7

Klinisk diagnostik

7.1 Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov, samt kriterier för remiss till standardiserat vårdförlopp (SVF)

Rekommendationer

- Prostatan bör palperas och kreatinin analyseras på samtliga män som för läkare påtalar urineringsbesvär.
- Symtom som inger misstanke om prostatacancer bör oberoende av ålder föranleda riktad anamnes avseende ärftlighet, urineringsbesvär och skelettsymtom samt prostatapalpation. Vid benignt palpationsfynd bör palpationen kompletteras med PSA-prov endast om symtom eller andra kliniska fynd inger misstanke på prostatacancer. (**Kommentar till remissrundan.** Tidigare: PSA-prov vid behandlingskrävande urineringsbesvär hos män med förväntad livstid > 10 år).
- Följande symtom hos män över 40 år inger misstanke om prostatacancer och bör förutom prostatapalpation även föranleda PSA-prov:
  - snabbt ökande, påtagliga urineringsbesvär (senaste halvåret) (**Kommentar till remissrundan.** Tidigare: PSA-prov vid behandlingskrävande urineringsbesvär hos män med förväntad livstid > 10 år).
  - tilltagande skelettsmärtor
  - skelettmetastaser utan känd primärtumör
  - allmänna cancersymtom såsom trötthet och aptitlöshet.
- Män med palpatoriskt benign prostatakörtel utan ovanstående symtom bör inte PSA-testas utan föregående information enligt avsnitt 6.3 Individbaserad prostatatestning.
- Palpatorisk misstanke om prostatacancer bör föranleda PSA-prov och remiss till urolog.
- Vid malignitetsmisstänkt palpationsfynd och/eller PSA över nedanstående åldersspecifika gränsvärden föreligger välgrundad misstanke om prostatacancer och patienten bör remitteras till urolog enligt riktlinjerna för standardiserat vårdförlopp.
  < 70 år: PSA ≥ 3 µg/l
  70–80 år: PSA ≥ 5 µg/l
  > 80 år: PSA ≥7 µg/l
- Makroskopisk hematuri kan vara ett debutsymtom vid lokalt avancerad prostatacancer. Män med makroskopisk hematuri bör dock remitteras till standardiserat vårdförlopp för urinblåse- och urinvägscancer. Utredningen bör även omfatta prostatapalpation och cystoskopi. Vid klinisk misstanke om prostatacancer bör även ett PSA-prov tas.
- Vid välgrundad misstanke om prostatacancer bör förutom PSA även hemoglobin, kreatinin och ALP analyseras. Kvoten mellan fritt och bundet PSA (f/tPSA) tillför diagnostisk information för män med palpatoriskt benign prostatakörtel och PSA 3–20 µg/l.

I det standardiserade vårdförloppet för prostatacancer finns bl.a. riktlinjer för remissinnehåll och patientinformation, se Standardiserat vårdförlopp prostatacancer.

7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning

- Utredningen bör inledas med MRT (⊕⊕⊕⊕), utom hos män med påvisade metastaser, PSA ≥ 100 eller förväntad kvarvarande livstid under 10 år (⊕).
- MRT bör bedömas enligt PI-RADS och därefter handläggas enligt följande:
  - PI-RADS 1–2, benignt palpationsfynd och PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3: Inga biopsier (⊕⊕⊕).
  - PI-RADS 3 och PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3: Riktade och eventuellt systematiska biopsier om stigande PSA, ärftlighet eller andra faktorer som talar för hög risk för cancer (⊕⊕).
  - PI-RADS 1–3 och PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3: Systematiska biopsier, vid PI-RADS 3 även riktade (⊕⊕).
  - PI-RADS 4–5: Riktade biopsier oberoende av PSA-densitet (⊕⊕⊕⊕). Kompletterande systematiska biopsier kan övervägas när den misstänkta tumören på MRT är liten samtidigt som PSA-densiteten är hög, och om resultatet av biopsierna bedöms kunna påverka behandlingen, t.ex. den kirurgiska tekniken eller upplägget för en eventuell senare strålbehandling (⊕).
- 3–4 riktade biopsier bör tas från varje tumörmisstänkt förändring.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör medföra riktade biopsier oberoende av PSA-värde (⊕⊕⊕).
- Om MRT inte kan utföras bör systematiska biopsier tas vid PSA-densitet ≥ 0,1 µg/l/cm^3 (⊕⊕⊕); vid lägre PSA-densitet bör systematiska biopsier endast tas vid stigande PSA-värden, betydande ärftlighet eller andra faktorer som talar för hög risk för cancer (⊕⊕).
  Kommentar till remissrundan. Tidigare rekommendation krävde även hög PSA-kvot för att avstå från biopsi.
- TRUL och mellannålsbiopsi bör genomföras enligt avsnitt 7.6.1 Transrektala prostatabiopsier (⊕⊕) med antibiotikaprofylax eller -behandling och lokalbedövning (⊕⊕⊕⊕).
- Återbesök för PAD-svar bör erbjudas senast andra kalenderveckan efter biopsin.
- Uppföljning efter MRT utan efterföljande biopsi och efter benigna biopsier bör ske enligt flödesscheman i figur 4 och Figur 6. figur 6.
- Samtliga fall av prostatacancer, även där histologisk diagnos saknas (t.ex. hos en svårt sjuk man med hård prostatatumör, sklerotiska skelettmetastaser och mycket högt PSA) ska anmälas till Nationella prostatacancerregistret, NPCR, vilket samtidigt är en canceranmälan.

7.3 Prostataspecifikt antigen (PSA)

7.3.1 Allmänna överväganden

Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män [37, 57-60]. Syftet med åldersspecifika gränser är att begränsa överdiagnostiken av kliniskt betydelselös prostatacancer.

Eftersom det finns ett antal felkällor för PSA-värden bör alltid två prov värderas innan man gör en biopsi eller påbörjar en behandling. Om det första provet visar välgrundad misstanke enligt

standardiserat vårdförlopp tas det andra provet inom ramen för utredningen, och patienten bör alltså remitteras redan efter det första provet. Om mannen har kort förväntad kvarvarande livstid och inte har några symtom eller kliniska tecken på prostatacancer, kan man i samråd med patienten avstå från remiss vid måttligt högt PSA-värde.

Få män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år har nytta av tidig diagnostik av prostatacancer. En stor andel av dem har däremot en prostatacancer som inte kommer att ge allvarliga symtom under deras livstid, vilket innebär att risken för överdiagnostik är hög. En än större andel har höga PSA-värden på grund av benign prostataförstoring som föranleder utredning och uppföljning. Män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år bör därför inte PSA-testas i frånvaro av symtom eller kliniska tecken på prostatacancer. Trots att denna rekommendation funnits i vårdprogrammet sedan många år, visade Socialstyrelsens screeningutredning 2018 att mellan en femtedel och hälften av alla män över 80 år lämnade PSA-prov under kalenderåret 2015. Andelen varierade i de olika landstingen, men i samtliga var andelen testade större bland män över 80 år än bland män 60–70 år.

7.3.2 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 %. Siemens Advia Centaur urskiljer sig dock genom att regelmässigt ligga ca 15 % lägre i PSA-nivå.
- *Intraindividuell variation*: Hos en individ utan prostatasjukdom kan PSA-värdet variera med upp till 15 % 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.
- *Febril 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 bör därför inte tas i anslutning till febril urinvägsinfektion om det inte finns en klinisk misstanke om prostatacancer. Om ett PSA-prov ändå tagits och palpationsfyndet är benignt, 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 bör 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 lågt PSA-värde.

7.3.3 5-alfareduktashämmares effekt på PSA-värdet

5-alfareduktashämmare (dutasterid och finasterid) sänker PSA-värdet till hälften inom ett år och stabiliserar det därefter hos patienter som har godartad prostataförstoring utan samtidig cancer. Män som tar 5-alfareduktashämmare och har mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid bör därför handläggas enligt följande:

- Om PSA-värdet inte halveras inom ett år bör mannen remitteras till urolog.
- Om PSA-värdet stiger mer än 0,5 µg/l över det lägsta värdet under pågående behandling med 5-alfareduktashämmare bör mannen remitteras till urolog [61].
- De åldersberoende åtgärdsgränserna för PSA (3/5/7 µg/l) halveras, dvs. mannen remitteras enligt SVF vid värden över 1,5/2,5/3,5 µg/l.

7.3.4 PSA-densitet

Hos män utan prostatacancer är korrelation stark mellan prostatavolym och PSA-värd. PSA-densiteten är PSA-värdet delat med prostatavolymen i kubikcentimeter. Mätning av PSA-densitet kräver ultraljud, MRT eller någon annan bilddiagnostisk undersökning. PSA-densitet < 0,1 µg/l/cm^3 talar starkt för att det är en godartad prostataförstoring som orsakar ett förhöjt PSA-värde. PSA-densitet > 0,2 µg/l/cm^3 talar däremot för en behandlingskrävande prostatacancer [62-65]. I en stor, populationsbaserad, svensk studie av män yngre än 70 år, var sannolikheten under 10 % för biopsifynd av cancer med Gleasonsumma ≥ 7 vid PSA-densitet < 0,1 – trots att en tiondel av männen hade misstanke om cancer vid palpation [66]. PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3 medför låg sannolikhet (< 10 %) för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 även för män med fynd av PI-RADS 3 på MRT [67-70].

7.3.5 Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA)

Vid cancer och inflammation i prostatakörteln är en större andel av PSA i serum bundet till makromolekyler än vid en benign prostataförstoring. Vid totalt PSA 3–20 µg/l är sannolikheten för cancer lägre vid en hög kvot mellan fritt och totalt PSA (f/t PSA) än vid en låg kvot; risken ökar kontinuerligt från under 10 % vid f/tPSA > 0,25 till 50 % vid f/tPSA < 0,1 [71, 72]. En låg kvot innebär en högre risk för kliniskt betydelsefull cancer och vice versa [64, 73]. PSA-kvoten har inget tilläggsvärde om man känner till PSA-densiteten [74].

7.4 Andra diagnostiska test

Det finns flera kommersiellt tillgängliga test som kan vägleda beslutet om prostatabiopsier. Evidensen är otillräcklig för att de är kostnadseffektiva i en MRT-baserad, klinisk diagnostik. Inget av dem rekommenderas därför som klinisk rutin.

Stockholm3-testet är en kombination av blodprov (totalt PSA, fritt PSA, hK2, MSMB och MIC1, 254 genetiska markörer) och kliniska uppgifter (tidigare prostatabiopsi, ärftlighet för prostatacancer, prostatapalpation och prostatastorlek mätt med ultraljud) [74, 75]. En stor populationsbaserad studie av män 50–69 år som aktivt erbjudits testning för prostatacancer talar för att komplettering med Stockholm3-testet för män med PSA-värden 1–10 µg/l minskar andelen män som behöver genomgå systematisk prostatabiopsi och som diagnostiseras med lågriskcancer, jämfört med om alla män med PSA-gränsen 3 µg/l hade biopserats [74, 75]. En måttligt stor studie talar för att komplettering med Stockholm3-testet minskar andelen män som

biopseras och som diagnostiseras med lågriskcancer, även i en diagnostisk algoritm som omfattar MRT för män 45–75 år som remitterats till urologimottagning för utredning [76].

”Prostate Health Index” (PHI) och ”Four Kallikrein Score” (4KS) är också blodprovstester som kan minska andelen män med måttligt höga PSA-värden som behöver genomgå biopsi. Dessa har utvärderats i ett flertal studier i olika populationer [77]. Det saknas studier som direkt jämför dessa tester med Stockholm3-modellen, men deras kliniska värde förefaller vara i samma storleksordning som Stockholm3-testets blodprovsdel [77]. En kombination av PHI och kliniska variabler ter sig jämförbar med den fullständiga Stockholm3-modellen [78].

Urinproven PCA3 (Progensa) och SelectMDx ger också kompletterande information om sannolikheten att med systematiska prostatabiopsier påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [79, 80].

ConfirmMDx ger genom analys av metylering av tre gener i benigna prostatabiopsier en uppskattning av sannolikheten att det finns en prostatacancer som inte påvisades i biopsierna [81].

7.5 Bilddiagnostik

7.5.1 Transrektalt ultraljud (TRUL)

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

Om kurativt syftande behandling kan bli aktuell bör 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 eller inte.

7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT)

7.5.2.1 MRT i diagnostiken av prostatacancer

För utredning av misstänkt prostatacancer med MRT rekommenderas ett protokoll som är biparametriskt (MRT), vilket innebär en kombination av T2-viktade bilder i tre mot varandra rätvinkliga plan för anatomisk bedömning och diffusionsviktade (DWI) sekvenser med ADC-karta (apparent diffusion coefficient map) [82, 83]. I en metaanalys av 20 studier med 2 142 patienter sågs jämförbar sensitivitet och specificitet för kliniskt signifikant cancer med ett biparametriskt jämfört med ett multiparametriskt protokoll [84]. Vid ett multiparametriskt protokoll läggs ytterligare en funktionell metod till det biparametriska protokollet, vanligen dynamisk kontrastförstärkning (DCE) (⊕⊕⊕) [85]. Bedömningen av lokal stadieindelning med MRT är osäker [86].

7.5.2.2 Indikationer

- Inför ställningstagande till förstagångsbiopsi: se avsnitt 7.6.2 Biopsistrategi efter föregående MRT.
- Kvarstående cancermisstanke efter en omgång benigna systematiska biopsier (⊕⊕⊕): se avsnitt 7.6.3 Systematiska transrektala biopsier. Man bör vänta minst 6–8 veckor efter biopsin innan MRT utförs, så att blödningen efter biopsin hinner resorberas.
- Inför definitivt beslut om aktiv monitorering: Fortsatt uppföljning med MRT bör däremot endast ske inom ramen för FoU, t.ex. SPCG-17.

7.5.2.3 Kontraindikationer

Frågor att ställa till patienten om möjliga kontraindikationer inför remittering till MRT:

- Har du eller har haft *hjärtstimulator* (ICD) eller *pacemaker*?
    - Pacemaker är inte någon absolut kontraindikation; MRT kan genomföras beroende på typ
- Har du *nervstimulator* eller *medicinpump*?
- Har du *opererats i huvud, ögon, öra eller hjärtat*? *När och var* är du opererad?
    - Äldre intrakraniella kärlclips är en absolut kontraindikation.
    - Hydrocefalus-shunt kan behöva justeras efter MRT. Vissa äldre shuntar kan inte justeras.
    - Hörselimplantat (koklea-implantat) är en kontraindikation.
    - Personer med mekaniska klaffar i hjärtat kan undersökas under vissa omständigheter. Biologiska klaffar är inget problem.
- Har du *metallsplitter* i ögon eller annan kroppsdel?
- Har du *höftledsprotes*?
    - Ingen kontraindikation, men kan motivera dynamisk kontrastundersökning.
- Har du *njursjukdom* eller *diabetes*?
    - Om dynamisk kontrast planeras behövs ett aktuellt kreatininvärde.
- Har du *svårt att vistas i trånga utrymmen*?
    - Ingen kontraindikation, kan överkommas med lugnande läkemedel.
- Vad är din *vikt*?
    - Vikt över 140 kg kan innebära problem att genomföra undersökningen.

7.5.2.4 Förberedelser inför MRT

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 (om sådan gjorts inför MRT)
- Datum för prostatabiopsi, om sådan gjorts de senaste 3 månaderna
- Eventuell förekomst av höftprotes

- Eventuell misstanke på kontraindikation (se ovan)

Patientförberedelserna syftar till att optimera undersökningskvaliteten:

- Patienten bör rekommenderas att tömma ändtarmen före undersökningen, där ett milt laxermedel kan användas, eftersom avföring och gas i ändtarmen kan ge påtagliga artefakter, som kan maskera tumörer i dorsala delar av perifera zonen, främst vid DWI.
- Patienten ombeds avhålla sig från sexuell aktivitet med utlösning 3 dagar före undersökningen så att perifera zonen och vesikler är väl fyllda, vilket kan förbättra diagnostiken av tumörer i perifera zonen och vesikelöverväxt (⊕).

7.5.2.5 Utförande av MRT

För god sensitivitet och specificitet krävs specifik kompetens, nära samarbete mellan erfarna röntgenläkare och urologer, samt standardiserade undersöknings- och svarsprotokoll [85, 87, 88]. Om MRT saknas vid den enhet som handlägger patienten 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 MRT enligt nedan.

MRT för prostatacancerdiagnostik:

- Bör utföras med magnetstyrka 3 Tesla eller 1,5 Tesla.
- Bör utföras med ett standardiserat protokoll omfattande en kombination av T2-viktade bilder och diffusionsviktade (DWI) sekvenser med ADC-karta (*biparametriskt*), eventuellt med tillägg av dynamisk kontrastförstärkning (*multiparametriskt*) (se protokollförslag i bilaga.)
  - DWI ingår i ett standardprotokoll med användande av ett högt b-värde uppemot 1 500 för att öka detekterbarheten av tumörer. Användande av ett kalkylerat högt b-värde är ett fullgott alternativ till att köra det i sitt protokoll [82].
- Dynamisk kontrastundersökning bör göras om patienten har höftledsprotes, eftersom metallen stör den diffusionsviktade sekvensen.
- Vid PSA-värden över 20 µg/l och vid palpatorisk misstanke om lokalt avancerad tumör bör undersökningen omfatta de regionala lymfkörtlarna, t.ex. med en T1-viktad serie genom hela bäckenet nedanför aortabifurkationen.
- Tarmrelaxerande läkemedel (t.ex. glukagon eller butylskopolamin) kan ges för att minska tarmrörelser och därmed rörelseartefakter som försämrar upplösningen.
- Bör rapporteras enligt sektorsystemet i Figur 5 och bilaga 4, PAD-mall mellannålsbiopsi.
- Bör rapporteras enligt PI-RADS v2.1, med lokalisation av lesioner enligt den nationella svenska anatomiska prostatamallen (Bilaga 3 MRT-mall prostata).
- Bör utföras av ett fåtal röntgenläkare och urologer, som regelbundet träffas vid ronder där MRT-bilder demonstreras och histologiska fynd vid riktade biopsier och operationspreparat återkopplas.
- Bör registreras för utvärdering i prospektiva protokoll, som vetenskapliga studier eller åtminstone för intern kvalitetskontroll. Detta bör innefatta tumörstorlek på MRT, högsta PI-RADS-score korrelerat till tumörfynd och Gleasonsumma.

7.5.2.6 PI-RADS

Vid PI-RADS-bedömning utan dynamisk kontrast sker graderingen enligt kriterierna i PI-RADS v2.1, dokumentet i rutan ”Assessment without adequate DCE”. Bedömningen av

tumörmisstanken med PI-RADS v2.1 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 den föregående PI-RADS-versionen visar endast måttlig överensstämmelse både avseende tumörfynd för respektive PI-RADS-score [89] och mellan olika bedömare, både vana och mindre vana [90, 91].

Vanligaste felkällorna vid negativt utfall efter riktade biopsier är felaktig PI-RADS-bedömning eller missad tumör vid biopsitagningen [92], där inlärningskurvan hos både radiologer och urologer är en viktig faktor [93].

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)

7.6 Prostatabiopsier

Kurativt syftande behandling bör alltid baseras på histologisk diagnos. Detta gäller med få undantag även vid behandling utan kurativt syfte. Man kan i samråd med en åldrad man utan symtom avstå från att biopsera en misstänkt prostatacancer. Detta ska i så fall dokumenteras i journalen.

Prostatabiopsier utan föregående MRT bör endast tas vid:

- kontraindikation för MRT och vid
- palpatorisk stark misstanke på prostatacancer hos män som på grund av ålder, samsjuklighet eller cancerutbredning inte är aktuella för kurativt syftande behandling.

Biopsi- och uppföljningsstrategi för diagnostik som inleds med MRT visas i figur 4 och för diagnostik som inleds med systematiska biopsier i figur 6.

7.6.1 Transrektala prostatabiopsier

Vi rekommenderar följande rutiner i samband med prostatabiopsering.

- Prostatabiopsier utan föregående MRT bör endast tas vid:
  - kontraindikation för MRT, samt vid
  - palpatorisk stark misstanke på prostatacancer hos män som på grund av ålder, samsjuklighet eller cancerutbredning inte kan bli aktuella för kurativt syftande behandling.
- Vid ett benignt palpationsfynd bör två PSA-värden, tagna med några veckors intervall, bedömas före ställningstagande till prostatabiopsering.
- Det är rimligt att avstå från att biopsera mycket åldrade och sjukliga män med måttligt höga PSA-värden utan kliniska tecken till prostatacancer. 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.
- Före biopsi bör ett urinprov för nitrit-test tas om man inte har svar på en färsk urinodling.

- Antibiotikaprofylax eller -behandling bör ges:
  Ciprofloxacin 750 mg bör ges som engångsdos 1–2 timmar före eller i anslutning till biopseringen, med undantag för om någon av följande riskfaktorer föreligger:
  - positivt nitrit-test eller positiv urinodling
  - tidigare febril infektion efter prostatabiopsi
  - tidigare urinvägsinfektioner eller bakteriell prostatit
  - diabetes
  - immunsuppression
  - blåskateter
  - känt bärarskap av ciprofloxacinresistenta E. coli.
- Om patienten har diabetes eller immunsuppression och negativ urinsticka eller urinodling bör ciprofloxacin 500 mg x 2 ges i 3–5 dygn med start innan biopsin.
- Vid övriga riskfaktorer bör urinodling alltid utföras och antibiotika ges i 7–10 dagar innan biopsi enligt odlingssvar. Vid negativ odling ges ciprofloxacin 500 mg x 2 i 3–5 dagar med start innan biopsin. Det är sällan motiverat att biopseras innan man har odlingssvar och resistensbestämning.
- Vid känt bärarskap av ciprofloxacinresistenta E. coli ges trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg i engångsdos om inga andra riskfaktorer föreligger, annars 1 x 2 i 3–5 dagar.
- Vid biopsi av patienter med riskfaktorer för ciprofloxacinrelaterad senruptur eller aortaaneurysm kan engångsdos ciprofloxacin användas, men behandling bör undvikas. Vid behov av mer än en dos bör, i frånvaro av resistensbestämning, istället trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg x 2 ges under 3–5 dagar. Riskfaktorer: tidigare aortaaneurysm/dissektion hos patienten eller förstagradssläkting, tidigare senrupturer, kortisonbehandling, rökning, hjärt-kärlsjukdom, Marfans syndrom, Ehler-Dahnlos syndrom och organtransplantation.
- Tarmförberedelse med povidon-jod som tillägg till antibiotikaprofylax reducerar signifikant andelen med febril infektion efter prostatabiopsi, enligt en metaanalys av sex randomiserade studier (EAU Guidelines on urological infections 2019, https://uroweb.org/guideline/urological-infections/) [94]. Applicering kan ske exempelvis med fuktad kompress i samband med prostatapalpation [95].
- Peroralt antikoagulans bör sättas ut före biopsin. Behovet av ersättning med lågmolekylärt heparin bör 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 bör 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 bör infiltreras mellan prostata och rektum före biopsering.

7.6.2 Biopsistrategi efter föregående MRT

Det finns nu god evidens från ett stort antal studier för det initiala utfallet av prostatacancerdiagnostik som baseras på MRT och riktade biopsier [96, 97]. Däremot saknas det evidens för hur hela det diagnostiska förloppet bör planeras, med uppföljande undersökningar och biopsier, för män som inte diagnostiseras med cancer vid den första biopsin. I

vårdprogrammet måste vi, trots detta, ge rekommendationer som omfattar hela det diagnostiska förloppet. En del av överväganden kring det fortsatta förloppet har påverkat rekommendationerna om hur de initiala biopsierna bör tas, trots avsaknad av direkta studier. Dessa rekommendationer har märkts med (⊕), vilket lämnar utrymme för att individualisera handläggningen.

Övergången till diagnostik baserad på MRT och riktade biopsier kräver betydande kompetensutveckling för såväl dem som bedömer bilderna som för dem som tar biopsierna. De urologer som ägnar sig åt prostatacancerdiagnostik måste utveckla sin kompetens att bedöma MR-bilder och sin tekniska färdighet att rikta biopsier. Eftersom evidensläget är svagt för den fortsatta diagnostiken efter benigna riktade biopsier är det också viktigt att man följer upp och samlar erfarenhet av det fortsatta utfallet. Prostatacancerdiagnostiken bör därför koncentrerar till färre urologer än idag (se kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering).

Den största vinsten med att basera diagnostiken på MRT och enbart riktade biopsier är att en betydande andel av männen inte behöver genomgå biopsi (⊕⊕⊕⊕). Dessa män slipper därmed såväl obehaget att genomgå biopsi och risken för efterföljande infektiösa komplikationer, som risken att få en cancerdiagnos och eventuellt behandling trots att de inte har någon klinisk betydelsefull cancer (överdiagnostik) [96, 97]. Att undvika systematiska biopsier hos de övriga innebär också en minskning av risken för överdiagnostik (⊕⊕⊕⊕) [97]. En annan betydande vinst är att betydligt färre biopsikolvar tas, vilket sparar resurser för histopatologisk undersökning (⊕⊕⊕⊕). En del studier talar dessutom för att biopsier riktade mot cancermisstänkta områden på MRT ökar sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7, jämfört med enbart systematiska biopsier (⊕⊕⊕).

Sannolikheten att påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 hos män med PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3 och en MRT bedömd som PI-RADS 3 av en erfaren diagnostiker är tillräckligt låg (< 10 %) för att man ska kunna avstå från biopsi (⊕⊕⊕)[67-70, 98. Om man avstår från att biopsera dessa män slipper omkring en tredjedel av män med PSA 3–10 µg/l biopsi [83, 91, 98, 99]. Eftersom bedömningen av PI-RADS varierar mellan olika bedömare, bör man följa upp både utfallet av riktade biopsier mot PI-RADS 3 oc hur stor andel av de icke biopserade männen som senare diagnostiseras cancer med Gleasonsumma ≥ 7. Vi rekommenderar också att män med PI-RADS 3 och < 0,15 µg/l/cm^3 biopseras om de har malignitetsmisstänkt palpationsfynd eller riskfaktorer som snabbt ökande PSA-värde eller påtaglig hereditet för prostatacancer (se figur 4).

Evidensen är svag för i vilka situationer systematiska biopsier är motiverade. En nyligen publicerad systematisk översikt med meta-analys talar för att kompletterande systematiska biopsier oftare gör skada (leder till överdiagnostik) än nytta (påvisar en på sikt allvarlig cancer som missas av de riktade biopsierna [97]. I denna sammanställning värderades emellertid inte betydelsen av PSA-densiteten, som starkt påverkar sannolikheten för att patienten har cancer med Gleasonsumma ≥ 7. Ju högre PSA-densiteten är, desto högre är sannolikheten för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 trots att MRT rapporterats som PI-RADS 1-2 [67-70]. Den optimala gränsen för över vilken PSA-densitet det är motiverat att ta systematiska biopsier beror sannolikt på flera faktorer, bland annat patientens ålder och samsjuklighet: ju mindre angeläget det är att påvisa en liten cancer med Gleasonsumma 7, desto mindre anledning finns det att ta systematiska biopsier.

Flera studier talar för att gränsen för en stor andel av patienterna är omkring 0,15 – 0,20 µg/l/cm^3 (⊕⊕) [67-69]. Vi har för enkelhetens skull valt att rekommendera samma gräns för när systematiska biopsier bör tas vid PI-RADS 1-2 och när riktade biopsier bör kompletteras med

systematiska vid PI-RADS 3, som avgränsar prostatacancer med mycket låg risk (0,15 µg/l/cm^3). Se flödesschema i figur 4.

Motivet till att kompletterande systematiska biopsier rekommenderas vid PI-RADS 3 hos män med PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3 är att riktade biopsier mot PI-RADS 3 oftast inte påvisar cancer med Gleasonsumma ≥ 7. Hos en stor andel av dessa män bör benigna riktade biopsier följas upp med systematiska biopsier i en andra biopsiomgång. Det är därför rimligt att redan i första biopsiomgången komplettera de riktade biopsierna med systematiska (⊕).

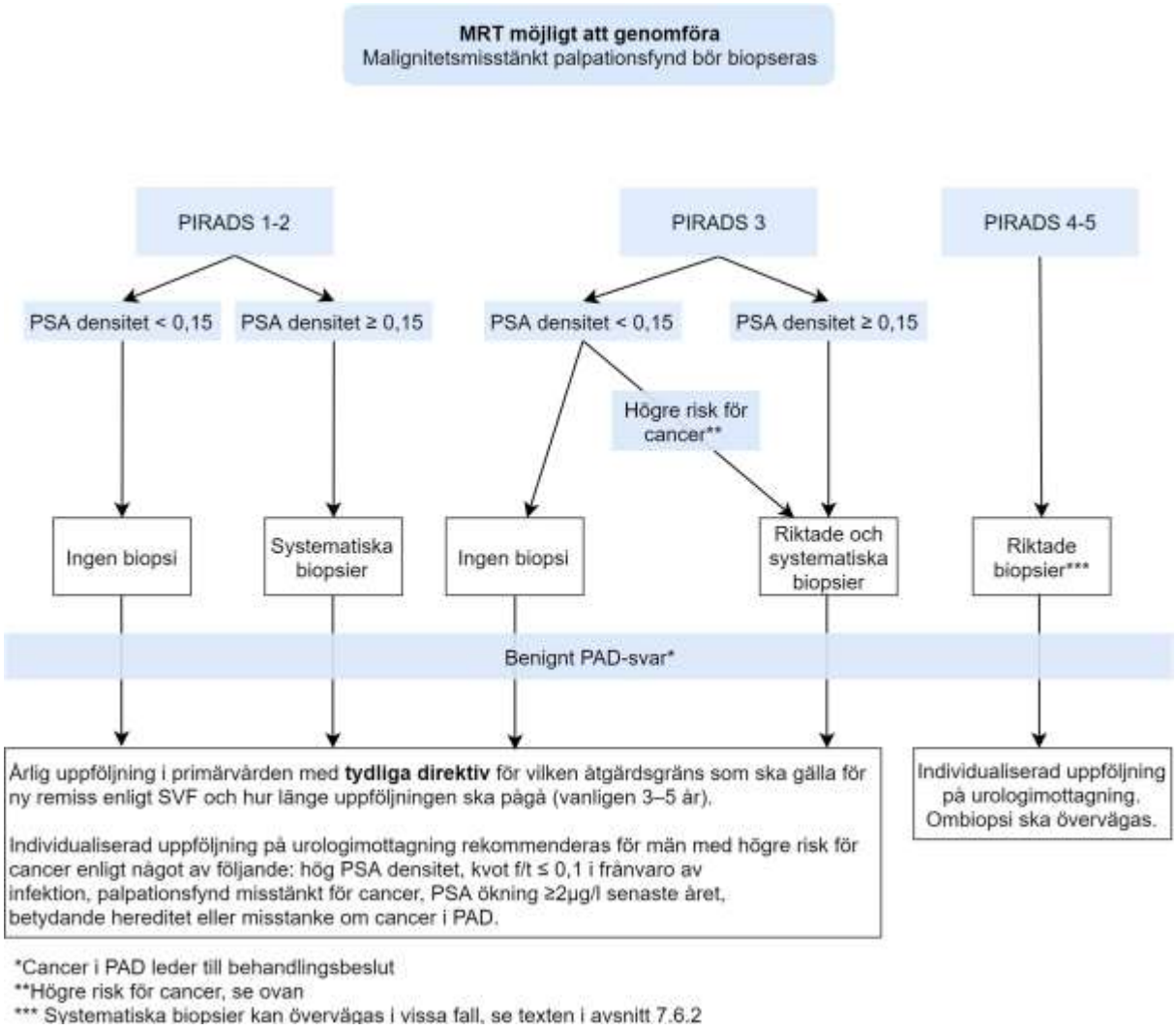
Detsamma gäller vid hög PSA-densitet i kombination med en liten PI-RADS 4, eftersom det då är osannolikt att den lilla tumören som syns på MRT orsakar det höga PSA-värdet och därmed mer sannolikt att det finns cancer med Gleasonsumma ≥ 7 någon annanstans i prostatan; benigna riktade biopsier medför därför sannolikt systematiska biopsier i en andra biopsiomgång. Det är således även i denna situation rimligt att redan i första biopsiomgången komplettera de riktade biopsierna med systematiska, om det är angeläget att påvisa en liten cancer med Gleasonsumma ≥ 7 (⊕).

Det saknas studier av värdet av att komplettera riktade med systematiska biopsier för att bättre kunna planera behandlingen av en eventuellt påvisad cancer, t.ex. graden av nervsparande vid kirurgi och fraktionering av en eventuell senare strålbehandling, men i vissa fall kan sådana överväganden tala för att kompletterande de riktade biopsierna med systematiska (⊕).

Tre till fyra biopsier bör riktas mot cancermisstänkta områden på MRT, antingen efter överlagring av MRT-bilderna i ultraljudsvyn (”TRUS/MRT-fusion”, ”fusionsbiopsi”), visuellt (”kognitiv fusion”) eller (mindre vanligt) med patienten i MRT-kameran (”in-bore”). Lokalisationen för tagna riktade biopsier bör anges enligt sektormallen i figur 5 och bilaga 4, PAD-mall mellannålsbiopsi.

Benigna riktade biopsier utesluter inte cancer med Gleasonsumma ≥ 7. I en studie påvisades cancer med Gleasonsumma ≥ 7 i mer än hälften av områden med PI-RADS 4 som tidigare biopserats med benignt utfall [100]. Vid benigna riktade biopsier bör därför en ny omgång med riktade biopsier övervägas (⊕⊕).

Figur 4 Diagnostik som inleds med MRT.



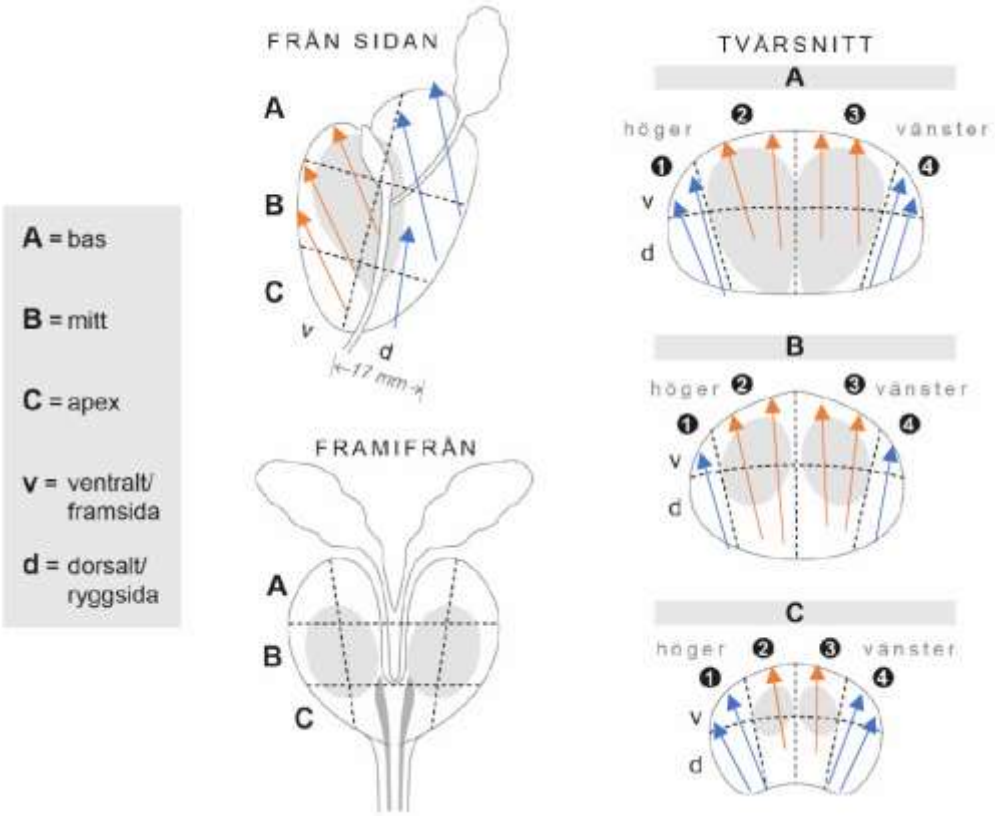
7.6.3 Systematiska transrektala biopsier

Nedanstående rekommendationer gäller huvudsakligen för handläggning av män med misstänkt prostatacancer som kan bli föremål för kurativt syftande behandling, och MRT av något skäl inte har kunnat genomföras inför ställningstagande till behov av biopsier samt i de fall kompletterande eller uppföljande systematiska biopsier är motiverade enligt figur 4 och figur 6.

Första biopsiomgången bör omfatta 10–12 biopsier från de laterala delarna av den perifera zonen från apex till basen och tas enligt de blå pilarna i mallen i figur 5. Biopsierna läggs i separata burkar med notering om vilken sektor av prostatakörteln de tagits från, se bilaga 4, PAD-mall mellannålsbiopsi. Vid misstanke om extrakapsulär cancerväxt kan biopsier tas genom prostatakapseln med ett tuschmärke vid den kapselnära änden.

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 riktade biopsier tillräckliga.

Figur 5. Mall för lokalisering av prostatabiopsier.



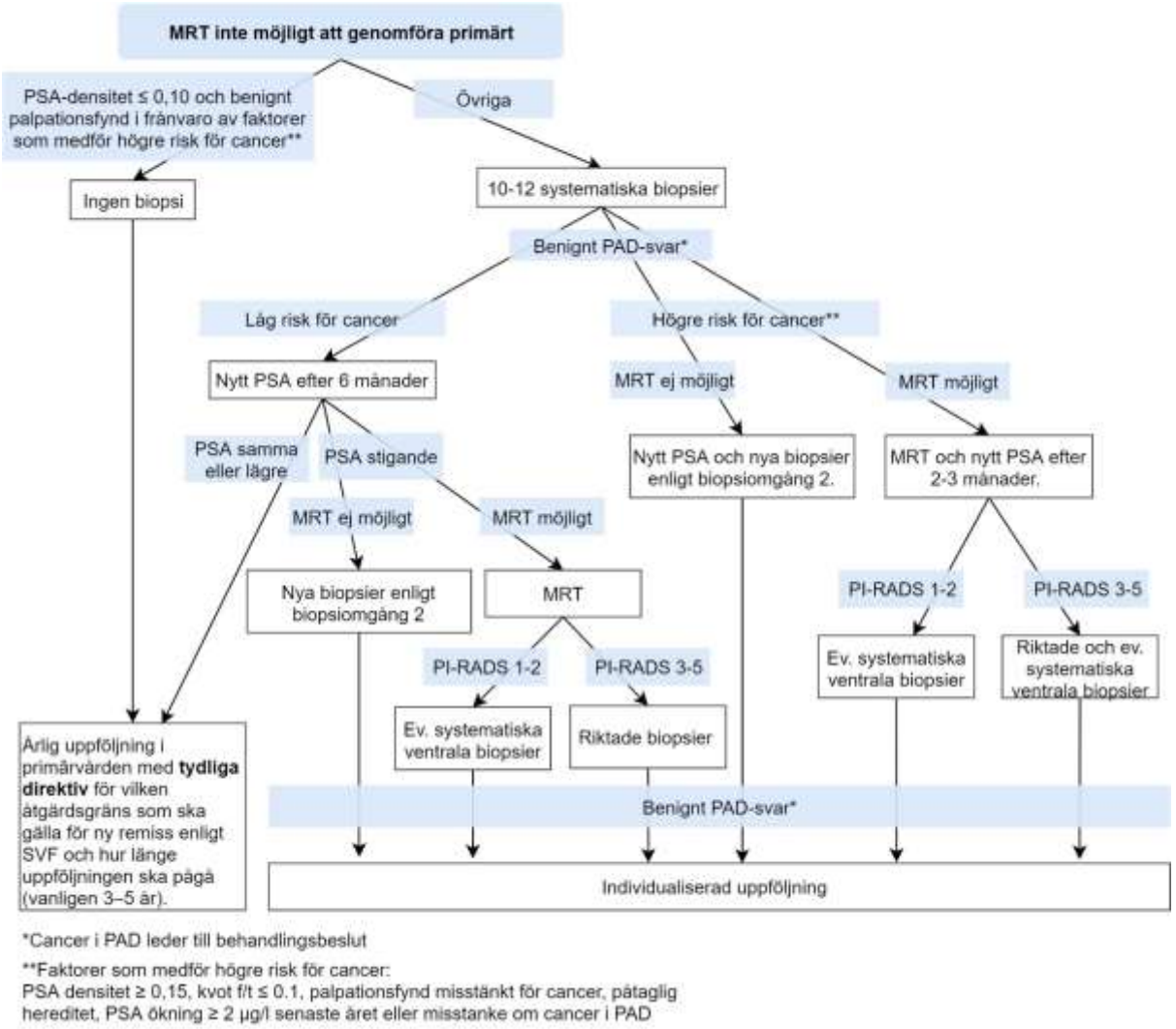
Efter en tidigare benign biopsiomgång rekommenderas (se även figur 6):

- MRT och nytt PSA-prov efter 2–3 månader (så att blödningen efter biopsin hinner resorberas) vid:
  - PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3
  - kvot f/tPSA < 0,1 i frånvaro av inflammation
  - PSA-ökning > 2 µg/l under det senaste året
  - malignitetsmisstänkt palpationsfynd
  - misstanke om cancer i PAD
  - påtaglig ärftlighet för prostatacancer.
- Om PAD från första biopsiomgången anger misstanke om cancer bör nya biopsier riktas mot detta område, med eller utan systematiska biopsier.
- Om ingen av ovanstående riskfaktorer föreligger, bör nytt PSA tas efter 6 månader. Vid lägre eller oförändrat PSA-värde kan patienten remitteras till primärvården för uppföljning enligt rekommendationerna i kapitel 17 Uppföljning. Vid högre PSA bör MRT utföras.
  - Om MRT inger tumörmisstanke (PI-RADS 4–5):
    - 3–4 riktade biopsier från samtliga misstänkta områden.
  - Om MRT inte inger tumörmisstanke (PI-RADS 1–3):
    - Vid riskfaktorer enligt ovan: systematiska biopsier enligt mallen för omgång 2 (röda pilar, Figur 5) samt riktade biopsier mot eventuell PI-RADS 3.
    - I frånvaro av riskfaktorer enligt ovan: Remiss till primärvården för uppföljning enligt rekommendationerna i kapitel 17 Uppföljning.
  - Om MRT inte kan utföras: systematiska biopsier enligt mallen för omgång 2 (röda pilar, figur 5).

- För att biopsierna enligt mallen för omgång 2 ska nå fram till den ventrala kapseln måste nålen föras in en bit i prostata innan biopsierna tas. Parallell biopsikanal (”endfire”) kan underlätta provtagningen från de apikala och ventrala delarna av stora prostatakörtlar.
- Om inte heller den andra biopsiomgången visar cancer, får uppföljningen individualiseras.

Fynd av multifokal, höggradig PIN utan samtidig cancer hos patienter med lång förväntad kvarvarande livstid bör handläggas enligt riktlinjerna för uppföljning efter benign biopsi. Om MRT inte kan utföras bör en systematisk ombiopsi utföras inom ett par år. Patienten bör följas med årliga PSA-prov tills kurativt syftande behandling inte längre skulle vara motiverad vid en eventuell cancerdiagnos [101].

Figur 6. Diagnostik som inleds med systematiska biopsier.



*Cancer i PAD leder till behandlingsbeslut

**Faktorer som medför högre risk för cancer:
PSA densitet ≥ 0,15, kvot f/t ≤ 0.1, palpationsfynd misstänkt för cancer, påtaglig hereditet, PSA ökning ≥ 2 µg/l senaste året eller misstanke om cancer i PAD

7.6.4 Transperineala biopsier

Eftersom resistenta bakterier blir allt vanligare och andelen som drabbas av en febril infektion efter transrektala biopsier ökar, tas biopsierna i många andra länder ofta transperinealt, dvs. via perineum med ultraljusproben i rektum. Andelen febrila infektioner efter transrektala biopsier är i

Sverige omkring 6 % [102], medan andelen efter transperineala biopsier har rapporterats vara under 1 % [103]. Detektionen av cancer med transperineala biopsier har rapporterats vara densamma som med transrektala biopsier [104]. Transperineala biopsier utförs ofta i narkos eller spinalanestesi [103], men de kan också utföras i lokal anestesi [105]. Denna teknik kommer troligen att bli allt vanligare om antibiotikaresistensen fortsätter att öka.

7.7 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter ska få saklig information om sjukdomen, de olika behandlingarnas effekter och biverkningar, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterskan närvara.
- Diagnosbesked bör ges i samband med ett personligt besök.
- Diagnosbesked bör inte ges en fredag eller dag före helgdag, eftersom patienten då inte kan nå sin kontaktsjuksköterska dagen efter.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet ska 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 [106, 107].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmuntra 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 en ny medicinsk bedömning.
- Förmedla kontakt med patientföreningar som kan ge andras personliga upplevelser av sjukdomen och dess olika behandlingar.
- Ge praktisk information, t.ex. om rutiner kring undersökningar och behandlingar.
- Ge information om de förändringar i patientens dagliga liv och livskvalitet som kan förekomma vid de olika behandlingarna och vilka möjligheter till rehabilitering som finns.
- 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.
- Vid krisreaktion: Hjälp 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 vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

7.8 Omvårdnad och rehabilitering vid diagnosbesked

Rekommendationer

- Alla cancerpatienter bör träffa en kontaktsjuksköterska i samband med diagnos.
- Kontaktsjuksköterskans namn bör dokumenteras i patientens journal.
- Min vårdplan bör upprättas i samband med diagnosbeskedet.
- Rehabilitering bör inledas redan i samband med diagnosbeskedet.

7.8.1 Kontaktsjuksköterska

Patienter och närstående bör erbjudas stödsamtal av kontaktsjuksköterska i samband med diagnosbeskedet. Om det finns behov av utökat stöd bör kontaktsjuksköterskan remittera till t.ex. kurator, psykolog eller sexualrådgivare/sexolog.

7.8.2 Min vårdplan

Kontaktsjuksköterskan ansvarar tillsammans med behandlande läkare för att patienten får en individuell skriftlig vårdplan och muntlig information om hur kommande utredning går till, samt hur och när svar på utredningen kommer att ges. Min vårdplan upprättas i samråd med och ska vara skriven för patienten, se avsnitt 15.2 Min vårdplan. I Min vårdplan ingår upprepad bedömning av rehabiliteringsbehovet.

7.8.3 Information om prostatacancer till patienter

Rekommendationer (klinisk praxis)

- Patienter med prostatacancer bör erbjudas skriftlig och upprepad muntlig information om sjukdomen, behandlingar, biverkningar och rehabilitering, liksom råd om egenvård.

Patientens rättigheter till information, delaktighet och ny medicinsk bedömning stärktes med patientlagen 2015 [108] och med revisionen av handboken för vårdpersonal, Din skyldighet att informera [109].

Det är 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 2016 redovisas att 75 % av patienterna tyckte att läkaren förklarat risker och fördelar med behandlingen på ett sätt som de förstod. Endast 2 % 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 patienter lever länge med sin sjukdom och kan gå från ett kurativt skede till ett palliativt. Informationen behöver därför 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).

Exempel på skriftlig information:

- Vårdprogrammets patientinformationer om egenvård (Bilaga 9), sexualitet efter en kurativt syftande behandling (Bilaga 10), tidigt upptäckt prostatacancer (Bilaga 8) och hormonell behandling (Bilaga 11).
- Cancerfondens broschyr om prostatacancer kan rekommenderas för samtliga patienter med nydiagnostiserad sjukdom, men den passar även när sjukdomen fortskrider till ett mer avancerat stadium. Under 2019 kommer broschyren i två delar: en för begränsad och en för spridd sjukdom.
- Cancerfondens broschyrer om strålbehandling, PSA-prov, sex och cancer samt ett antal skrifter med annan information för cancerpatienter och deras närstående.
- På sjukvårdsupplysningen 1177.se finns information om vanliga reaktioner och frågor som kan uppstå efter ett cancerbesked samt information om sjukdomen och behandlingar.
- Den ofrivillige resenären är en bok som kan ge vägledning och stöd. Boken kan beställas via Cancerresan.se eller Natverketmotcancer.se
- Sex, samliv och prostatacancer. Boken omfattar allt från medicinska fakta och en bred beskrivning av olika aspekter på sexualitet, till praktiska råd för sexuell rehabilitering. Boken kan beställas via Prostatacancerförbundet eller de lokala prostatacancerföreningarna.
- Internetadresser till information om prostatacancer.
  - www.1177.se (Sveriges regioner)
  - www.cancerfonden.se (Cancerfonden, flera länkar av intresse)
  - www.prostatacancerforbundet.se (riksorganisationen för patientföreningarna, se avsnitt 7.9 Patientföreningar).

7.8.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patient och närstående bör alla överlämningar vara ”aktiva”. Det innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt eller skriftligt, med nästa instans. Muntlig information bör alltid kompletteras med skriftlig. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten, se avsnitt 15.3 Aktiva överlämningar. Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

7.8.5 Krisreaktioner

Att få ett cancerbesked, oavsett hur det kommer att gå, innebär att tillvaron förändras både för den som är sjuk och för de närstående. Den första reaktionen är ofta att överleva sjukdomen och att biverkningarna är priset man får betala, men efter en botande behandling finns rädslan för återfall kvar i många år [110]. Normala krisreaktioner bör kunna handläggas av den behandlande läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Vid en mer komplicerad krisreaktion, till exempel med svår eller långvarig ångest, bör 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. Krisreaktioner kan uppstå vid varje negativ förändring av sjukdomen.

Stöd från andra män som har genomgått prostatacancerbehandling kan också mildra krisreaktionerna, men man bör vara medveten om att många patienter kan ha svårt att ta första kontakten med patientföreningen. En studie har visat att även om alla män fick information om patientföreningen så tog de inte ändå inte kontakt med föreningen. Därför bör sjukvården förmedla kontakt med stödpersoner direkt [110]. 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 Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

7.8.6 Kurator

Varje mottagning eller avdelning som vårdar patienter med prostatacancer bör även ha en kurator i teamet. Alla patienter som får besked om cancer bör få skriftlig information om hur de kan kontakta kuratorn. Kuratorn erbjuder stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal, och ger information om och samordnar samhälleliga insatser. Vid problem av ekonomisk, juridisk eller social natur bör enheten kunna hänvisa till en kurator. Kuratorn arbetar även med stöd till närstående.

7.9 Patientföreningar

Rekommendationer (klinisk praxis)

- Patienter med prostatacancer bör 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 27 patientföreningar för prostatacancer i Sverige och en paraplyorganisation: Prostatacancerförbundet. Information om förbundet och de olika föreningarnas kontaktpersoner finns på 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 diagnosskedet 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.

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 Histopatologi

Rekommendationer (klinisk praxis)

- Histopatologisk bedömning av obehandlad primärtumör bör göras enligt Gleasonsystemet, ISUP 2014.
- Gleasonsystemet bör inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling.
- Preparat bör hanteras och utlåtanden utformas enligt rekommendationerna från KVAST (se bilaga 5, Patologi).
- Beskrivningen av den histopatologiska klassificeringen av prostatacancer baseras på de inledande avsnitten i ett dokument av Kvalitets- och standardiseringskommittén för urologisk patologi (URO-KVAST). Resterande delar av URO-KVAST:s dokument med rutiner för provtagning och analyser se bilaga 5, Patologi.

8.1.1 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 % av vävnaden och är utgångspunkt för flertalet cancrar.
- Transitionszonen (TZ) utgör 5–10 % av vävnaden i icke-förstorad prostata och är den vanligaste utgångspunkten för en godartad prostataförstoring. Maligna tumörer förekommer dock också.
- Centrala zonen (CZ) utgör omkring 25 % 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 % 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.

8.1.2 Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier

Rapportering av cancer bör ske med angivande av tumörutbredning och tumörgrad i varje separat insänd biopsifraktion [111] enligt sektorsystemet i Figur 5. Svaret bör innehålla uppgifter om antalet biopsier med cancer (positiva biopsifraktioner) och den linjära tumörutbredningen i mm eller procent av biopsilängd [111]. Det vanligaste utbredningsmåttet i Europa är att ange mm cancer och detta är rekommendationen i Sverige. Fördelen med mm cancer jämfört med den 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 tumöromräde i ett kort biopsifragment kommer att överskatta den totala tumörvolymen.

Antal biopsier med cancer (positiva biopsifraktioner) och den sammanlagda tumörutbredningen i mm bör anges i diagnosraden. I förekommande fall bör extraprostatisk växt (infiltration i fett), vesikelinvasion och lymfovaskulär invasion i biopsier anges.

8.1.3 Rapportering av cancer i prostatektomipreparat

Tumörutbredningen i prostata bör beskrivas så att zonal lokalisation och lateralitet av de dominerande tumörhärdarna anges. Storleksmått på största tumörfokuset bör 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 bör rapporteras med angivande av lokalisation. [112]. Utbredningen av positiv resektionsrand bör rapporteras i mm. Förekomst av mikroskopisk blåshalsinvasion och invasion av vesicula seminalis bör rapporteras.

8.1.4 Immunhistokemi

När prostatabiopsier visar svårvärderad körtelatypi 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 [113].

8.1.5 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 höggradig PIN. Det är bara fynd av höggradig PIN som ska nämnas i PAD-utlåtandet. Med modern

prostatacancerdiagnostik påverkar fynd av höggradig PIN sällan den kliniska handläggningen [101]; se avsnitt 7.6.3 Systematiska transrektala biopsier.

8.1.6 Gleasongradering

Gleasonsystemet konstruerades 1966 och är nu i hela världen den helt dominerande metoden för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer. Enligt ENUP-enkäten 2007 (The European Network of Uropathology) använder 99,5 % av alla europeiska uropatologer Gleasongradering [114]. Denna gradering identifierar olika grundmönster (Gleasongrader, GG) som framgår av bilderna nedan. Gleasonsystemet bör inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling.

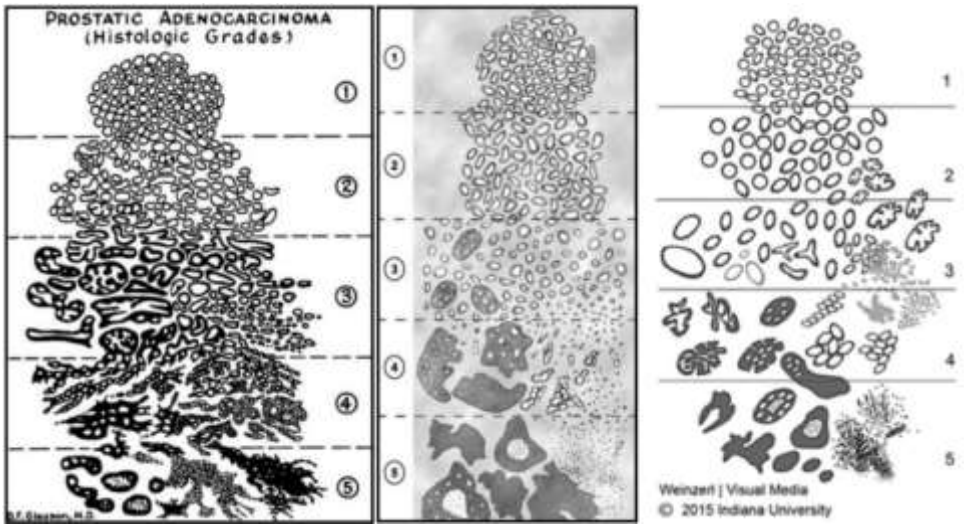
I den ursprungliga klassifikationen adderades de två mest utbredda mönstren till en Gleasonsumma (GS, Gleason score), exempelvis 3 + 4 = 7. Sedan 2005 ska Gleasonsumman i mellannålsbiopsier bildas av den mest utbredda och den högsta återstående graden. Den högsta Gleasongraden ska således alltid ingå 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 [115]. 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 välavgränsad den är.

Vid en expertkonferens organiserad av ISUP i Chicago 2014 gjordes ytterligare modifieringar av Gleasongraderingen [116]. 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 ska inte graderas alls. Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompletta 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 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. Inkluderandet av ett eventuellt tredje mönster av högre 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 [117]. 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.

8.1.6.1 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 % 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

8.1.6.2 Radikal prostatektomi

Gleasonsumma = den mest utbredda graden (primära) + den 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.

8.1.6.3 Några kännetecken för de olika Gleasongraderna

Grad 1:
I den 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 välavgränsad men alltjämt 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

8.1.7 ISUP-gradering

Ett flertal försök har gjorts att stratifiera Gleasonsummorna i prognostiskt relevanta grupper. Vid ISUP-konferensen 2014 beslutades att rekommendera följande gruppering, de s.k. ISUP-graderna [116]. Denna gradering har i valideringsstudier visat sig prediktera prognos efter prostatektomi [118], strålbehandling [119] och aktiv monitorering [120]. ISUP-graderingen innehåller inte ny information jämfört med Gleasongraderingen. Den kan dock ha ett visst informationsvärde vid kontakten med patienter, 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 den morfologiska tolkningen som gjordes vid ISUP-konferensen 2014.

Rekommendationen är att under överskådlig tid rapportera både Gleasonsumman och ISUP-graden [116].

ISUP-grad	Gleasonsumma
1	≤ 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.

8.1.8 Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier

Det har föreslagits att den procentuella andelen av tumören som är Gleasongrad 4 ska rapporteras för både mellannålsbiopsier och prostatektomipreparat med cancer ISUP-grad 2–3 (Gleasonsumma 7) [116, 121]. Syftet är att bättre kunna stratifiera handläggningen av den heterogena gruppen av tumörer med Gleasonsumman 7. Exempelvis kan fall med låg procent av grad 4 möjligen bli föremål för aktiv monitorering.

Det är oklart hur fördelningen av olika Gleasonmönster 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 procent av grad 4.

8.1.9 Sällsynta former av prostatacancer

Mer än 99 % av alla maligna tumörer i prostatakörteln utgörs av adenokarcinom, men andra former förekommer [122]. Handläggningen av sällsynta varianter av prostatacancer bör diskuteras på MDK.

8.1.9.1 Neuroendokrin differentiering

Neuroendokrin differentiering kan ibland diagnostiseras med immunhistokemi i lågt differentierade primärtumörer eller metastaser [122, 123], 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 [124, 125]. En utredning för neuroendokrin differentiering bör övervägas vid progress av prostatacancer med Gleasonsumma 9–10 [124, 125]. Cytostatikabehandling med platinapreparat (karboplatin/cisplatin) och alkaloid (etoposid) kan övervägas [126].

8.1.9.2 Småcellig prostatacancer

Småcellig prostatacancer utan neuroendokrin differentiering är mycket sällsynt [127, 128] och utgör prostatacancer som morfologiskt är småcellig men de neuroendokrina markörerna är negativa. Den producerar inte PSA och påverkas inte av hormonell behandling [128]. Oftast diagnostiseras den i metastaserat skede. Prognosen är mycket dålig [129]. Man kan överväga att behandla med regimer för småcellig lungcancer [129] (⊕).

8.1.9.3 Sarkom

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

8.2 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, förutom vid mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 (se avsnitt 8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan spridning) och vid anmärkningsvärt lågt PSA-värde i förhållande till lokal cancerutbredning (⊕⊕⊕).
- Högriskcancer och mellanriskcancer med mycket utbredd Gleasongrad 4 (se avsnitt 8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan spridning) 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.
- 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 8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan spridning). Enbart utrymning av fossa obturatoria bör inte utföras.
- Om kurativt syftande behandling inte är aktuell bör en skelettskintigrafi utföras vid hög risk för skelettmetastaser om resultatet påverkar behandlingen (klinisk praxis).
- Lymfkörtelutrymning bör inte utföras inför strålbehandling, i samband med radikal prostatektomi för lågriskcancer eller begränsad mellanriskcancer.
- Behandlingsstrategin vid högriskcancer bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.

8.2.1 TNM-klassifikation 8:e upplagan enligt UICC 2017

T-stadium, kliniskt	
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	Skelettmetastasering är påvisad
M1c	Metastasering till andra organ är påvisad

8.2.2 Lokalt stadium (T)

Lokalt stadium (T) bedöms med rektalpalpation och transrektalt ultraljud. MRT kan övervägas vid högriskcancer inför kurativt syftande behandling, men har bara måttligt värde för att bedöma om begränsad extraprostatisk extension av cancern föreligger eller inte [86].

8.2.3 Regionala lymfkörtlar (N)

DT och *MRT* är likvärdiga för utredning av regionala lymfkörtlar [130, 131]. Diffusionsviktad MRT (DWI) kan öka sensitiviteten [132, 133]. *PET-DT* med kolin eller acetat har högre sensitivitet och specificitet än DT och MRT [134]. PSMA-PET-DT har ännu högre sensitivitet och specificitet, men det saknas ännu evidens för hur resultatet av undersökningen ska påverka

handläggningen [135]. PSMA-PET-DT rekommenderas därför endast i kliniska studier. DT bör i samband med PET utföras med samma protokoll som en fullt diagnostisk undersökning med intravenös kontrast (om inte diagnostisk DT utförts inom de senaste veckorna).

Kirurgisk lymfkörtelutrymning av enbart fossa obturatoria har låg sensitivitet. Om en lymfkörtelutrymning utförs bör den därför även omfatta vävnad kring vasa iliaka interna och externa upp till uretärens passage över arteria iliaka communis. För att minska komplikationsrisken bör utrymningen utföras av en van operatör (⊕⊕), helst laparoskopiskt (⊕⊕⊕). Preparatet bör skickas fraktionerat till PAD, eftersom metastaslokalisationen 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 [133] 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.

8.2.4 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. SPECT-DT minskar den diagnostiska osäkerheten hos en stor andel av patienterna och bör utföras i direkt anslutning till skelettskintigrammet vid oklara isotopupptag [136]. Vid oklart skintigrafifynd bör MRT (klinisk praxis) eller PET-DT utföras, om det är angeläget att påvisa eller utesluta metastasering.

Magnetresonanstomografi (MRT) är ett alternativ till skelettskintigram för att utreda skelettmetastasering. Sensitiviteten för MRT är högre än för skelettskintigrafi, DT och kolin-PET-DT [130, 137, 138]. MRT av enbart kotpelare, bäcken och lårben ger tillfredsställande sensitivitet [130, 139]. Det finns protokoll för att utreda T, N och M samtidigt med MRT [139]. MRT är värdefull vid utredning av skelettsmärta och neurologiska symtom.

Datortomografi (DT) har otillräckligt vetenskapligt underlag för att som enda undersökningsmetod utreda skelettmetastasering [140]. 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 lymfkörtelmetastasering (klinisk praxis).

Positronemissionstomografi (PET-DT) med fluorid är den känsligaste metoden för att påvisa skelettmetastasering [141, 142], men även PET-DT med kolin är känsligare än skintigrafi [137]. PET-DT är ett alternativ till MRT för att bedöma skelettet inför en kurativt syftande behandling vid oklart fynd på skintigrafi.

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.

8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan spridning

Obehandlad prostatacancer utan fjärrmetastaser delas in i olika riskgrupper beroende på T- och N-kategori, Gleasonsumma och PSA-värde, se avsnitt 10.1.1 Bedömning av prognos och återfallsrisk, riskgrupper.

Indelningen i dessa riskgrupper ligger till grund för behandlingsrekommendationerna i kapitel 0 Primär behandling samt avsnitt 10.4 Primär hormonell behandling och 12.1 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0).

Riskgruppsindelning baserad på systematiska biopsier	
Mycket låg risk*	T1c, ≤ 8 mm cancer totalt i ≤ 4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3
Övrig lågrisk	T1–T2a, Gleasonsumma ≤ 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
Mellanrisk	T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19,9 µg/l
Högrisk	T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10** eller utbredd växt av Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsikolvar**, och/eller PSA ≥ 20 µg/l

*Definitionen baseras på en svensk registerstudie [143].

**En liten tumör med Gleasonsumma 4 + 3 i enbart riktade biopsier bör inte betraktas som högriskcancer.

Prostatacancer med Gleasongrad 3 har sannolikt inte biologisk potential att metastasera [144]. Fynd av enbart Gleasongrad 3 i biopsier är därför inte i sig en indikation för behandling [145]. Däremot är utbredningen av Gleasongrad 3 en riskfaktor för samtidig, icke-detekterad cancer med Gleasongrad 4. Detta innebär att det kan vara rimligt att rekommendera behandling vid utbredd cancer med Gleasongrad 3 hos män med mycket lång förväntad kvarvarande livstid [146].

Utbredningen av Gleasongrad 4 i biopsierna har stor betydelse för prognosen [147, 148]. 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. Vårdprogramgruppens bedömning är att utbredd cancer med Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsikolvar bör handläggas som högriskcancer.

Riskgruppsindelningen ovan och dess prognostiska betydelse baseras på systematiska biopsier. Resultatet av enbart riktade biopsier torde ha en något annorlunda prognostisk betydelse. Den sammanlagda längden cancer i biopsier som riktas mot samma område har rimligen mindre prognostisk betydelse än den maximala utbredningen av cancer i en enskild biopsikolv. Om endast riktade biopsier tas blir Gleasonsumman i vissa fall högre, än vad den globala Gleasonsumman hade blivit om systematiska biopsier hade tagits. (Riktade biopsier detekterar inte lika ofta cancer med Gleasonmönster 3, dvs. Gleasonsumman blir oftare 4 + 3 och 4 + 4 än efter systematiska biopsier). En liten tumör med Gleasonsumma 4 + 3 i enbart riktade biopsier bör därför inte betraktas som högriskcancer, kanske inte heller en liten tumör med Gleasonsumma 4 + 4.

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens (MDK)

Multidisciplinära konferenser (MDK) ökar sannolikheten för att patienterna ska få bästa möjliga behandling. MDK är också viktig för utbildning och för att identifiera patienter som kan inkluderas i kliniska studier [149, 150]. Mall för anmälan till MDK finns som bilaga.

MDK är endast rådgivande. Behandlingsbeslutet fattas alltid av en läkare i samråd med patienten. I mötet med patienten kan den medicinska bakgrunden nyanseras och patientens preferenser vägas in på ett sätt som inte är möjligt vid MDK. Om behandlingsbeslutet avviker från MDK:s rekommendation bör motiven dokumenteras i journalen.

Eftersom rekommendationen från MDK ofta väger mycket tungt i behandlingsdiskussionen med patienten är det viktigt att all relevant information finns tillgänglig vid MDK. Rekommendationer som grundas på otillräcklig eller felaktig information kan medföra att patienten får fel behandling.

MDK kan inför behandlingsbeslut 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 nödvändig.

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

- vid högriskcancer utan metastaser och primärt fjärrmetastaserad prostatacancer hos män med förväntad kvarvarande livstid över 5 år utan cancern
- efter radikal prostatektomi för att ta ställning till adjuvant behandling vid utbredd cancer i resektionsytor, lymfkörtelmetastaser eller PSA nadir ≥ 0,1 µg/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 prostatacancern
- om patienten själv önskar att handläggningen diskuteras vid en MDK.

Följande personalkategorier bör medverka vid MDK:

- urolog som utför radikal prostatektomi
- onkolog med inriktning mot urologiska cancersjukdomar
- kontaktsjuksköterska
- koordinator
- radiolog

- urologiskt inriktad patolog
- övriga specialister och personalkategorier vid behov.

Allmänna rutiner vid MDK:

- Patientansvarig läkare och/eller sjuksköterska presenterar en specifik frågeställning, samsjuklighet, sjukhistoria, status, relevanta laboratorievärden och patientens synpunkter.
- Patologipreparat och bilddiagnostik demonstreras.
- 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.

KAPITEL 10

Primär behandling av prostatacancer utan spridning

10.1 Val av behandling

10.1.1 Bedömning av prognos, riskgrupper

Prognosen vid prostatacancer är beroende av cancerns 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	
Mycket låg risk	T1c, ≤ 8 mm cancer totalt i ≤ 4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3
Övrig lågrisk	T1–T2a, Gleasonsumma ≤ 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
Mellanrisk	T2b och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19,9 µg/l
Högrisk	T2c–T3 och/eller Gleasonsumma 8–10 eller utbredd växt av Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av samtliga systematiska biopsikolvar, och/eller PSA ≥ 20 µg/l

Utan kurativt syftande behandling är risken att dö i prostatacancer inom 10–15 år efter diagnos under 10 % vid lågriskcancer och 20 % vid mellanriskcancer [12]. Högriskcancer medför betydligt högre risk för död i prostatacancer, 20–30 % inom 5 år [12]. 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). Även sannolikheten för extraprostatisk cancerväxt och lymfkörtelmetastasering kan värderas med nomogram. Uppgifterna kan användas som stöd i behandlingsbeslut och i diskussion med patienten.

10.1.2 Betydelse av förväntad överlevnad

När man ska avgöra om kurativt syftande behandling ska ges eller inte måste man ta hänsyn till patientens förväntade kvarvarande livstid utan prostatacancern. Den genomsnittliga kvarvarande livstiden för svenska män i olika åldrar går att få från Statistiska centralbyrån (www.scb.se/). Exempelvis lever 75-åriga män i genomsnitt ytterligare 11 år. Den förväntade kvarvarande livstiden hos en enskild individ är däremot svår att uppskatta. Den 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.

10.1.3 Specialistbedömning, ny medicinsk bedömning (second opinion)

Rekommendationer

- Män med prostatacancer som kan vara aktuella för kirurgi eller strålbehandling bör träffa både en uro-onkolog och en urolog som utför radikal prostatektomi, gärna samtidigt (⊕).
- Män med prostatacancer ska informeras om att de har rätt till en ny medicinsk bedömning (second opinion) inom eller utom det egna landstinget (patientlagen 2015). Om de önskar en sådan bör behandlande läkare skriva en remiss och bifoga kopior av relevanta journalhandlingar, PAD-utlåtande, blodprovssvar och bilddiagnostik (klinisk praxis).

10.1.4 Behandlingsvalet

Patientens inflytande
Patientens önskemål ska väga tungt vid valet av behandling. Han ska informeras om de tänkbara fördelarna och nackdelarna med de olika behandlingarna, inklusive riskerna för biverkningar. Han bör få patientinformation om tidig upptäckt prostatacancer (bilaga) och ska 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):

- *Nedre urinvägar:* IPSS och resturinmätning för alla patienter.
- *Tarm*: Funktion och tidigare anorektala sjukdomar.
- *Sexuell funktion*: Erektionsförmåga och dess betydelse för patienten.

Behandlingsalternativ vid prostatacancer med mycket låg risk

- *Aktiv monitorering* bör rekommenderas om inte MRT, ombiopsi eller andra faktorer talar för allvarligare cancer och om kurativt syftande behandling skulle kunna bli aktuell senare.
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid förväntad livstid mindre än 10 år (⊕⊕⊕).
- *Strålbehandling och radikal prostatektomi* är endast i undantagsfall alternativ till aktiv monitorering.
- Hormonell behandling bör inte användas.
- *Aktuella studier:* SPCG-17, www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/

Behandlingsalternativ vid övrig lågriskcancer

- *Aktiv monitorering*: Patienter med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid bör i första hand rekommenderas aktiv monitorering och inte omedelbar kurativt syftande behandling.
- *Strålbehandling* (extern strålbehandling eller lågdosrat brakyterapi och radikal prostatektomi) bedöms likvärdiga.

- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid förväntad livstid mindre än 10–15 år (⊕⊕⊕).
- Hormonell behandling bör inte användas.
- *Aktuella studier*: SPCG-17, www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/

Behandlingsalternativ vid mellanriskcancer

- *Strålbehandling eller radikal prostatektomi* rekommenderas vid mer än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid mindre än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- *Aktiv monitorering* rekommenderas endast om man initialt är osäker på om kurativt syftande behandling är motiverad eller inte, t.ex. vid förväntad kvarvarande livstid 10–15 år.
- Primär hormonell behandling bör inte användas.
- *Aktuella studier*: SPCG-17, www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/

Behandlingsalternativ vid högriskcancer

- *MDK*: Patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 5 år kan vara aktuella för kurativt syftande behandling och bör diskuteras på en multidisciplinär konferens eller bedömas på en multidisciplinär mottagning.
- *Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling eller inklusion i SPCG-15 rekommenderas vid T3 (⊕⊕⊕). Vid T1–2 bedöms *radikal prostatektomi* och strålbehandling likvärdiga på gruppnivå (⊕⊕), så individuella faktorer får styra behandlingsvalet.
- *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 cancern.
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid progress rekommenderas för symtomfria patienter med mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid.
- *Aktiv monitorering* rekommenderas inte.
- Aktuella studier: SPCG-15, www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/

10.1.5 Operation eller strålbehandling?

Såväl extern strålbehandling som radikal prostatektomi har i randomiserade studier visats ge förlängd överlevnad jämfört med exspektans och hormonell behandling för män med prostatacancer diagnostiserad före PSA-testning blev vanlig i den manliga befolkningen [10, 151]. Den enda randomiserade studie som direkt jämför strålbehandling (extern) med radikal prostatektomi visade efter 10 års uppföljning ingen skillnad i prostatacancerspecifik dödlighet [152].

Det finns observationsstudier som visar lägre risk för metastaser och död i prostatacancer efter operation än efter strålbehandling [11, 153, 154], men skillnaden i behandlingseffekt förklaras sannolikt av att de patienter som fick strålbehandling från början hade sämre prognos [155]. Samsjukligheten påverkar endast total dödlighet och inte prostatacancerdödlighet [156]. I en retrospektiv studie av män med icke-metastaserad prostatacancer med Gleasonsumma 9–10,

jämfördes radikal prostatektomi (eventuellt följd av lokal strålbehandling och/eller hormonbehandling), extern strålbehandling kombinerad med hormonbehandling, och extern strålbehandling kombinerad med högdosrat brakyterapi och hormonbehandling. Dödligheten i prostatacancer var signifikant lägre efter den senare kombinationsbehandlingen än efter de både andra behandlingsmodaliteterna [157]. Eftersom ingen av de ovan nämnda studierna var randomiserade, kan de inte ligga till grund för rekommendationer.

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. Dessutom kan behovet av postoperativ strålbehandling i vissa fall vara en nackdel i förhållande till primär strålbehandling. Argumentet bör därför inte användas av sjukvårdspersonal i diskussioner om behandlingsval.

En nordisk randomiserad studie (SPCG-15) 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 (relativ kontraindikation).
- Betydande infravesikal obstruktion (svår att behandla efter strålning).
- Proximal uretrastriktur (även om den är åtgärdad).
- Uttalad neuromuskulär funktionsstörning i de nedre urinvägarna eller uttalade trängningsbesvär av andra orsaker (stor risk för biverkningar som är svårare att behandla efter strålbehandling).
- Mycket stor prostatavolym (> 70–90 cm^3) orsakad av godartad prostataförstoring (risk för obstruktion, stor strålvolym). Neoadjuvant hormonbehandling brukar minska prostatavolymen med omkring 30 %.
- Låg ålder. Vid strålbehandling finns på lång sikt en liten men med tiden ökande risk för sekundär malignitet [158]. 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.
- Betydande inslag av Gleasonmönster 5 talar för kombinationsstrålbehandling (högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling i kombination med hormonbehandling).
- Anestesirisk (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 anestesiologiskt ökad risk med laparoskopi.

10.2 Metoder

10.2.1 Aktiv monitorering

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, och dem som randomiserats till observation [159].

Information till patienten. Aktiv monitorering är nu en etablerad metod för män med lågrisk prostatacancer [160, 161]. Eftersom fynd av prostatacancer med mycket låg risk inte bör 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 bör 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 försäkrar sig om att patienten inte dessutom har en allvarlig prostatacancer.

MRT med efterföljande riktade biopsier mot tumörmisstänkta områden (PI-RADS ≥ 3) bör utföras inför definitivt beslut om aktiv monitorering istället för en kompletterande biopsiomgång (inklusive ventrala biopsier). Om MRT inte påvisar några tumörmisstänkta områden (PI-RADS ≥ 3) och patienten har en PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3 [162], bör dock rebiopsering med systematiska ventrala biopsier trots allt utföras [70]. För mer information kring MRT vid aktiv monitorering, se avsnitt 7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT).

Om MRT inte utförs bör ytterligare minst 10–12 ventrala biopsier tas 2–6 månader efter den diagnostiska biopsiomgången [163].

Omgranskning av PAD kan också övervägas, särskilt vid utbredd cancer. Cancer med kribriforma mönster (klassificeras som Gleasonmönster 4) och områden med intraduktal cancer är förenade med hög risk för metastasering [1, 2], vilket innebär att aktiv monitorering är olämpligt.

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

- PSA-densitet > 0,2 µg/l/cm^3 [65, 70].
- Kvot f/tPSA < 0,1 i frånvaro av infektionsanamnes och inflammation [164].
- Ventral cancer vid kontraindikation för MRT (svår att följa med biopsier).
- Känd mutation i BRCA2 (cancern är genetiskt instabil och utvecklar tidigt metastatisk potential) [50, 165].

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

Uppföljning (⊕⊕): Ansvarig för uppföljningen bör vara en urolog. Vi rekommenderar PSA-prov var 4:e månad första året, därefter halvårsvis, och palpation minst årligen. Ställningstagande till ombiopsi med minst 10 kolvar bör göras vartannat till vart 3:e år så länge kurativt syftande behandling är aktuell. Om MRT utförts och inte visar någon misstänkt tumör, PSA-densiteten är < 0,15 µg/l/cm^3 och PSA-värdet inte har ökat med mer än 1 µg/l (< 0,5 µg/l vid behandling med 5-alfareduktashämmare) under de senaste 2 åren, kan man avstå från systematisk ombiopsi

[69, 166, 167]. Det är mycket viktigt att protokollet för aktiv monitorering följs. En nyligen publicerad studie visade 5 gånger högre risk för metastaser för patienter som inte följdes upp enligt den ursprungliga planen [168].

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, 169]. Vid samtidig benign 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 hos patienter med omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid. För patienter med förväntad livstid över 10 år rekommenderas kurativt syftande behandling vid:

- Biopsifynd:
  - Fynd av Gleasongrad 5.
  - Mer än några få millimeter Gleasongrad 4.
  - För friska män under 60 års ålder med mycket utbredd Gleasongrad 3, eftersom sannolikheten är stor för icke-detekterad Gleasongrad 4 [143].
- PSA-utveckling:
  - Ökning av PSA-värdet under en 2-årsperiod med > 2 µg/l (> 1 µg/l med 5-alfareduktashämmare) [170] bör föranleda behandling för män vars tidigare biopsifynd legat på gränsen till en behandlingsrekommendation. För övriga män bör sådan PSA-ökning föranleda förnyade systematiska biopsier, omfattande även de ventrala delarna av prostatakörteln, eller MRT med riktade biopsier.
  - Ett enstaka ökat PSA-värde bör *inte* föranleda behandling, utan följas upp med ett nytt PSA-prov inom någon månad.
- Patientens önskemål. Vid prostatacancer med mycket låg risk utan indirekta tecken på mer allvarlig cancer bör mannen dock i första hand få upprepad information om att den påvisade cancern inte är farlig.

För patienter med förväntad kvarvarande livslängd över 10 år och tillväxt av en definierad biopsiverifierad cancertumör med ultraljud/MRT rekommenderas i första hand rebiopsering.

Att avsluta aktiv monitorering: När patienten inte längre är aktuell för kurativt syftande behandling vid eventuell progress ska detta göras klart för honom. Därefter bör han följas upp med exspektans utan kurativ intention.

10.2.2 Exspektans

Exspektans (engelska: ”watchful waiting”) definieras som uppföljning av obehandlad prostatacancer hos en man när kurativt syftande behandling inte bedöms vara aktuell vid senare progress. Orsaken till att man väljer exspektans istället för aktiv monitorering är vanligen att mannens ålder eller samsjuklighet gör det mycket osannolikt att cancern ska utvecklas till en livshotande sjukdom innan mannen dör av någon annan orsak, men en del män väljer exspektans för att slippa biverkningar av en behandling som kanske inte förlänger deras liv.

För något årtionde sedan innebar exspektans ofta att man avvaktade med behandling tills cancern orsakade symtom (”symtomstyrd behandling”), men numera finns det god evidens för att tidigt insatt hormonell behandling ger längre överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom och vid PSA-

värden över 30-50 µg/l, redan på några års sikt [171-173]. Det finns nu även evidens för att lokal strålbehandling förlänger livet för män med lokalt avancerad och spridd sjukdom, på bara några års sikt [151, 174-176]. En svensk observationsstudie har visat att dödligheten i prostatacancer är betydande så sent som 15-20 år efter påbörjad exspektans [177]. Samtliga dessa studier talar för att man bör ha en mer aktiv uppföljning av män i exspektans än tidigare, så att man kan upptäcka en lokal progress (som ofta är förenad med högre Gleasongrad) och då åtminstone överväga att påbörja hormonell behandling, eventuellt i kombination med lokal strålbehandling.

Uppföljning (⊕⊕): Ansvarig för uppföljningen bör vara en urolog eller onkolog, men kontrollerna kan i många fall utföras av en sjuksköterska vid urologisk eller onkologisk enhet. I vissa fall kan uppföljning i primärvården vara lämpligare, t ex vid svår samsjuklighet eller av geografiska skäl. Målet med uppföljningen är att upptäcka lokal progress och metastasering innan sjukdomen ger symtom. Vi rekommenderar PSA-prov halvårsvis och palpation årligen för de flesta patienter, men det är rimligt att avstå från palpation för symtomfria patienter med en icke palpabel lågriskcancer och stabilt PSA-värde, samt för symtomfria patienter med mycket kort förväntad kvarvarande livstid (< 5 år). Även dessa män bör få åtminstone en telefonkontakt med en läkare eller en sjuksköterska med 6-12 månaders intervall.

10.2.3 Radikal prostatektomi

Rekommendationer

- *Trombosprofylax* (⊕⊕⊕): Vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer är risken för tromboembolism så liten att trombosprofylax inte rekommenderas [178]. Vid tidigare tromboembolism, konstaterad trombosbenägenhet (APC-resistens), multipla andra riskfaktorer för tromboembolism och vid samtidig lymfkörtelutrymning bör profylax med lågmolekylärt heparin ges i 4 veckor [178].
- *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. Patienter med konstaterad eller förmodad bakteriuri (t.ex. på grund av blåskateter eller positivt nitrit-test) bör behandlas enligt resistensmönster från urinodling.
- *Lymfkörtelutrymning* kan övervägas vid högriskcancer, i så fall utvidgad.

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 [179, 180]. 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 [180-184].

Överväganden om nervsparande operationsteknik: Såväl cancerns karaktäristika som patientens ålder och preoperativa erektionsförmåga påverkar beslutet om man ska använda nervsparande operationsteknik eller inte. Detta bör diskuteras med patienten före operationen. Graden av nervsparande (intrafasciellt/interfasciellt/seminervsparande/inte nervsparande, uni- eller

bilateralt) bör anges i operationsberättelsen. De flesta patienter kan erbjudas åtminstone unilateralt nervsparande operation. Nervsparande teknik minskar risken för bestående urinläckage [185]; 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) rekommenderas resektion av den neurovaskulära bunten 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 ökar risken för komplikationer, men det terapeutiska värdet är oklart [186]. Fynd av multipla lymfkörtelmetastaser påverkar handläggningen vid recidiv, se avsnitt 12.1

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. Risken för bestående urinläckage ökar med stigande ålder och med mindre grad av nervsparande dissektion [185, 187]. Den är också högre för män med funktionsrubbningar i de nedre urinvägarna.

Samtliga patienter får räkna med att erektionsförmågan försämras efter operationen. Om operationen har utförts med nervsparande teknik, kan funktionen sedan förbättras under några år. Risken för bestående erektil dysfunktion varierar mellan 10 och 100 % beroende på ålder, erektionsförmåga före ingreppet och kirurgisk teknik. I en stor, svensk multicenterstudie hade något färre män erektil dysfunktion ett år efter en robotassisterad operation (70 %) än efter en öppen operation (75 %) [184].

10.2.4 Primär extern strålbehandling

Rekommendationer

- 78 Gy/39 fraktioner tillsammans med 2–3 års neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling är standard för primär extern strålbehandling vid högrisk prostatacancer (⊕⊕⊕).
- Ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy/7 fraktioner under 15–17 dagar och moderat hypofraktionerad behandling 60 Gy/20 fraktioner har likvärdig effekt med 78 Gy/39 fraktioner vid mellanrisk prostatacancer, utan ökad risk för sena biverkningar (⊕⊕⊕). Moderat hypofraktionerad behandling ges varje vardag medan ultrahypofraktionerad ges varannan dag.
- Tillägg av 6 månaders neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling kan övervägas.
- Dosplanering bör baseras på DT eller MRT efter att metallmarkörer implanterats med antibiotikaprofylax (⊕⊕).
- MRT bör användas vid targetdefinition.
- Sädesblåsorna bör inkluderas i strålvolymen vid T3b (klinisk praxis).
- Strålbehandling av iliakala lymfkörtelstationer bör ske inom ramen för klinisk forskning.

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 [188, 189]. Tre randomiserade studier har visat att strålbehandling mot primärtumören som tillägg till hormonbehandling minskar dödligheten vid högriskcancer

(huvudsakligen T3) [151, 174, 175]. Stråldosen som gavs i dessa studier är något lägre än vad som anses vara standard idag.

Hypofraktionering: Moderat hypofraktionering (2,5–3,4 Gy/fraktioner) har i flera randomiserade studier visats ha lika god effekt och ge samma grad av biverkningar som standardbehandling (78 Gy/39 fraktioner) för män med mellanriskcancer (en liten andel män med högriskcancer ingick i studierna) [190-194]. Dessa studier visar att det är möjligt att reducera den totala behandlingstiden med hälften för patienten med bibehållen effekt. Metoden är bäst dokumenterad för

Ultrahypofraktionering med 42,7Gy/7 fraktioner som behandling för mellanriskcancer (en liten andel män med högriskcancer ingick) har utvärderats i en stor, randomiserad, skandinavisk studie. Effekt och biverkningar var efter 5 års uppföljning desamma som efter 78 Gy/39 fraktioner [195]. Neoadjuvant eller adjuvant hormonbehandling gavs inte i studien.

Akuta 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. Symtomen brukar vara som mest intensiva i slutet av strålbehandlingen och de första veckorna efter. Vidare kan patienter med långsamt urinflöde före behandlingen drabbas av övergående urinstämma.

Sena biverkningar. Hit räknas de besvär som uppstår mer än 6 månader efter avslutad strålbehandling. Ändtarmsbesvär enligt ovan men även avföringsinkontinens och smärta kan uppkomma. Med modern strålteknik kan dosen till ändtarmen minskas, vilket minskar risken för sena besvär [196]. Sena biverkningar från urinvägarna kan yttra sig som trängningsbesvär, minskad blåsvolym och hematuri. Det finns nu långtidsdata från flera stora studier där strålbehandling getts med de doser som rekommenderas i vårdprogrammet [190, 191, 197, 198] och där dosen till ändtarmen begränsats och specificerats tydligare än i äldre studier. Biverkningsfrekvensen tycks också ligga generellt lägre jämfört med äldre studier [199]. Jämförelsen och värderingen av biverkningsfrekvens över huvud taget försvåras av att det ofta rapporteras enligt olika graderingssystem.

Vid extern strålbehandling given med modern teknik tycks risken för att drabbas av måttliga ändtarmsbesvär någon gång efter det akuta skedet ligga på 10–20 %. Svårare ändtarmsbesvär tycks drabba 1–10 % någon gång under uppföljningstiden. Dock var prevalensen av pågående svåra tarmbesvär efter 5 år klart lägre i de studier som presenterat dessa data. Här ligger siffrorna på 1–2 % talande för att även de sena tarmbesvären ofta klingade av spontant eller kunde lindras framgångsrikt. Sena ändtarmsbiverkningar kan minskas, eller till och med elimineras, genom att gel eller annan substans injiceras mellan prostata och rektum (”rectal spacing”) [200].

Risken för att någon gång drabbas av måttliga eller svåra urinvägsbiverkningar samt prevalensen efter 5 år ligger i studierna på samma nivåer som för ändtarmsbesvär. Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia har en ökad risk för blödning som akut eller sen strålbiverkan. Dock är det ovanligt med större, transfusionskrävande blödningar [201, 202]. Strålbehandling av iliakala lymfkörtlar ger ofta övergående lös avföring [203].

Successivt tilltagande erektionssvikt har rapporterats hos 20–80 % av patienterna efter strålbehandling [197, 204-206]. Risken för erektil dysfunktion ökar med åldern och med ökande samsjuklighet, samt efter neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling. De flesta yngre patienter med god erektionsförmåga före strålbehandlingen kan behålla erektionsförmågan, medan män med nedsatt förmåga före behandlingen oftast får svår erektionssvikt efter behandlingen.

10.2.5 Brakyterapi: allmänna principer

Brakyterapi innebär att strålkällan placeras mycket nära eller i tumören, i detta fall i prostatakörteln. Två tekniker med olika fysikaliska egenskaper används, högdosrat (HDR) och lågdosrat (LDR).

Vid högdosrat-behandling sätts 15–25 nålapplikatorer i prostata via perineum under vägledning av transrektalt ultraljud. Nålarna sätts med hjälp av en matris enligt en specificerad plan. Läget kan kontrolleras med röntgengenomlysning eller MRT. En individuell dosplan utarbetas baserad på applikatorernas position i prostata och förhållande till riskorgan. Strålningen ges därefter med en Ir-192-strålkälla temporärt (10–20 minuter) i prostatakörteln med en fjärrstyrd efterladdningsutrustning. Behandlingen utförs i spinalanestesi eller narkos under 2–3 timmar.

Tekniken vid lågdosrat brakyterapi är väsentligen densamma som vid högdosrat. Vid lågdosrat-behandling placeras istället 50–90 korn av isotopen Jod-125 permanent i prostatakörteln.

Förutsättningar för att ge prostatabrakyterapi är generellt

- IPSS < 20
- bredd ≤ 50 mm
- ingen stor tertiuslob
- ingen utbredd växt i vesiklar, T3b.

Stor körtelvolym utgör inget absolut hinder för brakyterapi. En noggrann värdering med ultraljud före behandling bör dock göras för att bedöma risken för pubic arch interference eller andra tekniska problem vid ingreppet.

10.2.6 Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling

Rekommendationer

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

Patienter för vilka LDR brakyterapi kan vara lämpligt (⊕⊕):
Patienter som utöver generella kriterier för brakyterapi även uppfyller dessa kriterier:

- maximalt urinflöde > 10–15 ml/s
- resturin < 50–100 ml
- IPSS < 12
- prostatavolym < 50 cm^3
- ingen tertiuslob
- ingen kvarvarande synlig anatomisk påverkan efter TURP eller TUMT.

Halveringstiden för Jod-125 är 60 dagar. Vid singelbehandling med LDR brayterapi är den lägsta dosen till målvolymen 145 Gy, vilket biologiskt svarar mot 71–74 Gy givet i 2 Gy-fraktioner.

Singelbehandling med LDR brakyterapi har i flera studier visat god onkologisk effekt och låg akut toxicitet efter behandling av låg- och mellanrisk prostatacancer med begränsad volym och inslag

av Gleason grad 4-cancer. Flera studier med långtidsuppföljning finns. Randomiserade studier av god kvalitet som jämför med andra kurativa behandlingar saknas dock. Observationsstudier talar för att effekten är jämförbar med extern strålbehandling och radikal prostatektomi vid lågrisk- och mellanriskcancer [207-209].

Biverkningar: De flesta patienterna får tömningsbesvär och täta urinträngningar under några månader till 1 år efter behandlingen, med maximum efter 1–2 månader [209]. Patienter med urineringsbesvär eller infravesikalt avflödeshinder före behandlingen har hög risk att drabbas av svåra sådana biverkningar.

Urinretention drabbar en liten andel av patienterna och bör behandlas med RIK eller kvarkateter (helst suprapubisk). Retentionen hävs vanligen spontant efter några månader. TURP bör 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 [209, 210]. Risken för erektionssvikt är 15–50 % beroende på erektionsförmågan före behandling. Bestående urineringsbesvär drabbar knappt 10 %. Några procent får symtomgivande strålproktit. Några månaders övergående urineringsbesvär kan återkomma några år efter behandlingen (”IPSS flare”).

10.2.7 Högdosrat brakyterapi som singelbehandling

Rekommendationer

- Högdosrat brakyterapi som singelbehandling bör endast utföras inom ramen för forskningsprojekt och om ingen av standardmetoderna för kurativt syftande behandling är lämplig, t.ex. vid bäckenreservoar efter kolektomi, och om strålbehandling bedöms vara bättre än kirurgi för en patient med ett njurtransplantat eller med inflammatorisk tarmsjukdom (⊕).

Vid HDR som singelbehandling gäller i princip samma förutsättningar som vid LDR. Något större körtelvolym accepteras och en eventuell kvarvarande TURP-kavitet har mindre betydelse.

Vid HDR som singelbehandling används företrädesvis fraktioneringen 10,5 Gy i 3 fraktioner eller 13,5 Gy i 2 fraktioner, vilket biologiskt motsvarar ca 85 Gy resp. 89 Gy givet med 2 Gy fraktioner (beräknat med $\alpha/\beta = 3$ Gy, lineärkvadratiska modellen).

Singelbehandling med HDR har i flera studier visat låg akut toxicitet och god biokemisk kontroll [211-217]. Randomiserade studier av utfall jämfört mot andra strålbehandlingstekniker saknas dock och uppföljningstiderna är kortare än i motsvarande studier för LDR. En japansk retrospektiv långtidsuppföljning med 524 patienter och nästan 6 års uppföljning i median visar lovande resultat [218]. Flera fraktioneringsregimer från 9 Gy x 7 till 13,5 Gy x 2 förekom dock i studien. En europeisk studie med 448 patienter med låg- och mellanriskcancer visar efter 6,5 års medianuppföljning 98 % biokemisk kontroll, 4,9 % urinvägsbiverkningar av grad 3 men ingen rektaltoxicitet av grad 3 eller 4 [219]. Behandlingen bör förutom i särskilda situationer endast erbjudas inom ramen för vetenskaplig studie. Ett nationellt protokoll är under utarbetande.

10.2.8 Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Rekommendationer

- Högdosrat brakyterapi (HDR) i kombination med extern strålbehandling till 50 Gy bedöms likvärdig med extern strålbehandling.
- Generella förutsättningar för brakyterapi gäller för kombinationsbehandling med HDR.

I Sverige har man sedan lång tid givit 10 Gy med HDR brakyterapi i 2 fraktioner tillsammans med extern behandling 2 Gy till 50 Gy. Total stråldos med kombinationsbehandlingen motsvarar i biologisk dos ca 102 Gy givet i fraktioner om 2 Gy (beräknat med $\alpha/\beta = 3$ Gy, lineärkvadratiska modellen).

Stråldoserna till omgivande riskorgan, rektum och blåsa, blir lägre än om motsvarande dos hade givits med enbart extern behandling. Den biologiska stråldosen till prostata och urinrör blir dock högre. Risken för sena rektala biverkningar blir därmed lägre än för extern behandling, medan risken för urinvägsrelaterade biverkningar som t.ex. uretrastriktur blir något högre.

En randomiserad studie av Hoskin [220] visade förbättrad biokemisk kontroll med HDR 8,5 Gy x 2 kombinerat med extern behandling 2,75 x 13 jämfört med enbart extern med 2,75 Gy x 20. Toxiciteten var lika. Den externa behandlingen i kontrollarmen motsvarar dock lägre biologisk dos än vad som rekommenderas idag, motsvarande 63 Gy givet i fraktioner om 2 Gy. Flera observationsstudier med långtidsuppföljning talar dock för att effekten av kombinationsbehandling HDR är god, inte minst vid högriskcancer [221-226]. Se avsnitt 10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling, om indikationer för neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling.

10.2.9 Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Extern strålbehandling kan också kombineras med LDR brakyterapi, men kombinationen används inte i Sverige. En randomiserad studie har jämfört denna regim med extern strål-behandling (78 Gy) för män med mellanrisk- eller högriskcancer [197, 227, 228]. Neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling gavs under ett år. Efter drygt 6 års medianuppföljning hade 14 % biokemiskt återfall efter kombinationen med LDR och 25 % efter enbart extern strålbehandling. Det var ingen signifikant skillnad i total överlevnad.

Biverkningar: Övergående måttliga, irritativa urineringsbesvär och lätta besvär från ändtarmen är vanliga. Något fler får bestående urineringsbesvär än efter enbart extern strålbehandling. Risken för bestående ändtarmsbesvär är ungefär densamma.

10.2.10 Strålbehandling med protoner

Protoner har fysikaliska egenskaper som kan ge en mer avgränsad stråle (s.k. ”Bragg peak”) och därmed spara normalvävnad vid behandling. Flera observationsstudier har gjorts vid prostatacancer, och randomiserade studier pågår som jämför protoner med fotonstrålbehandling. Det finns dock inte underlag med publicerade randomiserade studier som kan påvisa en klinisk behandlingsvinst för protoner [229]. Den första behandlingsenheten för protonstrålning i Norden, Skandionkliniken i Uppsala, öppnade 2015. I dagsläget behandlas inte prostatacancer på Skandionkliniken.

10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer

En registerstudie talar emot överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning i frånvaro av kliniskt påvisad metastasering [230]. Strålbehandling av de iliakala lymfkörtelstationerna bör därför endast ges i kontrollerade studier.

10.2.12 Fokal behandling

Rekommendation

Fokal behandling rekommenderas inte utanför studieprotokoll.

Fokal behandling innebär att endast en del av prostatan behandlas. Syftet är att minska risken för skador på ändtarm, urinvägar och erektionsnerver, jämfört med kirurgi och strålbehandling. Behandlingen utförs i narkos eller ryggbedövning.

Det finns inga randomiserade studier som jämför fokal behandling med kirurgi eller strålbehandling av mellan- eller högriskcancer. De observationsstudier som har redovisats kan inte ge besked om effekten är likvärdig, inte minst som de flesta har kort uppföljning. Det är också oklart hur uppföljningen ska ske och hur återfall efter fokal behandling ska definieras och behandlas.

European Association of Urology bedömer att all fokal behandling är experimentell, eftersom långtidsresultat och jämförande studier mot operation eller strålbehandling saknas. Fokal behandling behöver utvärderas i randomiserade kontrollerade studier för att effektivitet och biverkningsprofil ska kunna bedömas.

Frånvaron av säkra hållpunkter för effekten av olika former av fokal behandling har inte hindrat marknadsföring direkt riktad till patienter.

Typer av fokal behandling

- *Kryoterapi* utförs genom att nålar placeras i målområdet via perineum. Tumörvävnaden fryser sönder under monitorering av temperaturen i urinröret och ändtarmen. I en systematisk översikt av 11 studier var medianuppföljningstiden endast 26 månader, vilket innebär att resultat för överlevnad saknas [231].
- *Högintensivt fokuserat ultraljud (HIFU).* En ultraljudsstav förs in via ändtarmen och utvecklar värme som riktas mot tumören, samtidigt som ändtarmens slemhinna kyls med vatten. En stor observationsstudie visade låg risk för sjukdomsprogress, metastaser och död i prostatacancer efter 5 år för män med låg- eller mellanriskcancer. Resultatet efter HIFU för högriskcancer var betydligt sämre [232].
- *Irreversibel elektroporation (IRE)* innebär att cancern destrueras av korta strömimpulser med likström som genereras mellan elektroder placerade i tumören via perineum. Endast ett fåtal studier med mycket kort uppföljning har publicerats [231].
- *Fotodynamisk terapi (PDT)* verkar genom att en fotosensibiliserare (ett ämne som gör celler ljuskänsliga) tillförs i tablettform, varefter tumörområdet bestrålas med laserljus via nålar i perineum. Fria syreradikaler bildas som leder till att små näraliggande blodkärl proppas igen, så att cancercellerna dör av syrebrist [233, 234].
- *Laserinducerad interstitiell termoterapi (LITT)* är en fokal laserbehandling som genererar värme i tumören, så att cancercellerna dör. Värmen överförs via laserfibrer som placeras transperinealt eller transrektalt. Metoden är under tidig utvecklingsfas [235].

- *Radiofrekvensablation (RFA)* genererar värme med växelström. Elektroder placeras transperinealt i tumören. Långtidsresultat saknas [231].
- *Brakyterapi,* såväl lågdosrat som högdosrat, kan ges fokalt. Långtidsresultat saknas [236].

10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling

10.3.1.1 Neoadjuvant hormonbehandling i samband med kirurgi

Rekommendationer

- Neoadjuvant hormonbehandling bör inte ges inför radikal prostatektomi.

Flera randomiserade studier har utvärderat effekten av hormonell behandling inför radikal prostatektomi [237]. 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 dessutom underlaget för att ta ställning till postoperativ strålbehandling genom att påverka PSA-värdet samt den histologiska bedömningen av extraprostatisk extension, resektionsränder och lymfkörtelmetastasering.

10.3.1.2 Neoadjuvant hormonbehandling i samband med strålbehandling

Rekommendationer

- Neoadjuvant behandling med GnRH-analog och bikalutamid bör ges inför och under strålbehandling mot högriskcancer och utbredd mellanriskcancer.
- 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 [175, 237-242]. Det bör dock påpekas att i samtliga studier utom en [241] har man använt extern strålbehandling i doser som i dag betraktas som inadekvata (≤ 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 [243]. Man får även väga in att en betydande andel av det som i dag klassificeras som mellanriskcancer hade klassificerats som lågriskcancer då de randomiserade studierna genomfördes (klassifikation före respektive efter ISUP 2005). Mellanriskcancer är en heterogen grupp [244], och vid begränsad utbredning av Gleasongrad 4 behövs sannolikt inte neoadjuvant hormonbehandling [245].

Biverkningarna av neoadjuvant kastrationsbehandling är inte obetydliga, särskilt när det gäller sexuell funktion [246]. Kastrationsbehandling ökar risken för akut kardiovaskulär sjukdom,

särskilt för män med en nyligen genomgången sådan sjukdom [247]. Dessa negativa effekter måste vägas mot nyttan av neoadjuvant hormonbehandling [247].

Neoadjuvant kombinerad androgen blockad med GnRH-analog och bikalutamid bör ges under 3–6 månader [175]. Bikalutamid bör påbörjas en vecka före injektionen med GnRH-analog som ”flareprofylax”. Utfallet har varit sämre för patienter som inte fått bikalutamid under hela den neoadjuvanta behandlingen [248, 249]. Om adjuvant bikalutamid planeras, kan för enkelhetens skull dosen 150 mg ges från ”flare-profylaxen” fram till den adjuvanta behandlingen. Bröstbestrålning behövs endast inför singelbehandling med bikalutamid.

10.3.1.3 Adjuvant hormonbehandling efter kirurgi

Rekommendationer

- Adjuvant hormonbehandling efter radikal prostatektomi rekommenderas inte.

En randomiserad studie har visat ökad sjukdomsfri och total överlevnad med adjuvant kastrationsbehandling efter att lymfkörtelmetastasering påvisats vid radikal prostatektomi [250]. Adjuvant behandling med bikalutamid efter radikal prostatektomi ledde emellertid inte till förlängd överlevnad, vare sig vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom [251]. 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 fall–kontrollstudier 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 11

Behandling av återfall [252, 253].

10.3.1.4 Adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling

Rekommendationer

- Adjuvant behandling med bikalutamid under 2–3 år efter en kurativt syftande strålbehandling rekommenderas vid högriskcancer. GnRH-analog är andrahandsval.

Adjuvant GnRH-analog eller bikalutamid under 2–3 år efter en strålbehandling förbättrar överlevnaden för patienter med högriskcancer [251, 254-257]. Vid adjuvant behandling rekommenderas i första hand bikalutamid på grund av att det ger mindre biverkningar än GnRH-analoger.

10.3.1.5 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi

Rekommendationer

- Adjuvant strålbehandling 64–70 Gy/32–35 fraktioner bör i frånvaro av påvisad lymfkörtelmetastasering övervägas vid utbredd cancerväxt i resektionsränderna (mer än omkring 10 mm totalt), särskilt vid cancer med Gleasonmönster 5 i resektionsränderna [258-261].

- 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 (⊕).
- Värdet av att bestråla iliakala lymfkörtelstationer är oklart, men detta kan övervägas inom forskningsprojekt vid hög risk för lymfkörtelmetastasering [262, 263] och om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör även adjuvant bikalutamid 150 mg dagligen efter strålbehandling mot brösten ges (⊕).

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 10.3.1.5 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi.

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 [264-266]. 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 [267]. I denna studie sågs en minskad risk för biokemiskt återfall efter strålbehandling enbart om en central omgranskning av PAD kunde påvisa cancer i resektionsranden, då risken för biokemiskt återfall minskade med 30 procentenheter [268]. 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 ≥ 0,2 µg/l postoperativt [256, 265, 266]. Även för dessa minskade postoperativ strålbehandling risken för återfall, men man kan ur studierna inte utläsa hur höga PSA-värden de hade.

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 [269]. 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 [267].

De tre randomiserade studierna inkluderade inte patienter med påvisad lymfkörtelmetastasering [256, 265, 266]. Observationsstudier talar dock för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom [270-272] som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser [273-275] (⊕). Värdet av att även strålbehandla de iliakala lymfkörtelstationerna är oklart.

Biverkningar: Postoperativ strålbehandling ökar risken för permanent erektionssvikt och 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 [203]

10.3.1.6 Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika

Rekommendationer

- Neoadjuvant eller adjuvant behandling med cytostatika rekommenderas inte i samband med radikal prostatektomi (⊕⊕⊕).
- Tillägg av adjuvant behandling med docetaxel kan övervägas efter fulldos strålbehandling med neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling för män i gott allmäntillstånd med flera prognostiskt ogynnsamma faktorer, t.ex en utbredd lokalt avancerad prostatacancer med Gleasonsumma 9–10 och mycket högt eller mycket lågt PSA-värde (⊕⊕).
- Neoadjuvant behandling med cytostatika rekommenderas inte i samband med strålbehandling (⊕⊕).

Den nordiska randomiserade studien SPCG-12 påvisade ingen effekt av adjuvant docetaxel för män med hög risk för metastatiskt återfall efter radikal prostatektomi [276].

Två randomiserade studier (SPCG-13 och RTOG 9902) påvisade ingen effekt av att lägga till adjuvant docetaxel eller paklitaxel till neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling i samband med extern strålbehandling för män med mellan- eller högriskcancer [277] [278]. En annan randomiserad studie (GETUG-12), som enbart inkluderade män med högriskcancer (flertalet med många prognostiskt ogynnsamma faktorer), har efter 9 års medianuppföljning rapporterat något lägre andel med biokemiskt återfall hos patienter som fick tillägg av adjuvant docetaxel och estramustin [279]. En ny rapport med längre uppföljning förväntas inom kort.

Tillägg av adjuvant docetaxel till neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling i samband med extern strålbehandling, minskade i en randomiserad studie (RTOG 0521) risken för fjärrmetastaser med 5 procentenheter och risken för återfall med 10 procentenheter efter 6 år för män med högriskcancer (flertalet med flera prognostiskt ogynnsamma faktorer) [280].

10.3.1.7 Annan neoadjuvant och adjuvant behandling

Rekommendationer

- Andra neoadjuvanta och adjuvanta behandlingar bör enbart ges inom ramen för kontrollerade studier.

10.4 Primär hormonell behandling

Rekommendationer

- Män med låg- och mellanriskcancer ska inte ges hormonbehandling (⊕⊕⊕⊕).

- Män med högriskcancer: I första hand bikalutamid, i andra hand GnRH-analog (⊕⊕⊕⊕). Män med betydande symtom kan initialt behandlas med GnRH-analog eller kombinerad androgen blockad, för senare byte till bikalutamid (⊕⊕). För symtomfria män med mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid är exspektans ett gott alternativ.
- Den initiala behandlingseffekten bör utvärderas med prostatapalpation.
- Kompletterande lokal strålbehandling bör övervägas vid dåligt behandlingssvar och vid senare lokal progress.

Rekommendationerna baseras i huvudsak på tre stora randomiserade multicenterstudier: EPC [251, 281], EORTC [171] och MRC [172].

I EPC-studien visade efter 7 års medianuppföljning att bikalutamid förlänger överlevnad och tid till klinisk progress, samt minskar risken för metastasrelaterade komplikationer, för män med lokalt avancerad prostatacancer [251]. Vid lokaliserad prostatacancer gav däremot bikalutamid något kortare överlevnad. Effekten av behandling med bikalutamid var beroende av PSA-värdet vid randomisering: effekten var negativ vid PSA < 10 µg/l och positiv vid PSA > 30 µg/l [281]. I EORTC-studien gav tidig behandling förlängd överlevnad för patienter med en dubbleringstid för PSA < 1 år eller PSA > 50 µg/l [171]. MRC-studien visade liknande resultat [172].

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 jämställas 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.

10.4.1 Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid)

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

Effekt: Effekten på sjukdomen är likvärdig med den vid kastration vid lokalt avancerad prostatacancer utan fjärrmetastaser [282]. Vid fjärrmetastasering är medianöverlevnaden endast 6 veckor kortare vid behandling med bikalutamid än vid kastrationsbehandling [283]. För patienter med begränsad, icke-symtomgivande skelettmetastasering är initial behandling med bikalutamid därför ett alternativ till kastration på grund av lindrigare biverkningar. Vid lokaliserad prostatacancer ger behandling med bikalutamid något sämre överlevnad än placebo [282].

Biverkningar: De flesta patienter utvecklar gynekomasti och bröstömhet. Alla patienter bör därför rekommenderas förebyggande bröstbestrålning (12–16 Gy x 1) (⊕⊕⊕) [284, 285]. Behandlingen med bikalutamid kan påbörjas samma dag som strålbehandlingen ges (⊕⊕⊕). Om det är mycket angeläget att snabbt påbörja behandlingen med bikalutamid, kan den påbörjas någon vecka före strålbehandlingen (⊕). Vid etablerad gynekomasti kan man pröva tamoxifen 20 mg x 1 eller erbjuda en bröstreduktionsplastik [286, 287]. Övriga biverkningar, inklusive allvarlig levertoxicitet, är sällsynta. Leverblodprov (ALAT) bör kontrolleras efter 1–3 och 4–6 månader. Singelbehandling med bikalutamid ger inte osteoporos. Sexuell dysfunktion samt minskad fysisk

och psykisk kapacitet förekommer i betydligt mindre utsträckning än under kastrationsbehandling.

10.5 Omvårdnad och rehabilitering i samband med kurativt syftande behandling

10.5.1 Biverkningar

Rekommendationer

- Enheter som utför kurativt syftande behandling bör ha strukturerade rehabiliteringsprogram för biverkningar från urinvägar, tarm och sexualfunktion (klinisk praxis). Se även kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering.

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

Bäckenbottenträning är viktig för rehabilitering av kontinensen. Alla patienter som genomgår radikal prostatektomi bör få träffa en uroterapeut eller fysioterapeut före och efter behandlingen för information om bäckenbottenträning och träningsinstruktion. Inkontinenshjälpmedel bör anpassas individuellt.

Patienten bör tidigt erbjudas information om vilka behandlingar för sexuell 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. Den sexuella hälsan bör vara ett naturligt inslag i samtalet med läkare och sjuksköterska och ska även kunna erbjudas gemensamt med patientens partner. 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.

10.5.2 Information och stöd till patienten

Rekommendationer

- Informationen bör vara både muntlig och skriftlig; patientinformationen framtagen i vårdprogrammet bör delas ut.

Kontaktsjuksköterskan ansvarar, tillsammans med den behandlande läkaren, 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 bör delas ut.

Patienten ska känna till att han har möjlighet till en ny medicinsk bedömning före behandlingsbeslutet. Patienten bör rekommenderas fysisk aktivitet. Patienter som röker bör informeras om att rökning ökar risken för biverkningar och återfall efter behandlingen, rekommenderas rökstopp och erbjudas hjälp att sluta röka [288].

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.

KAPITEL 11

Behandling av återfall efter kurativt syftande behandling

11.1 Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi

Rekommendationer

- För PSA-värden ≤ 0,09 µg/l bör svaret från laboratoriet vara < 0,1 µg/l (⊕⊕).
- Vid stigande PSA efter radikal prostatektomi bör rektalpalpation utföras och handläggningen diskuteras vid en multidisciplinär konferens (klinisk praxis).
- Strålbehandling med kurativ intention bör övervägas snarast möjligt efter att stigande PSA har konstaterats hos män utan påvisad spridning av cancern och ≥ 10 års förväntad kvarvarande livstid.
- Strålbehandlingen bör kombineras med 2 års behandling med bikalutamid vid PSA ≥ 0,7 µg/l och/eller Gleasonsumma 8–10 (⊕⊕⊕).
- Övriga patienter rekommenderas antingen exspektans (vid långsamt stigande PSA-värden) eller behandling med bikalutamid (⊕⊕). Se texten nedan för valet mellan dessa alternativ.

11.1.1 Bakgrund

Omkring en fjärdedel av patienterna som har genomgått radikal prostatektomi får med tiden stigande PSA-värden. Av dessa får 10–70 % 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 [289, 290].

Vid hög risk för lokalt återfall (cancer i resektionsranden) bör strålbehandling övervägas redan vid stigande PSA över 0,1 µg/l. PSA-värden ≤ 0,09 µg/l beror ofta på kvarvarande benign prostatavävnad [291-293]. Dessa värden bör därför anges som < 0,1 µg/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. Även PSA-värden 0,1–0,2 µg/l kan bero på kvarvarande benign prostatavävnad.

Vid stigande PSA efter en radikal prostatektomi bör rektalpalpation utföras inför diskussionen om fortsatt handläggning vid en multidisciplinär konferens. Beslutet om behandling bör fattas snarast efter att återfallet konstaterats, eftersom chansen till bot minskar med stigande PSA-värden [294-296]. Sannolikheten för komplett remission efter strålbehandling kan uppskattas med hjälp av nomogram (www.nomograms.org).

Vid de PSA-nivåer som hittills varit aktuella när man tagit ställning till en kompletterande strålbehandling tillför bilddiagnostiska metoder sällan någon relevant information. PSMA-PET-DT har hög sensitivitet och specificitet för att detektera kvarvarande cancer vid biokemiskt återfall [297-299]. Resultatet kan påverka behandlingsvalet, men det saknas ännu evidens för patientnytta.

Vid PSA-dubbleringstid under 3 månader, PSA-värden över 1–2 µg/l eller betydande inslag av Gleasongrad 5 bör man dock överväga metastasutredning med PET-DT eller MRT med diffusion (⊕⊕). Värdet av iliakal lymfkörtelutrymning vid återfall är oklart [256, 300], men en sådan kan övervägas vid begränsad metastasering (⊕).

Aktuella studier: En svensk randomiserad multicenterstudie utvärderar värdet av att låta resultatet av PSMA-PET-DT styra valet av behandling vid biokemiskt återfall efter radikal prostatektomi. Kontaktperson: Urolog Stefan Karlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

11.1.2 Strålbehandling

Den enda kurativa behandlingen i denna situation är strålbehandling (”salvage radiotherapy”), som ges med 2 Gy-fraktioner till en absorberad dos motsvarande 70 Gy till prostatabädden.

För enbart ett lokalt återfall och därmed en god chans till komplett remission efter strålbehandlingen talar Gleasonsumma ≤ 7, cancer i resektionsranden, frånvaro av cancer i sädesblåsor och lymfkörtlar, biokemiskt återfall mer än 2 år efter operationen och dubbleringstid 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 [293]. Beroende på hur dessa prognostiska faktorer fördelar sig varierar chansen för komplett remission efter strålbehandling från 20 till 80 % [294, 295]. Den minskar med ökande PSA-värde [294, 295]. Handläggningen bör 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, men en randomiserad studie talar för att strålbehandling i kombination med antiandrogen behandling kan vara effektivt vid PSA-värden upp till 4,0 µg/l [301].

Kompletterande behandling med bikalutamid 150 mg dagligen under 2 år från start av den postoperativa strålbehandlingen ökar medianöverlevnaden med 8 procentenheter efter 12 år [301]. Gynnsam effekt sågs huvudsakligen för män med PSA > 0,7 µg/l vid start av strålbehandlingen och/eller cancer med Gleasonsumma 8–10 [301]. Kompletterande behandling med GnRH-analog under 6 månader gav däremot ingen förlängd total överlevnad [302]. En möjlig orsak till att dessa båda studier visade olika resultat är att den senare studien omfattade få patienter med PSA > 0,7 µg/l och med cancer med Gleasonsumma 8–10.

Det finns inga resultat från randomiserade studier av postoperativ strålbehandling vid konstaterad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar dock för att patienter med mer än 3–4 lymfkörtelmetastaser har spridd sjukdom och därför sannolikt ingen effekt av lokal strålbehandling [270-272], medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling kan vara av värde vid 1–2 metastaser [272] (⊕⊕).

Värdet av att inkludera iliakala lymfkörtelstationer i strålfältet är oklart, men det kan övervägas inom ramen för protokoll vid hög risk för metastasering eller om 1–2 lymfkörtelmetastaser har påvisats (⊕).

11.1.3 Exspektans och hormonell behandling

Prognosen är god på många års sikt för patienter med långsamt ökande PSA-värde efter operation för prostatacancer med Gleasonsumma ≤ 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 bör däremot erbjudas hormonell behandling. Vid dubbleringstid av PSA < 6 månader rekommenderas omedelbar hormonell behandling. Vid en långsammare ökning rekommenderas behandling först vid PSA 5–10 µg/l [252, 253]. Vid Gleasonsumma ≤ 6 och dubbleringstid över 2 år är det rimligt att avvakta med behandling tills PSA-värdet är ännu högre [252], särskilt om den förväntade kvarvarande livstiden inte är lång. Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser påvisats.

Vid påvisad lymfkörtelmetastasering ger tidig hormonell behandling längre överlevnad än om behandlingen påbörjas först vid skelettmetastasering [250], 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 ≤ 7 kan man avvakta flera år innan behandlingen påbörjas [252, 253, 279, 303, 304].

11.2 Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling

Rekommendationer

- Kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling bör utföras endast inom ramen för forskningsprojekt.
- Vid rimlig sannolikhet för ett isolerat lokalt återfall hos patienter med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid, är det lämpligt att diskutera handläggningen med en enhet som har erfarenhet av kompletterande lokalbehandling med kryoterapi eller kirurgi eller brakyterapi. Dessa patienter bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.
- För övriga patienter rekommenderas initial exspektans vid långsamt stigande PSA-värden upp till 10 µg/l (⊕⊕), medan en tidig hormonell behandling rekommenderas vid snabbt stigande PSA-värden, Gleasonsumma 8–10 och påvisad metastasering (⊕⊕).

11.2.1 Bakgrund

Sambandet mellan stigande PSA-värden och återfall är inte lika entydigt efter strålbehandling som efter radikal prostatektomi. Omkring en fjärdedel av patienterna får under de första 1–2 åren tillfälligt stigande PSA utan återfall (”PSA bounce”), oftast bara några få µg/l men upp till omkring 10 µg/l har rapporterats. Efter 6–12 månader sjunker PSA-värdet åter till en låg nivå. Fenomenet är vanligare hos yngre patienter och efter brakyterapi och neoadjuvant hormonbehandling. Orsaken är okänd [305]. En ”PSA bounce” innebär inte en ökad risk för återfall [306] [307]. Patienterna bör informeras om ”PSA bounce” före behandlingen.

Enligt Phoenixdefinitionen innebär en ökning av PSA-värdet > 2,0 µg/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 % [308, 309], 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 [310]. Ett isolerat lokalt återfall är mycket osannolikt vid påvisad lymfkörtelmetastasering före strålbehandlingen, vid Gleasonsumma 9–10, vid dubbleringstid för PSA < 6 månader och vid PSA > 10 µg/l [308]. 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 [310].

Så snart ett biokemiskt återfall har konstaterats bör man ta ställning till om en kompletterande lokalbehandling kan vara aktuell. Utredningen inleds i sådana fall med ultraljudsledda prostatabiopsier, alternativt efter MRT prostata. Om ett lokalt återfall påvisas bör PET-DT (eller bästa möjliga bilddiagnostiska metod om PET-DT inte är tillgänglig) utföras för metastasutredning. Om metastasering inte påvisas bör patienten diskuteras på en multidisciplinär konferens avseende kurativt syftande behandling mot lokalt återfall.

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 bör utföras endast inom protokoll för forskningsprojekt vid en svensk enhet. Den nationella vårdprogramgruppen föreslog hösten 2014 lokalbehandling vid återfall av strålbehandlad prostatacancer till Regionala cancercentrum i samverkan för bedömning avseende nationell nivåstrukturering, men förslaget avstyrktes.

11.2.2 Kryoterapi

Kryoterapi bedöms ha samma effekt som radikal prostatektomi vid lokala återfall efter en strålbehandling, men ger lägre risk för komplikationer som urinläckage och rektalskada [308, 310, 311]. Återfallsfri överlevnad hos upp till 64 % efter 10 år har rapporterats för patienter med ett PSA-värde under 5 µg/l före kryoterapin, medan över 80 % av patienterna med ett PSA-värde över 10 µg/l fick nya återfall [308]. Behandlingen ges ibland fokalt (mot halva prostatan) och kan i så fall upprepas.

Kryoterapi används sedan 2008 vid Skånes universitetssjukhus för lokala återfall efter strålbehandling för prostatacancer. Resultaten för de 30 första patienterna har rapporterats [312].

11.2.3 Radikal prostatektomi (”salvage prostatectomy”)

Radikal prostatektomi är ett alternativ till kryoterapi vid lokala återfall efter strålbehandling. Närmare hälften av patienterna har rapporterats få betydande urinläckage efter operationen, men vid specialiserade enheter med stor erfarenhet av ingreppet har andelen varit så låg som 20 % [313]. Även risken för rektalskada är mindre vid dessa enheter, bara några få procent.

11.2.4 Brakyterapi (”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 brakyterapi. Återfallsfri överlevnad var upp till 64 % vid 5 år. Risken för tarmbiverkan var låg, medan 38–56 % av patienterna fick urinvägsbiverkan ≥ grad 2 enligt CTCAE [314-317].

11.2.5 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 dubbleringstid av PSA och hög Gleasonsumma [303]. Patienter med Gleasonsumma ≤ 6 och lång dubbleringstid av PSA har däremot god chans till många års symtomfrihet [318]. För denna patientgrupp är det därför rimligt att avvakta tills PSA-värdet är över 10 µg/l innan en hormonell behandling påbörjas [318], särskilt vid en förhållandevis kort förväntad överlevnad.

Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser påvisats.

KAPITEL 12

Primär behandling av prostatacancer med spridning

12.1 Primär behandling vid regionala lymfkörtelmetastaser utan fjärrmetastaser (N1M0)

Rekommendationer

- Livslång hormonell behandling, i första hand bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning (⊕⊕⊕), i andra hand GnRH-analog eller kirurgisk kastration (⊕⊕⊕).
- Tillägg av strålbehandling mot primärtumören bör erbjudas män med förväntad kvarvarande livstid över 5 år (⊕⊕⊕). Radikal prostatektomi med lymfkörtelutrymning är ett alternativ för väl selekterade patienter, t.ex. för män med T1–2 och en stor benign prostatahyperplasi (⊕⊕).
- Tidig cytostatikabehandling kan övervägas vid utbredd regional metastasering.

12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1)

Rekommendationer

- Patienter med nydiagnostiserad fjärrmetastaserad sjukdom som är aktuella för tillägg av systemisk behandling eller lokal strålbehandling bör genomgå skelettskintigrafi samt skiktröntgen av torax och buk för kartläggning av metastasutbredning (⊕).
- Män med nydiagnostiserad metastaserad prostatacancer som kan vara aktuella för tillägg av systemisk behandling eller strålbehandling bör träffa en uro-onkolog (⊕⊕).
- Fjärrmetastaserad prostatacancer bör behandlas med kirurgisk kastration, GnRH-analog eller parenteralt östrogen (⊕⊕⊕). För symtomfria patienter med begränsad metastasering är bikalutamid ett alternativ (⊕⊕⊕). Patienter med svåra smärtor, obstruktion av de övre urinvägarna eller neurologiska symtom bör i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-antagonist (⊕⊕⊕).
- ”Flareprofylax” med bikalutamid 150 mg x 1 bör ges under 4 veckor med start en vecka före första injektionen av GnRH-analog (⊕⊕).
- Vid behandlingssvikt under behandling med enbart bikalutamid bör man tidigt byta till kastrationsbehandling (⊕⊕).
- Risken för osteoporosrelaterade frakturer bör värderas, och bentäthetsmätning eller osteoporosbehandling övervägas (⊕⊕). Fysisk aktivitet bör rekommenderas (⊕⊕⊕).
- Tillägg av docetaxel vid start av kastrationsbehandling bör erbjudas patienter med nydiagnostiserad fjärrmetastaserad sjukdom med gott allmäntillstånd och ringa samsjuklighet (⊕⊕⊕). Osteoporosbehandling bör ges under kortisonbehandling.

- Tillägg av abirateron vid start av kastrationsbehandling kan erbjudas patienter med nydiagnostiserad fjärrmetastaserad prostatacancer när docetaxel inte är lämpligt och minst 2 av följande riskfaktorer föreligger:
  - 3 eller fler skelettmetastaser.
  - Visceral metastasering (lymfkörtelmetastaser är inte visceralt).
  - Gleasonsumma ≥ 8 (biologiskt föreligger sannolikt ingen skillnad mellan Gleasonsumma 7 och 8, varför denna riskfaktor kan ifrågasättas).
- Strålbehandling mot primärtumören bör erbjudas patienter med liten metastasbörda och förväntad kvarvarande livstid över 5 år, i frånvaro av faktorer som ökar risken för biverkningar av strålbehandlingen (⊕⊕⊕).
- Lokalbehandling av fjärrmetastaser bör enbart ske inom ramen för prospektiva studier.

Patienter med symtomgivande fjärrmetastasering bör behandlas snarast möjligt. Tidigt insatt behandling har visats minska risken för komplikationer som ryggmärgskompression och uretärobstruktion [172].

Tillägg av docetaxel (75 mg/m^2 var 3:e vecka vid 6 tillfällen, med prednisolon 5–10 mg) eller abirateron inom 3 månader efter start av kastrationsbehandling förlänger medianöverlevnaden med omkring ett år eller mer (⊕⊕⊕⊕) [319-324]. Överlevnadsvinsten är sannolikt likvärdig för tillägg av docetaxel och för abirateron [325]. Liknande resultat har publicerats för tillägg av enzalutamid och apalutamid, men TLV har när detta vårdprogram skrivs godkänt subventionering enbart för docetaxel och abirateron på denna indikation.

Med begränsningen i indikationstexten för abirateron om att den behandlingen ska ges när docetaxel inte är lämpligt, blir slutsatsen att tidig cytostatikabehandling bör vara standardbehandling hos män som tål det och har metastaserad sjukdom. De som inte bedöms lämpliga ska värderas för abirateron.

För män med nydiagnostiserad oligometastatisk prostatacancer (1–3 skelettmetastaser utan visceral metastasering) har 2 studier visat att strålbehandling av primärtumören (2,75 Gy x 20 under 4 veckor eller 6 Gy x 6 under 6 veckor) ökar andelen som lever efter 3 år med 8 procentenheter [176, 326, 327].

Medianöverlevnaden är endast 6 veckor kortare vid behandling med bikalutamid än vid kastrationsbehandling för män med fjärrmetastaserad prostatacancer [283]. För patienter med begränsad, icke-symtomgivande skelettmetastasering är initial behandling med bikalutamid därför ett alternativ till kastration på grund av lindrigare biverkningar.

Definitionerna av låg och hög volym av metastaser i de ovan nämnda studierna var arbiträr och avspeglar sannolikt inte en biologisk gräns. Valet av tilläggsbehandling för individuella patienter kan därför vara svårt. Man bör notera att definitionerna baseras på fynd vid skelettskintigrafi och skiktröntgen. För patienter som har utretts med PET-DT, som har högre sensitivitet för detektion av metastaser (särskilt PSMA-PET-DT), kan behandlingsvalet vara särskilt svårt.

12.3 Olika typer av kastrationsbehandling

12.3.1 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.

12.3.2 Medicinsk kastration med GnRH-analog

Behandling med GnRH-analoger bedöms likvärdig med kirurgisk kastration, för såväl effekt på sjukdomen som biverkningar. 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 bikalutamid 150 mg dagligen bör därför påbörjas 1 vecka före första injektionen med GnRH-analog (baserat på halveringstiden 3 dygn) och fortsättas under 4 veckor. Valet av dosen 150 mg baseras på att 50 mg ger otillräcklig receptorblockad vid fysiologiska testosteronnivåer [328] och därmed knappast kan blockera de suprafysiologiska nivåerna vid ”flare”.

Om man efter behandlingen med GnRH-analog inte ser den förväntade nedgången i PSA bör plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara < 0,7 nmol/l [329, 330], men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastrationsnivå” är inte klart definierat.

12.3.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist

Degarelix (Firmagon®) finns för närvarande endast som subkutan injektion med 1 månads intervall [331, 332]. 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 bör plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara < 0,7 nmol/l [329, 330], men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastrationsnivå” är inte klart definierat.

Vid byte från GnRH-antagonist till GnRH-agonist behövs inte flareprofylax med antiandrogen. En liten stegring av S-testosteron över kastrationsnivå som uppstår under en kortare tid har dock inte visats ha någon klinisk betydelse [333].

12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)

För referenser till detta avsnitt hänvisas till följande översiktsartikel: [334].

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 sexuell lust (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 brösten, lipomasti) och därmed sammanhängande *viktuppgång*. Muskelmassa och *fysisk prestationsförmåga* kan minska. Samtliga dessa bieffekter av kastration kan motverkas av regelbunden motion, vilket patienterna bör rekommenderas.

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

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

Osteoporos. GnRH-analoger och GnRH-antagonister och orkidektomi minskar successivt bentätheten och ökar risken för frakturer. Behandling med parenteralt östrogen och perorala antiandrogener ger inte osteoporos [335]. Risken för osteoporos och frakturer bör värderas redan vid start av kastrationsbehandling, helst med FRAX, (Fracture Risk Assessment Tool) https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=5. FRAX är en multivariabel modell som anger den absoluta risken för höftfraktur och alla typer av osteoporosfrakturer (i kota, underarm, höft eller skuldra). Om risken är över 15 % bör bentätheten mätas med ”dual X-ray absorptiometry” (DXA). För övriga rekommenderas DXA efter 3 års kastrationsbehandling.

Följande faktorer ökar risken för osteoporosrelaterade frakturer:

Starka riskfaktorer	Svaga riskfaktorer
Hög ålder	Rökning
Tidigare lågenergifraktur (överarm, höft, handled, kotkompression, bäcken, revben)	Immobilisering
Ärftlighet för lågenergifraktur	BMI < 20, viktnedgång
Bentäthet under -2,5 (osteoporos)	Hög alkoholkonsumtion
Peroral kortisonbehandling > 3 månader (motsvarande prednisolon ≥ 7,5 mg/dag)	Sekundär osteoporos (t.ex. vid obstruktiv lungsjukdom, diabetes typ 1, och reumatiska sjukdomar)
Långvarig kastrationsbehandling	Fallbenägenhet

Rekommendationer om utredning och behandling av osteoporos:

Värdering av frakturrisk med FRAX, https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=5 vid start av kastrationsbehandling.

Bentäthetsmätning (DXA) rekommenderas vid start av kastrationsbehandling för män med flera riskfaktorer eller över 15 % frakturrisk enligt FRAX, annars efter 3 års behandling (⊕⊕).

Ny DXA-mätning görs efter 2 år vid T-värde -1 till - 2,5 och efter 3 år vid T över -1 (⊕⊕).

Behandlingsindikationer:

- Tidigare lågenergifraktur i höft, kota, underarm eller skuldra.
- Kortisonbehandling motsvarande prednisolon ≥ 7,5 mg dagligen under mer än 3 månader.
- T-värde under - 2,5 (osteoporos).

Behandling:

Råd ges om rökstopp och fysisk träning.

I första hand veckotablett alendronat 70 mg eller årlig infusion zoledronsyra 5 mg. Vid kontraindikationer, t.ex. svår njursvikt (glomerulär filtration < 35 ml/min), ges istället denosumab subkutant var 6:e månad.

Vitamin D och kalcium bör ges vid behandling med bisfosfonat eller denosumab (⊕⊕⊕⊕).

Vid behandling med GnRH-analog bör byte till polyestradiolfosfat eller bikalutamid övervägas.

Vid mycket uttalad osteoporos eller multipla frakturer bör endokrinolog konsulteras.

12.3.5 Kombinerad androgen blockad

För att blockera även binjurebarksandrogener kan kastrationsbehandling kombineras med bikalutamid. 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 [336]. I en senare, japansk studie gav tillägg av bikalutamid till GnRH-analog ingen fördel för patienter med fjärrmetastaser, men längre överlevnad för patienter utan fjärrmetastaser [337].

12.3.6 Intermittent behandling med GnRH-analog

Intermittent behandling med GnRH-analog har väsentligen likvärdig effekt som kontinuerlig kastrationsbehandling [338]. 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 [338]. Vanligen utgör emellertid denna tidsperiod en mycket liten andel av behandlingen. En nackdel är att behandlingen kräver mer resurser för uppföljning.

12.3.7 Parenteral östrogenbehandling

Polyestradiolfosfat ger kastration genom negativ återkoppling på hypofysnivå, men kan också verka direkt på prostatacancercellerna. Polyestradiolfosfat 240 mg intramuskulärt var 4:e vecka har lika god effekt på metastaserad prostatacancer som kombinerad androgen blockad och kirurgisk kastration [339, 340]. Kostnaden är klart lägre än för GnRH-analoger. En pågående studie utvärderar östrogenplåster som behandling för avancerad prostatacancer [341]. Estramustin, en förening mellan östrogen och en mitoshämmare, används inte längre.

Vid besvärande svettningar och värmevallningar samt vid osteoporos av kastrationsbehandling, bör byte till polyestradiolfosfat övervägas hos patienter utan kardiovaskulär sjukdom. Polyestradiolfosfat 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 antikoagulantiabehandling och annan blödningsbenägenhet är kontraindikationer (på grund av intramuskulär administrering).

Biverkningar: Polyestradiolfosfat ger en något ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och vid längre tids behandling även kardiovaskulär dödlighet [339, 340], men betydligt mindre än peroral östrogenbehandling. De kardiovaskulära biverkningarna ses främst hos män som redan före behandlingen har någon form av kardiovaskulär sjukdom [342]. Polyestradiolfosfat har samma negativa effekt på libido som vid kastration, men ger inte osteoporos [340]. Svettningar och värmevallningar är sällsynta [339, 340]. Brösten förstoras under behandling med polyestradiolfosfat och patienterna bör erbjudas profylaktisk strålbehandling av brösten på samma sätt som inför behandling med bikalutamid (se avsnitt 10.4.1).

12.3.8 Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom

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 oftast 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.

Patienten bör rekommenderas fysisk aktivitet och rökstopp. Kastrationsbehandling ger ofta ökad mängd bukfett, minskad muskelmassa, fysisk och mental trötthet, samt humörsvängningar och nedstämdhet. Ökad fysisk aktivitet med regelbunden träning kan motverka bukfetman och öka muskelmassan, vilket i sin tur kan leda till mindre trötthet och bättre livskvalitet [343].

Kontaktsjuksköterskan ansvarar tillsammans med läkaren för att risken för osteoporos och frakturer bedöms och att behandling blir insatt när indikation finns. Det är viktigt att den kontaktsjuksköterska som har en regelbunden kontakt med patienten identifierar riskfaktorer för osteoporos, t.ex. långvarig kastrationsbehandling, kortisonbehandling, rökning, immobilitet, lågt BMI och högt alkoholintag.

De nya behandlingsmetoder som nu kommer för patienter med prostatacancer kräver systematisk uppföljning och kontroll av biverkningar, så att sjukvården får kunskap om vilka omvårdnadsåtgärder som krävs.

KAPITEL 13

Kastrationsresistent prostatacancer

13.1 Definition och initial handläggning

Rekommendationer

- Kastrationsresistent sjukdom definieras som minst ett av nedanstående tecken till progress hos män med plasmatestosteronvärde < 1,7 nmol/l:
  - lokal progress värderad genom palpation eller bilddiagnostik
  - nytillkomna eller växande metastaser
  - ökning av PSA-värdet med > 1 µg/l vid totalt PSA > 2 µg/l i minst två på varandra följande prov med minst en veckas mellanrum.
- Vid progress under behandling med GnRH-analog eller -antagonist bör plasmatestosteron mätas (⊕⊕⊕). Byte till ett annat preparat eller kirurgisk kastration bör 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 torax och buk (klinisk praxis).
- Patienter med kastrationsresistent prostatacancer bör erbjudas multidisciplinärt omhändertagande.
- Alla patienter med nyligen konstaterad metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som bedöms tolerera ytterligare behandling utöver kortison och bikalutamid, bör diskuteras på MDK.
- Kastrationsbehandlingen bör behållas under hela det fortsatta sjukdomsförloppet (⊕⊕).
- Vid snabb progress av sjukdomen trots lågt PSA-värde bör utredning av neuroendokrin differentiering övervägas (⊕⊕) (se avsnitt 8.1.9.1 Neuroendokrin differentiering).
- Patienterna 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. 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. 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 [344-346]. Även i kastrationsresistent skede är cancercellerna under påverkan av såväl androgenberoende som androgenoberoende biologiska mekanismer [347, 348], och åtminstone en del cellkloner växer sannolikt snabbare med tillgång till androgener.

13.2 Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning

Rekommendationer

- När kastrationsresistens konstateras bör primärtumören värderas (om den finns kvar).
- Vid lokal progress av primärtumören bör lokal strålbehandling övervägas (⊕⊕).
- Klinisk kontroll bör erbjudas åtminstone var 3:e månad (klinisk praxis).
- DT torax-buk samt skelettskintigrafi bör utföras vid symtom (klinisk praxis).
- Vid avsaknad av symtom bör DT torax-buk samt skelettskintigrafi utföras när PSA stiger över 10 µg/l och, om metastaser inte påvisas, upprepas vid symtom och vid lämplig högre nivå av PSA, bland annat beroende på dubbleringstiden för PSA (⊕⊕).
- Bikalutamid 150 mg dagligen (kombinerad androgen blockad) bör prövas (⊕⊕).
- Vid progress under kombinerad androgen blockad bör bikalutamid sättas ut (⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (PPC).
- Patienterna bör om möjligt erbjudas behandling inom ramen för kliniska prövningar.

Ett ökande antal män med kastrationsresistent prostatacancer har ingen påvisbar spridning med datortomografi eller skelettskintigrafi. Tiden till påvisbar metastasering beror på både nivån och ökningstakten för PSA [349-351]. PSMA-PET-DT [352] kan påvisa metastasering betydligt tidigare i förloppet, men det kliniska värdet av detta är oklart.

Det finns 3 randomiserade studier som undersökt värdet av tillägg av nya generationen antiandrogen behandling vid icke-metastaserad (M0) kastrationsresistent sjukdom: apalutamid [353] enzalutamid [354] och darolutamid [355]. Studierna var placebokontrollerade och inkluderade patienter med hög risk för att utveckla metastatisk sjukdom. Samtliga 3 studier visar en förlängd tid till påvisad metastatisk sjukdom, men ingen redovisar en statistiskt signifikant överlevnadsvinst jämfört med placebo. TLV har beslutat att enzalutamid inte subventioneras för denna indikation. När detta vårdprogram skrivs har TLV inte beslutat om subventionering för apalutamid och darolutamid har ännu inte fått denna indikation godkänd.

Tillägg av bikalutamid till kastrationsbehandlingen (sekundär kombinerad androgen blockad) ger sjunkande PSA-värden hos en tredjedel av patienterna under några månader, hos några i mer än ett år. Vid progress under kombinerad androgen blockad bör bikalutamid sättas ut, eftersom mutationer i androgenreceptorgenen kan medföra att bikalutamid stimulerar istället för att blockera receptorn. Utsättningen ger åter sjunkande PSA-värden (”antiandrogen withdrawal effect”) hos en tredjedel av patienter som behandlats med bikalutamid under flera år. Sänkningen är vanligen måttlig och varar oftast bara några månader, men kan i enstaka fall vara mycket uttalad.

13.3 Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC)

Rekommendationer

- Multidisciplinärt omhändertagande bör erbjudas.
- Behandlingen för nyligen konstaterad kastrationsresistent metastaserad prostatacancer bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter som bedöms kunna bli aktuella för någon av de behandlingar som omfattas av avsnitten 12.3.3 - 12.3.5 bör bedömas och om möjligt handläggas av onkolog.
- Patienterna bör om möjligt erbjudas att delta i kliniska studier och att lämna biobanksprover.
- Män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, abirateron eller enzalutamid (⊕⊕⊕⊕). Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern (⊕⊕).
- Andra och tredje linjens behandling beror bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat: Docetaxel, abirateron, enzalutamid, kabazitaxel (endast om docetaxel tidigare givits) och radium-223 (i andra linjen enbart om cytostatika inte har kunnat och inte kan användas, se även andra restriktioner i avsnittet om radium-223, se avsnitt 13.3.5.1) (⊕⊕⊕⊕).
- Behandling med abirateron efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt [348, 356] (⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (PPC).

Det finns nu flera godkända, effektiva behandlingar för män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC = ”metastatic castration resistent prostate cancer”): cytostatika (docetaxel, kabazitaxel), hormonbehandlingar (abirateron, enzalutamid) och en radionuklid (radium-223). Endast tre av dem (docetaxel, abirateron, enzalutamid) är godkända för inledande (första linjens) behandling. Effekten av behandling i andra och tredje linjen är i regel sämre och kortvarigare. Det beror på både att fler cancerkloner blir behandlingsresistenta och att patienternas allmäntillstånd försämras av sjukdom och behandlingsbiverkningar. Omkring en tredjedel av patienterna har primär behandlingsresistens mot abirateron och enzalutamid [348, 356]. Det är viktigt att upptäcka behandlingsresistens tidigt, så att patienten snabbt kan erbjudas byte av behandling.

Det saknas kunskap om bästa tidpunkten för start av behandling och i vilken sekvens eller i vilka kombinationer dessa behandlingar bör ges [356-358]. Flera prospektiva studier pågår, men resultat saknas ännu. De retrospektiva studier som publicerats är för små för att säkra slutsatser ska kunna dras [346]. Det är därför svårt att rekommendera vilken av behandlingarna som ska användas först, inte minst för den växande grupp av patienter som fått tilläggsbehandling med docetaxel i samband med start av kastrationsbehandling. Patienterna bör om möjligt erbjudas inklusion i kliniska prövningar och att lämna biobanksprov för utveckling av biomarkörer som kan styra behandlingsvalet.

Majoriteten av patienterna i de randomiserade behandlingsstudierna var yngre än 75 år och hade gott allmäntillstånd (ECOG 0–1, definition se nedan). Studiernas resultat är därför framför allt

applicerbara på denna patientgrupp. Patienter med sämre allmäntillstånd (ECOG 2) hade generellt sämre behandlingseffekt, varför det är tveksamt om de bör erbjudas någon av de mCRPC-specifika behandlingarna. Om nedsättning av allmäntillståndet till ECOG 2 bedöms bero på prostatacancersjukdomen bör dock behandling erbjudas. Det saknas evidens för behandling av patienter med kraftigt försämrat allmäntillstånd (ECOG ≥ 3), så dessa patienter bör inte behandlas med de nya läkemedlen [359-363].

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

NPCR har utvecklat ett uppföljningsverktyg för män med spridd prostatacancer: Patientöversikt prostatacancer (PPC). PPC presenterar sjukdomsförlopp och behandling grafiskt över en tidsaxel, vilket ger stöd för mötet mellan patient och läkare. Patienten kan registrera sina symtom inför besöket via internet, antingen hemma eller på mottagningen (ePROM), så att de automatiskt överförs i den visuella översikten i PPC. PPC är också ett viktigt verktyg för utvärdering och kvalitetssäkring av behandlingen – lokalt, regionalt och nationellt.

13.3.1 Basal utredning, uppföljning och utvärdering av behandling

Behandlingsbeslut bör baseras på värdering av bilddiagnostik, laboratorievärden och behandlingarnas biverkningsprofil, samt patientens symtom, allmäntillstånd, övriga sjukdomar och egna 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 (aktiviteter i det dagliga livet, ADL). Aktiv och rörlig mer än hälften av dagen.
  - ECOG 3: Klarar bara delar av ADL själv. Rörlig mindre än hälften av dagen; sängliggande eller bekvämt sittande större delen av dagen.
  - ECOG 4: Klarar inte ADL själv. Helt beroende av daglig omvårdnad. Tillbringar hela dagen i sängen eller bekvämt sittande.
- Laboratorieprov: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, albumin, kreatinin, ASAT, ALAT, bilirubin, ALP, PSA, testosteron.
- Bilddiagnostik: skelettskintigrafi och DT buk-torax.
- Diskussion om handläggningen vid MDK. I anmälan bör 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, ALAT, ALP, PSA.
  - DT torax/buk och skelettskintigrafi bör vid tecken till primär behandlingsresistens (ökade symtom eller stigande PSA) utföras efter 3 månader, annars efter 6 månader.
  - Uppföljande DT torax/buk och skelettskintigrafi bör därefter utföras vid ökade symtom eller stigande PSA och minst en gång per år (⊕).
- Registrering i Patientöversikt prostatacancer (PPC), inklusive ePROM.

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.

13.3.2 Avslutande av sjukdomsspecifik behandling

Grundprincipen är att sjukdomsspecifik behandling, med undantag för kastrationsbehandlingen, bör 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 bör behandlingen avslutas vid minst två av följande:

- klinisk progress (nytillkomna symtom eller försämrat allmäntillstånd)
- biokemisk progress (≥ 25 % från lägsta PSA-värdet efter start av senast givna behandlingen, dock minst en stegring ≥ 2 µg/l)
- radiologisk progress (ökning av befintliga eller nytillkomna 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 bör därför inte leda till att behandlingen avbryts [364, 365]. 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 [366]. Ökad initial aktivitet (”bone flare”) på skelettskintigrafi och ökad skleros på DT kan bero på en läkningsprocess.

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

13.3.3 Hormonellt verkande behandlingar

13.3.3.1 Abirateron med prednisolon

Abirateron blockerar enzymet 17α-hydroxylas och därmed all syntes av testosteron. Abirateron tillsammans med prednison dagligen minskar symtomen, förbättrar livskvaliteten och förlänger medianöverlevnaden med 4 månader för män med progredierande mCRPC, oberoende av om docetaxel tidigare givits eller inte [360, 367].

Indikation: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) oavsett symtom. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern.

Dosering: Abirateron 500 mg, 2 kapslar en gång dagligen i kombination med prednisolon (tablett) 10 mg peroralt.

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

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

Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt minst en gång per månad under de 3 första månaderna för värdering av biverkningar. Därefter enligt individuell bedömning.
- Baslinjeprover: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Om baslinjeproverna är normala: K, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP vid 2 och 4 veckor efter behandlingsstart samt därefter varje månad under de 3 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 12:e vecka.

Byte av kortikosteroid: Vid långsam stigande PSA-värden hos patienter som initialt haft god behandlingseffekt av abirateron, kan byte av prednisolon till dexametason (0.5 mg) övervägas. Bytet ger sjunkande PSA-värden hos uppemot hälften av patienterna [368].

13.3.3.2 Enzalutamid

Enzalutamid är en androgenreceptorblockerare som minskar symtomen, förbättrar livskvaliteten och förlänger medianöverlevnaden med 4 månader för män med progredierande mCRPC, oberoende av om docetaxel tidigare givits eller inte [369, 370].

Indikation: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) oavsett symtom. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern.

Dosering: Enzalutamid 40 mg, 4 tabletter en gång dagligen.

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

Uppföljning:

- Sjuksköterskekontakt en gång per månad för värdering av biverkningar.

- Baslinjeprover: Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA.
- Patologiska baslinjeprover får följas enligt individuell bedömning.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) var 12:e vecka.

13.3.4 Cytostatika

13.3.4.1 Docetaxel

Docetaxel är ett cytostatikum som verkar genom bindning till tubulin i cellerna, stabiliserar mikrotubuli och därmed hämmar celldelning. Docetaxel i kombination med prednisolon, som tillägg till kastrationsbehandling, minskar symtomen, förbättrar livskvaliteten och förlänger medianöverlevnaden med 3–9 månader [361, 362, 371, 372]. Evidensen för veckovis behandling är något svagare än för 2- och 3-veckorsschema [361, 362, 371, 372]. Effekten var god i alla åldersgrupper och oberoende av om patienterna hade smärtor eller inte när behandlingen påbörjades [361, 362, 371, 372]. Efter de första cyklerna kan man ibland se en övergående ökning av PSA (”flare”) som inte beror på progress av sjukdomen [364, 365].

Indikation: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) oavsett symtom. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern.

Dosering: Docetaxel kan ges som intravenös infusion varje, varannan eller var 3:e vecka i doserna 30 mg/m^2, 50 mg/m^2 resp. 75 mg/m^2 i kombination med prednisolon 10 mg peroralt, 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 cykler (5 veckovisa behandlingar, en veckas paus) vid 1-veckasregim.

Osteoporosbehandling bör ges eftersom mer än 3 månaders behandling med kortison förväntas.

Biverkningar: Benmärgspåverkan (anemi, leukopeni samt trombocytopeni), trötthet, perifer neuropati, smakpåverkan, 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 12:e vecka.

13.3.4.2 Kabazitaxel

Kabazitaxel är ett med docetaxel närbesläktat cytostatikum som förlänger medianöverlevnaden med 2,5 månader för män med mCRPC som har progress efter tidigare behandling med

docetaxel (jämfört med mitoxantron) [373]. Dosering med 20 mg/m^2 ger likvärdig effekt och mindre biverkningar än 25 mg/m^2 [374]. Kabazitaxel har inte bättre effekt än docetaxel som första linjens behandling för mCRPC [375].

Indikation: Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) oavsett symtom, som tidigare med god effekt behandlats med docetaxel och därefter haft sjukdomsprogress inom 3 månader (enligt NT-rådet).

Dosering: Kabazitaxel 20 mg/m^2 ges som intravenös infusion var 3:e vecka i kombination med prednison eller prednisolon 10 mg peroralt dagligen under hela behandlingen. Premedicinering med steroider, antihistamin och H2-agonister bör ges före varje behandling. Profylaktisk behandling med G-CSF kan ges efter individuell bedömning. Vid god effekt och acceptabel toxicitet planeras 6–8 cykler.

Osteoporosbehandling bör ges eftersom mer än 3 månaders behandling med kortison förväntas.

Biverkningar: Benmärgspåverkan (anemi, leukopeni, trombocytopeni), trötthet, diarré, illamående. Kemisk cystit (hematuri) förekommer och kan vara behandlingsbegränsande. Äldre män (> 75 år) har ökad risk för biverkningar [373].

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.

13.3.4.3 Övrig cytostatikabehandling

Det finns ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Exempel är KEES [376] (kombination av ketokonazol, etoposid, estramustin, sendoxan och prednisolon givet peroralt) och sendoxan [377] i kombination med prednisolon. Dessa behandlingar kan hos vissa patienter vara av värde i symtomlindrande syfte om andra mer potenta läkemedel av något skäl inte kan ges.

Kastrationsresistent prostatacancer utvecklar efter lång behandlingstid ibland cellkloner med neuroendokrin fenotyp. Dessa cellkloner producerar inget eller mycket lite PSA och sprider sig ofta till lever och lungor. I skelettet ger de ofta lytiska metastaser. Om patientens allmäntillstånd tillåter kan kombinationsbehandling med platinapreparat och alkaloid (etoposid) övervägas, liksom behandling med ett taxanpreparat [126].

13.3.5 Radionuklidbehandling

13.3.5.1 Radium-223

Radium-223 är en isotop som i skelettet tas om hand på samma sätt som kalcium. Radium-223 binder selektivt till mineral i benvävnad, där den avger strålning (alfa-partiklar) med kort räckvidd. Radium-223, givet som 6 injektioner med 4 veckors mellanrum, förlänger medianöverlevnaden för män med mCRPC med knappt 4 månader och tiden till symtomgivande skelettrelaterade händelser med 6 månader, jämfört med placebo [378]. Ingen effekt påvisades för

patienter med färre än 6 metastaser eller med normala alkaliska fosfataser (s-ALP) [378]. Kombination av radium-223 med abirateron och prednisolon ger påtagligt ökad risk för frakturer [379]. Detta har lett till att Läkemedelsverket har begränsat indikationen för radium-223 och stärkt kravet på uppföljning av skelettstatus och behandling för att reducera frakturrisken (se Indikation och Frakturprofylax nedan).

Indikation: Radium-223 kan erbjudas som tredje linjens behandling för kastrationsresistent prostatacancer till män i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) och minst 6 sklerotiska skelettmetastaser, under förutsättning att skelettmetastaserna bedöms ge symtom och att inte viscerala metastaser föreligger. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern. Radium-223 kan ges som andra linjens behandling om cytostatika inte har kunnat och inte kan användas. För män med hög risk för frakturer bör den möjliga nyttan med radium-223 vägas mot en eventuell, behandlingsrelaterad riskökning för frakturer.

Dosering: Radium-223 ges som intravenösa injektioner i dos 55 kBq/kg kroppsvikt var 4:e vecka vid 6 tillfällen.

Frakturprofylax: Behandling med zoledronsyra (vid njursvikt: denosumab) bör ges var 4:e eller 12:e vecka i kombination med D-vitamin och kalktabletter.

Biverkningar: De vanligaste 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:
Det är oklart hur behandlingseffekten av radium-223 ska utvärderas. Varken stigande PSA, ökad aktivitet på skintigrafi eller ökad smärta är liktydigt med dålig behandlingseffekt. Sjunkande ALP talar för gynnsam effekt [378]. Hela behandlingen om 6 månadsvisa injektioner bör genomföras om inte allmäntillståndet eller benmärgsfunktionen försämras allt för mycket.

- Sjuksköterskekontakt inför 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.
- DT torax/buk efter 3 månader för att utesluta tillkomst av visceral metastasering och uttalad lymfkörtelmetastasering.
- Läkarbesök med provtagning (Hb, LPK inkl. neutrofila, TPK, Na, K, Ca, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP, PSA) var 3:e månad.

13.3.6 Kortison, progesteron, östrogen

För patienter som inte bedöms tåla någon av de ovanstående sjukdomsspecifika behandlingarna kan tillägg av dexametason 0,5 mg dagligen eller prednisolon 10 mg dagligen minska PSA-värdena (effekt ses hos omkring en femtedel av patienterna) [380]. Dexametason är sannolikt mer effektivt än prednisolon [381, 382]. Det är oklart om dessa effekter på PSA återspeglar en kliniskt betydelsefull effekt på cancersjukdomen. Kortison används också i kombination med cytostatika och abirateron. Vid behandling med kortison under mer än 3 månader bör profylax ges mot osteoporos (⊕⊕⊕⊕).

Det finns en viss dokumentation för effekt av medroxiprogesteronacetat som behandling för kastrationsresistent prostatacancer [383]. Polyestradiolfosfat har använts ensamt eller som tillägg till kastrationsbehandling vid kastrationsresistent prostatacancer, men det finns ingen vetenskaplig dokumentation för effekten [384].

13.3.7 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 [385] 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 behandlingar riktade mot dessa mekanismer och även nya biomarkörer som potentiellt skulle kunna förutse behandlingssvar. Det pågår ett flertal sekvens- och kombinationsstudier av redan godkända preparat. Dessutom testas ett stort antal nya målriktade behandlingar med olika verkningsmekanism (hormonbehandlingar, immunbehandlingar, PARP-hämmare, Lutetium-177-PSMA m.m.) [386].

I Sverige pågår för närvarande PROBIO-studien, i vilken man vill undersöka huruvida man med behandling styrd av analys av cirkulerande tumör-DNA kan förbättra överlevnaden i mCRPC [387].

För översikt se www.cancercentrum.se/cancerstudier samt NCI-översikt av kliniska prövningar, www.clinicaltrials.gov/.

Lutetium-177-PSMA är en behandling som uppvisar lovande resultat i ett antal publikationer [388-390]. Det pågår randomiserade studier, bl.a. Visionstudien i vilken flera svenska centra deltar. Behandlingen får i dagsläget anses vara lovande och responser överstigande 50–75 % beskrivs beroende på i vilken klinisk situation som behandlingen givits. I avsaknad av randomiserade studier med påvisad överlevnadsvinst är det ännu ingen behandling som erbjuds utanför kliniska prövningar.

Immunbehandling är testat i ett flertal studier vid spridd kastrationsresistent sjukdom utan påvisad effekt, och idag finns det ingen indikation för denna läkemedelsgrupp vid spridd prostatacancer [391-393]. Dock finns data som stöder att immunbehandling kan vara effektivt för en mindre subgrupp av patienter, de vars sjukdom har påvisad MSI-H (mikrosatellitinstabilitet) eller dMMR (mismatch repair deficiency). Dessa patienter utgör ett fåtal procent av patienterna med mCRPC [394].

PARP-hämmare är ytterligare en målinriktad behandling som uppvisat lovande resultat för en subgrupp av patienter med mCRPC, de vars sjukdom har påvisad DRD (DNA-reparationsdefekt) [386]. Det pågår randomiserade studier för denna patientgrupp.

13.3.8 Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent 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 bör vid behov förmedla kontakt med kurator, dietist eller annan specialkompetens.

Omvårdnaden 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 bör bedömas på ett strukturerat sätt i samband med cytostatikabehandling. Se även Nationellt vårdprogram för palliativ vård.

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.

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Handläggningen bör ske enligt Nationellt vårdprogram för palliativ vård.
- När behandlingen inte längre är kurativ bör patienten ha ett brytpunktssamtal där det tydligt framgår att syftet inte längre är att bota utan att fördröja sjukdomsförloppet.
- 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 bör extern strålbehandling mot primärtumören övervägas (⊕⊕).
- Vid ökande ryggsmärtor bör MRT av kotpelaren övervägas, så att en eventuell epidural tumörväxt kan upptäckas och strålbehandling inledas redan innan ryggmärgen komprimeras (klinisk praxis).
- Vid skelettsmärta som kan vara orsakad av metastaser bör 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 klinisk misstanke om ryggmärgskompression bör kortison ges omedelbart i hög dos (⊕⊕⊕). Utredning och behandling bör genomföras akut.
- Det bör finnas tydliga och väl kända regionala rutiner för hur ryggmärgskompression ska handläggas (klinisk praxis).
- Postoperativ extern strålbehandling bör ges omkring en månad efter kirurgi för patologiska frakturer och ryggmärgskompression (⊕⊕).
- Behandling med zoledronsyra eller denosumab kan 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 bör värderas (t.ex. med ortopantomogram) och eventuell tandsanering göras före behandlingen (⊕⊕⊕). Tillskott av vitamin D och kalcium bör ges (⊕⊕⊕⊕). S-kalciumnivå bör följas (⊕⊕⊕⊕).
- 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.

14.1 Övrig hormonell behandling med kortison, progesteron, östrogen

Rekommendationer

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

Hos patienter där annan sjukdomsspecifik behandling inte är aktuell kan en låg dos prednisolon på 10 mg dagligen påverka PSA-värdena hos omkring en femtedel av patienterna [380]. Andra studier tyder på att dexametason 0,5 mg dagligen är mer effektivt [381, 382]. 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 behandlingarna, bl.a. cytostatika och vid abirateronbehandling. Kortisonbehandlingen blir i många fall långvarig och ska därför ges tillsammans med osteoporosprofylax.

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. Vid svårbehandlade symtom och situationer bör man kontakta en specialist i palliativ medicin för diskussion och samråd.

14.2 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 12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)).

Intravenös infusion av zoledronsyra var 3:e vecka har i en studie med vissa metodologiska svagheter visats minska risken något för patologiska frakturer och kotkompressioner hos patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer [395]. Denosumab subkutant var 4:e vecka är mer effektivt än zoledronsyra och kan, till skillnad från zoledronsyra, användas även vid nedsatt njurfunktion [127]. Eftersom kostnaden för generisk zoledronsyra är betydligt lägre än för denosumab rekommenderar Socialstyrelsen emellertid i första hand zoledronsyra och i andra hand denosumab, båda med dosering var 4:e vecka. Behandling med zoledronsyra var 3:e månad är dock sannolikt lika effektivt som dosering av 4:e vecka [396].

14.3 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 [128, 397] (⊕⊕). Syftet är att genom lokal kontroll förebygga senare smärtor och obstruktion av övre och nedre urinvägarna samt rektum. Vid manifesta symtom eller obstruktion bör 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 avflödeshinder bör detta åtgärdas med transuretral resektion av prostata (TURP) före strålbehandlingen (⊕). Obehandlat avflödeshinder och urinläckage 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.

14.4 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 [129]. Vanligen ges 8 Gy i en fraktion [129]. Ytterligare strålbehandling mot samma område ger smärtlindring hos drygt hälften av patienterna [398]. 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 4:e vecka ger förutom smärtlindring även förlängd överlevnad för patienter med förväntad kvarvarande livstid över 6 månader (se 13.3.5 Radionuklidbehandling). 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 bör därför inte ges till patienter med < 2,5 leukocyter eller < 100 trombocyter per nanoliter, mycket utbredd skelettmetastasering (”superscan”) eller tidigare extern strålbehandling mot en stor del av benmärgen. Njursvikt är en relativ kontraindikation.

14.5 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 bör en hög dos kortison (exempelvis 32 mg betametason intravenöst) ges omedelbart, i väntan på MRT. Utredningen och behandlingen bör göras akut, under förutsättning att man bedömer att det är möjligt att rädda viktiga neurologiska funktioner [399]. 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 bör hållas fastande och även i övrigt förberedas för en akut operation. Resturin bör kontrolleras, och kateter sättas om sådan urin påvisas.

En ryggkirurg bör kontaktas omedelbart vid påvisad ryggmärgskompression. Om möjligt bör kirurgisk dekompression och stabilisering genomföras [400]. Om det inte bedöms vara lämpligt med kirurgi bör en onkolog kontaktas för att ta ställning till extern strålbehandling. Efter en lyckad kirurgisk intervention bör man ge postoperativ strålbehandling.

14.6 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 14.3 Palliativ strålbehandling mot primärtumören). Om cancern 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 urinläckage. För patienten är det då vanligen bättre med ren intermittent katetrisering (RIK) eller en permanent blåskateter (om möjligt suprapubiskt).

14.7 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 (⊕⊕) [401]. 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 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.

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

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

15.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient bör 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). Se även avsnitt 2.3 Lagstöd.

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

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

15.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör skrivas i samråd med och vara skriven för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Under 2020 kommer fortsatt digitalisering av Min vårdplan att ske, och vårdplanen kommer att finnas tillgänglig på den nationella e-tjänsten *Stöd och behandling*, som ägs och förvaltas av 1177. Läs mer på cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/.

15.3 Aktiva överlämningar

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

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt muntligt eller skriftligt med nästa instans. Muntlig information bör alltid kompletteras med skriftlig. 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 bör följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

15.4 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 Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom under utredning och behandling samt efter avslutad behandling. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, bör cancerrehabilitering ingå. För att adekvat kunna kartlägga rehabiliteringsbehovet bör man använda ett bedömningsinstrument. Behovet av cancerrehabilitering bör bedömas regelbundet. 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.

Läs mer om bedömning av rehabiliteringsbehov på RCC:s webbplats.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All legitimerad personal inom cancersjukvård och primärvård bör kunna göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov bör patienten alltid erbjudas insatser från någon med kompetens inom specialiserad rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut, sexolog och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

15.5 Sexualitet

15.5.1 Sexuell rehabilitering

Behandling av prostatacancer påverkar den sexuella funktionen och det sexuella välbefinnandet, vilket i sin tur påverkar livskvaliteten och relationen till en eventuell partner [402-405]. Inför behandling ska patienten och den eventuella partnern informeras, såväl muntligt som skriftligt, om behandlingsalternativens påverkan på sexuell funktion och sexuellt välbefinnande, samt om sexuell rehabilitering. Patienten bör få patientinformation om sexualitet (Bilaga).

Sexuell rehabilitering innebär samordnade och multidisciplinära åtgärder för att främja patientens möjlighet att återvinna bästa möjliga sexuell funktion och sexuella välbefinnande [404, 405]. Rehabiliteringen bör utgå från patientens behov genom tydliga målinriktade insatser. Det är viktigt att patientens inflytande beaktas och säkras vid planering, genomförande och uppföljning.

Vården bör vara öppen för en bred variation mellan olika individer när det gäller sexuell identitet och dess betydelse för patientens livssituation. Många patientgrupper har erfarenheter och behov som skiljer sig från dem hos äldre, heterosexuella män som lever i en parrelation. Den kan t.ex. gälla yngre, ensamstående och homo- och bisexuella män [406].

15.5.2 Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård

Enheter som behandlar män med prostatacancer bör antingen själv ha eller kunna hänvisa till vårdpersonal med sexologisk kompetens. Samverkan kan se olika ut beroende på lokala förutsättningar och tillgång till medarbetare med sexologisk kompetens. Samverkan kan ske med sexualrådgivare/sexolog som finns inom externa team för cancerrehabilitering, men det kan vara en fördel att det finns en sexualrådgivare/sexolog knuten till urolog- eller onkologienheten, så att den sexuella rehabiliteringen integreras i den övriga verksamheten. En svensk studie visar att patientens erektila funktion efter nervsparande kirurgi förbättras mer när en sexolog integreras i den sexuella rehabiliteringen vid en urologisk enhet [407].

15.5.3 Sexuell lust

Den sexuella lusten påverkas inte direkt av att prostatakörteln opereras bort eller bestrålas. Däremot kan den sexuella lusten tillfälligt minska på grund av oro, stress, nedstämdhet och trötthet i samband med sjukdomen och olika behandlingar [408]. Kastrationsbehandling minskar vanligen den sexuella lusten kraftigt (se nedan).

15.5.4 Orgasm, ejakulation och klimakturi

Sjukvårdspersonal bör i samtal vara tydliga med vad de menar med begreppen orgasm och utlösning (ejakulation), eftersom många lekmän inte förstår skillnaden [409].

Efter operation försvinner ejakulationen medan förmågan till orgasm finns kvar. En del upplever orgasmen som oförändrad, medan andra upplever den som svagare, kortare, smärtsam eller intensivare [404, 405, 410, 411]. Omkring en fjärdedel får ett mindre urinläckage i samband med penetration eller orgasm (klimakturi) [409]. En del män och deras partner upplever detta som besvärande [412]. Klimakturi brukar försvinna eller minska och orgasmupplevelsen förbättras under det första året.

Även efter strålbehandling kan orgasmen förändras och upplevas som smärtsam. Mängden ejakulat minskar ofta och blodtillblandning i ejakulatet förekommer [413]. Klimakturi är ovanligt [414].

15.5.5 Penisförändring

Efter operation upplever många patienter en penisförkortning. Denna upplevelse förknippas ofta med minskad självkänsla. Vid mätning av sträckt penis under MRT-undersökning sågs maximal förkortning, cirka 2 cm, 10 dagar efter operationen, varefter längden successivt ökade. Efter 12 månader har längden vanligen återgått till den ursprungliga. [415]. Det finns måttlig evidens för att regelbundet bruk av vakuumpump kan motverka penisförkortningen [416].

15.5.6 Erektil dysfunktion

Före radikal prostatektomi bör operatören samråda med patienten i beslutet om nervsparande teknik eller bred excision, och ge en realistisk uppskattning av sannolikheten för återhämtning av spontan erektion och för erektion med stöd av tablettbehandling. Motsvarande gäller inför strålbehandling.

Efter operation och strålbehandling är erektil dysfunktion mycket vanlig. 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. Erektionsförmågan kan återhämta sig successivt under åtminstone 3 år efter nervsparande kirurgi. Chansen att erektionsförmågan ska återkomma är större om det har gått att spara båda neurovaskulära buntarna vid operationen (vilket beror på tumörens läge och storlek samt operatörens vana), om patienten är relativt ung och om han hade god preoperativ erektionsförmåga. Chansen är obefintlig efter bred resektion av båda buntarna och om patienten hade erektionssvikt redan preoperativt.

Orsakerna till erektil dysfunktion efter strålbehandling är oklara; såväl neurogena som vaskulära orsaker är tänkbara [403]. Om erektionsförmågan före strålbehandlingen var god och GnRH-analog inte har givits, fungerar vanligen behandling med PDE5-hämmare väl [417-419].

15.5.7 Behandling av erektil dysfunktion

Behandling av erektil dysfunktion kan påbörjas tidigt efter operation men bör individualiseras i samråd med patienten [404, 405]. Erektil funktion spelar olika stor roll i människors liv och sjukvårdspersonal bör utgå från en stor variation i människors sexuella praktik.

PDE5-hämmare kan ges vid behov eller som daglig dosering. Daglig dosering av PDE5-hämmare ger något bättre läkemedelsstimulerad erektion än dosering vid behov så länge behandlingen pågår, men regelbunden behandling förbättrar inte återhämtning av den spontana erektionsförmågan jämfört med dosering vid behov [404, 405]. För män som genomgått nervsparande kirurgi kan bäckenbottenträning vara gynnsamt för återhämtning av erektionsförmågan, särskilt vid urinläckage.

PDE5-hämmare ingår inte i läkemedelsförmånen. Vid förskrivning bör hänsyn tas till de stora kostnadsskillnaderna. Sildenafil, vardenafil och tadalafil finns som generika, men apoteken byter inte automatiskt till det billigaste preparatet. Vid förskrivning kan även provförpackningar förskrivas av flera PDE5-hämmare för att patienten ska kunna prova sig fram innan en större förpackning förskrivs.

Uppföljning är viktigt för dosjustering och eventuellt byte av läkemedel eller hjälpmedel. Patienten bör uppmuntras att prova sig fram mellan olika preparat och styrkor. För att patienten inte ska känna krav att genomföra en gemensam sexuell aktivitet kan han uppmuntras att själv stimulera penis efter tablettintag, alternativt använda erektionspump.

Behandling med PDE5-hämmare kräver en viss funktion i erektionsnerverna; om mannen inte spontant får en begynnande erektion ger behandlingen mycket sällan tillfredsställande styvnad. I sådana fall är det bättre att tidigt påbörja behandling med lokalt verkande läkemedel eller vakuumpump, se nedan. För män som genomgått nervsparande kirurgi kan bäckenbottenträning vara gynnsamt för återhämtningen av erektionsförmågan, särskilt om de har urinläckage [420].

Om den spontana erektionsförmågan är minimal eller saknas, och om tablettbehandling inte ger tillräcklig effekt, bör patienten erbjudas intrakavernös injektionsbehandling (aviptadil/fentolamin eller alprostadil) eller lokalbehandling, i urinrörets övre del, med alprostadil i form av urinrörsstift eller som kräm. Det är viktigt att patienten undervisas i rätt administreringsteknik. Vid behandling med intrakavernös injektion bör patienten få träna injektionsteknik på mottagningen. För ytterligare detaljer kring läkemedelshanteringen kan information om webbplatsen www.medicininstruktioner.se lämnas. Patienten och hans eventuella partner bör se de första injektionerna som ett sätt att träna injektionsteknik och vid behov titrera dosen, och inte förvänta

sig tillfredsställande penetrerande samlag initialt. För mer detaljerad information om erektionsbehandling – se bilaga.

För män som genomgått nervsparande kirurgi kan bäckenbottenträning vara gynnsamt för återhämtningen av erektionsförmågan, särskilt om de har urinläckage [420]. Patientinformation om bäckenbottenträning finns RCC:s webbplats.

15.5.8 Hjälpmedel och implantat

Förutom farmakologisk behandling kan vakuumpump användas för att få erektion [399, 400, 421]. När svällkropparna fylls med blod träs en gummiring, så kallad penisring, över penisbasen för att behålla erektionen. Det finns måttlig evidens för att regelbunden användning av vakuumpump efter radikal prostatektomi motverkar penisförkortning, men ingen evidens för att återhämtning av spontanerektion förbättras [416]. Sjukvården tillhandahåller varken pump eller penisring, utan patienten hänvisas till apotek, e-handel eller butiker som säljer sexualtekniska hjälpmedel.

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.

15.5.9 Infertilitet

Patienterna bör få information om att behandling av prostatacancer försämrar eller omöjliggör möjligheten att bli biologisk förälder genom vaginalt samlag, men att IVF fortfarande är möjligt. Nedfrysning av spermier kan erbjudas, men den får bekostas av patienten själv om han är över en viss ålder (olika ålder i olika regioner).

15.5.10 Kastrationsbehandling och sexualitet

Kastrationsbehandling minskar oftast sexuell lust och funktion kraftigt. Ofta försvinner både lust och erektionsförmåga helt, vilket försvårar sexuell rehabilitering [246, 418]. Omkring en femtedel av männen har en viss bevarad lust och fortsatt sexuell aktivitet [422]. Dessa män bör erbjudas sexuell rehabilitering.

Den sexuella lusten kan återvända successivt om den hormonella behandlingen avslutas. Hos män med kvarvarande nedsättning av den sexuella lusten mer än 3 månader efter avslutad hormonbehandling bör plasmatestosteron kontrolleras, se avsnitt 15.6 Substitution med testosteron.

15.6 Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer

Hos män som har bristande sexuell lust eller andra symtom på hypogonadism bör totalt p-testosteron kontrolleras. P-testosteron bör tas som fastevärde på morgonen. Diagnosen hypogonadism bör konfirmeras med ett ytterligare prov taget på samma sätt [423]. Det finns inga belägg för att testosteronsubstitution ökar risken för att utveckla prostatacancer eller försämrar prognosen under eller efter prostatacancerbehandling, med undantag för kastrationsbehandling (inklusive neoadjuvant och adjuvant) [423-426]. Testosteronsubstitution innebär en *normalisering* av mannens testosteronnivåer, inte till högre nivåer än hos normogonadala män.

Symtomgivande hypogonadism (p-testosteron < 8–12 nmol/l utan substitution) hos män med misstänkt eller diagnostiserad prostatacancer bör behandlas enligt följande principer (⊕–⊕⊕):

- Vid start av testosteronsubstitution hos män med prostatacancer bör PSA kontrolleras tätare än normalt, så att en eventuell effekt på cancern kan upptäckas och åtgärdas.
- Vid pågående testosteronsubstitution bör p-testosteron kontrolleras tätare än normalt efter en prostatacancerdiagnos, så att en eventuell översubstitution kan upptäckas och åtgärdas.
- Om möjligt bör i första hand dermal beredning väljas, eftersom den snabbt kan avslutas och ger testosteronnivåer som är snarlika de fysiologiska.
- Män som under testosteronsubstitution har stigande PSA bör fortsätta med substitutionen och remitteras för utredning enligt SVF. Mannen kan stå kvar på substitution under utredningen som bör ske på samma sätt som för män med normalt testosteron.
- Män med testosteronsubstitution som diagnostiseras med prostatacancer kan fortsätta med substitutionen under behandling, om inte kastrationsbehandling är indicerad.
- Om hypogonadism diagnostiseras i väntan på fördröjd kurativ behandling kan man efter diskussion med patienten överväga att påbörja substitution och därefter följa PSA tätt. Substitution kan insättas direkt efter den kurativa behandlingen, om inte adjuvant kastrationsbehandling planeras.
- Män med testosteronsubstitution som får stigande PSA efter kurativt syftande behandling bör få sitt p-testosteron kontrollerat. Om de bedöms som normogonadala kan de fortsätta med substitutionen ända fram till en eventuell kastrationsbehandling.
- Indikationen för testosteronsubstitution bör i tveksamma fall (p-testosteron > 8 nmol/l före substitution) omvärderas kontinuerligt.

15.7 Urinläckage 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 1 år är chansen liten för ytterligare förbättring, under förutsättning att bäckenbottenträningen har utförts korrekt. Risken för bestående läckage ökar exponentiellt med åldern [179, 427].

Patienter med ett stort läckage kan få betydligt nedsatt livskvalitet. Enheter som utför radikal prostatektomi bör ha rehabiliteringsprogram för postoperativt urinläckage och uroterapeutisk kompetens.

15.7.1 Uroterapi

Rehabiliteringen bör inledas redan före ingreppet med information om och instruktion i bäckenbottenträning, så att patienterna kan börja träna redan preoperativt [428]. Se Patientinformation om bäckenbottenträning på RCC:s webbplats. De som läcker mycket efter att katetern tagits bort bör få aktivt stöd och planerad uppföljning av en uroterapeut. Om läckaget inte förbättras de kommande månaderna efter operationen trots bäckenbottenträning, kan elektrisk stimulering av sfinktern via anus provas.

I de fall där patienten har utvecklat överaktiv blåsa kan perkutan tibial nervstimulering (PTNS) med fördel provas. I behandling av överaktiv blåsa vid urinläckage hos kvinnor har det visat sig att PTNS kan ge god effekt [429]. Både elektrisk stimulering och PTNS utförs av en uroterapeut.

Det är viktigt att utvärdera behandlingarna. Bäckenbottenträning och elektrisk stimulering utvärderas med blöjvägningstest, medan PTNS utvärderas även med statistik över antalet toalettbesök.

15.7.2 Farmakologisk behandling

Patienter med trängningsinkontinens bör få prova antikolinergika [430, 431]. Detta problem är vanligt hos dem som har haft ett betydande avflödeshinder före prostatektomin. Om antikolinergika inte haft tillräckligt bra effekt eller orsakat intolerabla biverkningar kan beta-3-adrenoreceptoragonist (mirabegron) provas. Duloxetin kan prövas vid besvärande ansträngningsläckage [432]. 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 bör i första hand erbjudas kirurgisk behandling.

15.7.3 Implantatkirurgi

I Sverige används för närvarande nästan uteslutande artificiell sfinkter och slyngplastik, 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 bör erbjudas kontakt med en urolog som utför implantatkirurgi. Omkring 3 % av de män som opererats med radikal prostatektomi genomgår implantationskirurgi. Andelen patienter som får kirurgisk hjälp för sin inkontinens är sannolikt lägre än de som har ett stort läckage efter operationen, och fler patienter skulle sannolikt kunna bli hjälpta [433]. Det är därför viktigt med tät uppföljning på de patienter som har ett stort urinläckage och att informera dem om möjligheten till implantatkirurgi. 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 2 dygn med olika grader av fysisk aktivitet
- dryck- och urinlista 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.

15.8 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, stråluretrit, 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.

15.8.1 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.

15.8.1.1 Behandling av trängningar och trängningsinkontinens

Trängningar och trängningsinkontinens kan lindras genom aktiv rehabilitering med bäckenbottenträning och ”blåsträning” (⊕⊕⊕) [434]. Antikolinergika kan provas i samma doser som vid överaktiv blåsa (⊕⊕), och vid behov bör adekvata inkontinenshjälpmedel provas ut och förskrivas. För patienter med uttalade strålinducerade urinvägsbesvär (strålcystit) bör hyperbar syrgasbehandling (HBO) övervägas (⊕⊕⊕) [435-437]. Injektioner av botulinumtoxin i urinblåsan vid strålcystit är otillräckligt utvärderat. För enstaka patienter med svåra symtom kan urinavledning vara aktuell.

15.8.1.2 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 (⊕⊕) [436, 438].

15.8.2 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. Det saknas evidens för att de mycket olika förebyggande kostråd som ges i Sverige [439] kan minska tarmbesvären.

15.8.2.1 Behandling av lös avföring, gasbildning, trängningar och fekal inkontinens

Lös avföring och trängningar till avföring är inte helt ovanligt under slutet av strålbehandlingen (akut strålproktit), 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 (⊕⊕⊕)[440].

Här nedan ges en kortfattad beskrivning av vilka åtgärder som kan lindra symtomen. För en mer ingående beskrivning hänvisas till nationella dokumentet Vägledning för bäckenrehabilitering.

Formad avföring är lättare att hålla än lös avföring, men även alltför hård avföring kan vara ett bekymmer. Bulkmedel med resorberande funktion bör därför användas, medan preparat som verkar genom osmos i princip är kontraindicerade efter strålning mot bäckenområdet.

Mot lös avföring, läckage och trängningar kan antidiarroikum provas: Loperamid 2 mg vb, max 8/dygn. Börja med 1–2 tabletter 30 minuter före måltid. Vid nattliga trängningar: 2 tabletter före sänggående. Var observant på förstoppning, sänk då dosen. Loperamid kan också användas profylaktiskt inför t.ex. biobesök eller middagar.

Bulkmedel såsom Inolaxol, Visiblin eller Lunelax: Starta med 1–2 doser/dag, kan ökas till 3 doser per dag vid behov. Bulkmedel ger avföringen en bra konsistens och tarmen blir lättare att tömma. Det är viktigt att informera patienten om hur preparatet ska intas samt att behandlingstiden är under en längre period (4–6 veckor). Vid ofullständig eller fragmenterad avföring trots ovanstående medicinering kan man använda ett minilavemang, t.ex. Resulax, för att tömma tarmen bättre.

Ökad gasbildning är vanligt efter strålbehandling och då kan man pröva behandling med dimetikon (Minifom) 200 mg, 3–4 kapslar per dag, ingen övre dosgräns. En del patienter beskriver ökade besvär av fiberrik eller gasbildande föda såsom grovt bröd, lök, vitlök och kål.

Vid kolikartade buksmärtor kan spasmolytika prövas, i första hand Papaverin, 2–3 tabletter tillfälligt. I andra hand ges Egazil 0,2 mg, 2–3 tabletter per tillfälle. Vid kraftiga smärtor kan man ge Spasmofen stolpiller, ½–1 stolpiller.

Vid knipsmärtor i magen, oftast i samband med matintag eller defekation, kan man ge tablett Egazil 0,2 mg 1–2 x 2.

Verifierad akut strålproktit kan behandlas med natriumbutyrat 100 mmol/l, 80 ml dagligen i 3 veckor, kan förskrivas som en färdig beredning [441].

Som komplement till den farmakologiska behandlingen bör remiss till dietist skickas för bedömning och kostråd.

Vid avföringsläckage bör inkontinensskydd förskrivas, gärna luktreducerande. Analplugg kan vara ett alternativ mot små avföringsläckage. Kan förskrivas av läkare och uroterapeut.

15.8.2.2 Rektal blödning

Strålreaktion med telangiektasier och stelhet i tarmväggen kan ge ljusröd blödning i samband med avföring. Rektoskopi bör då utföras för att utesluta tarmcancer, men biopsier av slemhinnan i främre ändtarmsväggen bör om möjligt undvikas eftersom de kan ge fistelbildning. Besvärande blödningar kan behandlas med sukralfatlavemang [442], metronidazol (tablett), hyperbar syrgasbehandling (⊕⊕) [436], laserbehandling eller etsning med formalin (⊕) [441]. Tidigare har det varit vanligt att använda steroidklysma men evidensen för detta är svag.

15.9 Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos

Strikturer efter radikal prostatektomi uppstår vanligtvis i anastomosen och diagnostiseras oftast inom 6 månader. Strikturer uppstår hos några procent av patienterna efter öppen radikal prostatektomi [443, 444] och hos omkring 1 % efter robotassisterad kirurgi med fortlöpande suturteknik [444, 445]. Risken ökar med fetma, diabetes, rökning, tidigare TURP, stor peroperativ blödning, låg kirurgisk volym och adjuvant strålbehandling [443].

Efter strålbehandling av prostatacancer har uretrastrikturer rapporterats hos upp till 12 % (vanligtvis omkring 5 %) av patienterna, ibland flera år efter avslutad behandling [443]. Risken är störst efter en kombination av brakyterapi och extern strålbehandling [443].

15.9.1 Diagnostik

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

15.9.2 Behandling

Efter radikal prostatektomi räcker det ibland att dilatera med hydrofila katetrar, men ofta krävs en transuretral incision [443]. Återfall inom några månader är inte ovanligt och vid upprepade återfall kan ren intermittent 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 [443]. Om strikturen är belägen nära sfinktern bör behandling i första hand vara dilatationer, eftersom incision innebär en hög risk för inkontinens.

15.10 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 bör därför informeras om tidiga symtom och åtgärder. Lymfkörtelutrymning och strålbehandling av lymfkörtlar kan ge lymfödem i benen och i yttre genitalia. Efter lymfkörtelutrymning bör 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 bör en djup ventrombos uteslutas.

15.10.1 Behandling

Patienter med lätta eller måttliga lymfödem bör snarast möjligt remitteras till en lymfterapeut som är fysioterapeut, arbetsterapeut eller sjuksköterska med utbildning inom området. Det bör finnas en lymfterapeut inom varje sjukhusförvaltning där cancervård bedrivs.

Innan behandling inleds krävs noggrann läkarundersökning för att dels utesluta aktiv tumörsjukdom, dels identifiera kontraindikationer. De med mer uttalade ödem bör remitteras till en enhet inriktad på att behandla lymfödem.

För information om behandling, se Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering och vårdprogram för lymfödem www.lymfologi.se/vardprogram-lymfodem.

15.11 Biverkningar av hormonell behandling

Se avsnitt 12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist) där det också finns riktlinjer för diagnostik och behandling av osteoporos.

15.12 Fysisk aktivitet

Biverkningar av cancerbehandling, inklusive fatigue (uttalad trötthet), sömnstörningar och stress, kan minskas av regelbunden fysisk aktivitet [446, 447].

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 [448].

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 [449]. 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 fysioterapeut. Patienter med kastrationsbehandling bör särskilt få råd om konditions- och styrketräning [450]. Remiss kan skrivas för fysisk aktivitet på recept. Patientens fysiska aktivitet bör följas upp och stimuleras.

KAPITEL 16
Egenvård

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

Patienter med kastrationsbehandling bör få råd om konditions- och styrketräning, men även andra patientgrupper bör få råd om detta [446].

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 rökningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [12].

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 röka-linjen 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 [451-453].

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [454, 455].

Det vetenskapliga underlaget är svagt för att förändringar i kosten ska kunna påverka förloppet av prostatacancer [9, 456], 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.

KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Uppföljning av män som på eget initiativ PSA-testas och ligger under åtgärdsgränsen genomförs enligt intervallen i avsnitt 6.3.
- Uppföljning av män med ärftlig riskgrupp genomförs enligt avsnitt 6.4.5
- Uppföljning av män som har utretts enligt SVF utan fynd av cancer genomförs enligt figur 4 (efter MRT med PI-RADS 1–2 eller benigna biopsier efter föregående MRT) eller enligt figur 6 (efter benigna biopsier utan föregående MRT). Denna uppföljning utförs initialt av urolog men patienten bör efter genomgången initial uppföljning återemitteras till primärvården för årlig PSA-provtagning i 3–5 år eller till dess att kurativ behandling inte längre är aktuell. Remissen ska innehålla tydliga kriterier för vilken åtgärdsgräns som ska gälla för ny remiss enligt SVF samt information om uppföljningsintervall och uppföljningens längd. Om patienten behandlas med 5-alfareduktashämmare ska patienten återremitteras enligt SVF om PSA stiger med över 0,5 under en 2-årsperiod.
- Uppföljning under aktiv monitorering utförs enligt avsnitt 10.2.1, se även bilaga.
- Uppföljningens innehåll och intervall för patienter med prostatacancer sammanfattas i bilaga.
- Vid överrapportering av patienter med prostatacancer till läkare i primärvård eller hemsjukvård bör remissen innehålla de punkter som specificeras i avsnitt 15.5.
- Den enhet som ansvarar för uppföljning bör även ansvara för sjukskrivning och receptförskrivning.
- Behovet av rehabilitering efter kurativt syftande behandling bör bedömas vid upprepade tillfällen efter avslutad behandling, för övriga patienter när den primära utredningen är avslutad. Bedömningen upprepas när patienten själv rapporterar ett nytillkommet behov, samt vid återfall och progress.

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften:

- Att tidigt upptäcka progress och återfall.
- Att följa patientens behov av rehabilitering.

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Vid start av uppföljning bör patienten få en individualiserad uppföljningsplan som dokumenteras i Min vårdplan och omfattar:

- uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- översikt över de kommande årens kontroller

- datum för den första kontrollen eller besked om när och hur den första kallelsen kommer
- vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av läkemedel och hjälpmedel
- patientens eget ansvar.

17.2 Behovsbedömning för rehabilitering

Bedömningen bör göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering gärna med avsedda bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen
- Egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor och nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Sexuell rehabilitering
- Urin- och analinkontinens
- Svettningar
- Krisreaktioner, ångest, oro och ekonomiska problem, även hos närstående

Det är önskvärt att bedömningarna samordnas med NPCR:s elektroniska PROM-enkät (ePROM) som bl.a. fångar upp biverkningar.

17.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Nytillkomna urineringsbesvär
- Nytillkomna tarmbesvär
- Nytillkomna smärtor i skelett eller bäcken
- Spänningskänsla, tyngdkänsla eller svullnad i pungen eller benen
- Viktnedgång

17.4 Förslag till uppföljningsintervall

Se även bilaga 12, Uppföljning av män med prostatacancer.

17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Se tabell i bilaga 12. Uppföljningen avslutas efter 10 år om patienten är återfallsfri.
- *Innehåll:* Initialt besök för att lägga upp uppföljningsplanen, därefter brev eller telefonkontakt.
  - Behovsbedömning för rehabilitering sker via besök.

- Rektalundersökning endast vid symtom.
- PSA. Vid PSA >0,1 µg/l efter operation och vid PSA > 2 µg/l över nadir efter strålbehandling ska urolog konsulteras.
- Hb och kreatinin. För strålbehandlade kan Hb och kreatinin vara av värde eftersom det finns risk för rektalblödning och obstruktion av uretärostier i samband med strålcystit.

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

- *Bedömare*: Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk enhet, eller läkare i primärvård eller hemsjukvård (basal eller avancerad).
- *Intervall*: Halvårsvis för blodprov, årsvis för kontakt.
- *Innehåll*: Besök eller telefonkontakt för specifik anamnes avseende urineringsbesvär och skelettsmärtor. Analys av PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP.
- *Kommentarer*: En urolog bör kontaktas vid snabbt stigande PSA (dubblering < 1 år), PSA > 30 µg/l (om ingen annan, specifik gräns har angetts), vid stigande kreatinin liksom vid symtom som kan vara orsakade av cancersjukdomen, t.ex. urineringsbesvär eller skelettsmärtor. Patienten bör uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett.

17.4.3 Patienter med hormonell behandling

17.4.3.1 Patienter utan kända fjärrmetastaser

- *Bedömare*: Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk enhet. Patienterna kan under särskilda omständigheter tas över av läkare i primärvård eller hemsjukvård (basal eller avancerad).
- *Intervall*: Halvårsvis för blodprov, årsvis för kontakt.
- *Innehåll*:
  - Besök eller telefonkontakt för specifik anamnes avseende urineringsbesvär, skelettsmärtor och biverkningar av behandlingen.
  - Analys av PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP. Vid dåligt kliniskt svar på medicinsk kastrationsbehandling bör p-testosteron kontrolleras.
  - Patienten bör uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett.
  - Under kastrationsbehandling bör osteoporosrisken bedömas (se avsnitt 12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)). Bentäthetsmätning (DEXA) rekommenderas efter 1 års behandling vid riskfaktorer för osteoporos (> 80 år, rökning, lågt BMI, tidigare frakturer, kortison, fysisk inaktivitet), annars efter 3 år. Ny mätning efter 3 år om T > -1, efter 2 år om T-värdet är -1 till -2,5.
  - *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 bör handläggas av eller i samråd med en urolog och onkolog. Registrering bör ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer (PPC).

17.4.3.2 Patienter med fjärrmetastaser

- *Bedömare*: Läkare eller speciellt utbildad sjuksköterska vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall*: Initialt var 3:e månad. Övergång till var 6:e månad vid stabil sjukdom.
- *Innehåll*:
  - Specifik anamnes avseende urineringsbesvär, skelettsmärtor och biverkningar av behandlingen.
  - Analys av PSA, Hb, kreatinin och ALP.
  - Under kastrationsbehandling bör osteoporosrisken bedömas med 2–3 års intervall (se avsnitt 12.3.4 Biverkningar av kastrationsbehandling (kirurgisk kastration, GnRH-analog, GnRH-antagonist)). Bentäthetsmätning (DEXA) rekommenderas efter 1 års behandling för patienter med riskfaktorer för osteoporos (> 80 år, rökning, lågt BMI, tidigare frakturer, kortison, fysisk inaktivitet), annars efter 3 år. Ny mätning efter 3 år om T > -1, efter 2 år om T-värdet är -1 till -2,5.
- *Registrering*: Registrering bör ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer.
- *Kommentarer*: Se kommentarer för patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser, avsnitt 17.4.3.1. 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. Registrering bör ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer (PPC).

17.4.3.3 Patienter med klinisk progress under hormonell behandling

Patienter med progress bör bedömas för kompletterande onkologisk behandling. Patienter som inte bedöms lämpliga för onkologisk behandling, eller efter avslutad onkologisk behandling, följs individualiserat åtminstone var 3:e månad med symtomanalys och klinisk undersökning, samt värdering av behovet av behandling för att förebygga skelettkomplikationer. Analys av PSA (kan utelämnas om resultatet inte påverkar behandlingen), Hb och kreatinin.

Patienterna har stort behov av snabbt tillgänglig sjukvård. Samverkan mellan urolog, onkolog, kontaktssjuksköterska, primärvård och hemsjukvård är nödvändig. Det är viktigare att sjukvården är tillgänglig vid behov än att intervallerna mellan planerade kontroller hålls.

Registrering bör ske i NPCR:s modul Patientöversikt prostatacancer (PPC).

17.5 Ansvar

Läkare vid den enhet som ansvarar för uppföljningen ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning. Patienten bör informeras om detta. Patienten bör också informeras om vem som ansvarar för utprovning och förskrivning av hjälpmedel enligt lokal rutin.

Aktiv överlämning av behandlingsansvaret innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt muntligt eller skriftligt med nästa instans. Muntlig information bör alltid kompletteras med skriftlig. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

Remissinnehåll vid överlämning av uppföljningsansvar

Vid överlämning av uppföljningsansvaret till primärvård eller avancerad hemsjukvård bör följande tydligt framgå:

- Sammanfattning av genomgången behandling och dess syfte (kurativt behandlad eller spridd sjukdom i kronisk eller palliativ fas).
- Pågående behandling och dess planerade längd inkl. datum för senaste behandling.
- Identifierade rehabiliteringsbehov och pågående rehabilitering.
- Åtgärdsgränser vid PSA-progress.
- Förväntade sena symtom eller biverkningar av behandlingen och när dessa ska föranleda ny kontakt med urologisk eller onkologisk enhet.
- Åtgärder vid nya rehabiliteringsbehov.

17.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Patienten bör vända sig till sin behandlande enhet, eller remitteras dit av primärvården, vid inkontinensbesvär eller symtom på strålcystit eller strålproktit, som i ovanliga fall kan uppstå efter avslutad uppföljning.

17.7 Bakgrund och evidensläge

Det saknas evidens för lämpliga uppföljningsintervall. Förslagen ovan baseras framför allt på klinisk erfarenhet.

KAPITEL 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 [457]. 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.

Primär diagnostik: Övergången till riktade biopsier innebär att det krävs särskild kompetens för att bedriva prostatacancerdiagnostik. Urologer som tar riktade biopsier måste kunna bedöma MRT-bilder för att definiera det misstänkta område som ska biopseras. För att träffa en liten misstänkt tumör i främre delen av en stor prostatakörtel krävs stor erfarenhet av prostatabiopsering. Radiologer som bedömer MRT prostata bör bedöma minst 100 sådana MRT varje år och följa upp sina biopsiresultat. Se krav på utförande i avsnitt 7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT).

Diagnostik av återfall: Handläggningen av patienter med stigande PSA-värde efter radikal prostatektomi eller strålbehandling bör 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). Vårdprogramgruppen har därför bett uropatologernas KVAST-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. Omvänt gäller att enheter som inte kan erbjuda en kontaktsjuksköterska inte ska handlägga patienter med prostatacancer.

Aktiv monitorering bör ske vid en urologenhet med god kompetens för att ta riktade biopsier baserad på MRT.

Radikal prostatektomi kräver skicklighet, stor erfarenhet och multiprofessionellt samarbete för att både goda onkologiska och funktionella resultat ska kunna uppnås [458-462]. 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 [460]. Ingreppet bör därför endast utföras vid enheter som uppfyller följande krav:

- Enheten bör delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 9 Multidisciplinär konferens (MDK).
- Resultat bör rapporteras enligt Nationella prostatacancerregistrets riktlinjer, inklusive patientenkäten för värdering av biverkningar.

- Det bör finnas rehabiliteringsprogram för kontinens och sexuell funktion. Uroterapeutisk kompetens bör finnas tillgänglig.
- Både enhetens och operatörens operationsvolym påverkar resultaten [458-462]. Det bör finnas minst två erfarna operatörer vid enheten som vardera utför mer än 25 ingrepp årligen [457].
- Det bör 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 bör därför endast utföras vid enheter som uppfyller följande krav:

- Enheten bör delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 9 Multidisciplinär konferens (MDK).
- Resultat bör rapporteras enligt Nationella prostatacancerregistrets riktlinjer, inklusive patientenkäten för värdering av biverkningar.
- Det bör finnas rehabiliteringsprogram för urinfunktion, tarmfunktion och sexuell funktion.
- Vid enheten bör minst 50 kurativt syftande externa strålbehandlingar genomföras årligen och varje definition av målorgan och dosplan bedömas av en erfaren strålonkolog [457].
- Onkologer som ger brakyterapi bör utföra minst 15 behandlingar per år [457].

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 eventuell behandling. Resultaten bör registreras prospektivt och redovisas nationellt.

Primär hormonell behandling bör skötas av en urolog eller onkolog. Handläggningen för vissa patientgrupper ska dock först ha diskuterats vid en multidisciplinär konferens, se kapitel 9 Multidisciplinär konferens (MDK).

Behandling av kastrationsresistent prostatacancer kräver ett multidisciplinärt och multiprofessionellt samarbete. Handläggningen bör 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.

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

I Nationella prostatacancerregistret (NPCR) registreras sedan 1998 nya fall av prostatacancer i landets alla sex sjukvårdsregioner. Täckningen är över 98 % 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 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 (radikal prostatektomi, primär strålbehandling och postoperativ strålbehandling) bör svara på en elektronisk enkät för registrering av biverkningar (ePROM). Detta ska göras före behandlingsstart, 3 månader efter behandling samt vid 1, 3 och 5 år efter behandling.

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

Rättigheter för registrerade i kvalitetsregister och information om registrering i kvalitetsregister finns på RCC:s webbplats och ska anslås i mottagningens väntrum. Av informationen framgår syftet med kvalitetsregister, hur data hanteras och patientens rättigheter, t.ex. att få ett registerutdrag eller att inte tillåta att uppgifterna registreras.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer och målnivåer. Sedan 2014 presenteras klinikens resultat som kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget – urologi” i realtid i INCA. Sedan 2015 finns även ”Koll på läget – onkologi”. Under 2019 har några kvalitetsindikatorer bytts ut och nya tillkommit. 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. En fullständig beskrivning över indikatorerna finns på npcr.se under fliken Rapporter.

20.1 Koll på läget – urologi

1. Rapporterad till NPCR
Definition: Andel män med diagnostikformulär rapporterat 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 p.g.a. 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. Väntetid till behandling
Definition: Tid mellan utfärdande av remiss och start av kurativ primärbehandling för män med högriskcancer: högst 61 dagar (RP), 68 dagar (RT utan neoadjuvant hormonbehandling) eller 50 dagar (neoadjuvant hormonbehandling inför RT).

6. Multidisciplinär konferens/mottagning vid M1
Definition: Andel män högst 80 år med primärt metastaserad sjukdom (M1), som diskuterats på MDK. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.

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

8. Intra-/interfasciellt nervsparande resektion
Definition: Andel opererade män med låg- eller mellanrisktumör som genomgick nervsparande resektion.

9. Negativa resektionsränder
Definition: Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.

10. ePROM baslinjeenkät
Definition: Andel av opererade män som har rapporterad ePROM-baslinjeenkät.

20.2 Koll på läget – onkologi

1. Strålbehandling rapporterad till NPCR
Definition: Andel män som fått strålbehandling vars strålbehandlingsformulär rapporterats till NPCR inom 3 månader från start av strålbehandling. Inkluderar endast män där det gått minst 3 månader sedan strålbehandlingen påbörjades.

2. Kontaktsjuksköterska
Definition: Andel män som fått kurativ primär strålbehandling som har en namngiven kontaktsjuksköterska.

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

4. Väntetid från beslut till behandling (mellanrisk)
Definition: Andel män med mellanriskcancer där strålbehandling som primärbehandling startat inom 21 dagar från behandlingsbeslut hos onkolog.

5. Väntetid till neoadjuvant hormonbehandling (högrisk)
Definition: Tid mellan utfärdande av remiss och start av neoadjuvant hormonbehandling inför RT högst 50 dagar för män med högriskcancer.

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 fått 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 (MRT) som stöd vid definition av target
Definition: Andel män som genomgått primär strålbehandling där MRT använts som stöd vid definition av målvolym (prostata).

10. ePROM-baslinjeenkät
Definition: Andel av primärt strålbehandlade män som har rapporterad ePROM-baslinjeenkät.

KAPITEL 21

Patientöversikt prostatacancer (PPC)

Patientöversikt prostatacancer (PPC) är ett grafiskt beslutsstöd som ger vårdpersonal och patienter en samlad bild av sjukdomsförloppet hos varje enskild patient, och ger möjlighet att följa upp användning av nya läkemedel på den enskilda kliniken och jämföra med andra kliniker.

I PPC registreras uppgifter prospektivt för män med avancerad prostatacancer från start av hormonbehandling och därefter vid varje mottagningsbesök, bland annat läkemedelsbehandling, labbsvar, resultat från bildundersökningar, behandlingssvar och patientens hälsotillstånd bedömt med ECOG och elektroniska enkäter (ePROM) med frågor om smärta, urinering, oro med mera. Informationen visas därefter i en grafisk översikt som kan användas som grund för bedömning och utvärdering av behandling och patientens hälsotillstånd. PPC utgör på så vis en god bas för kommunikation med patienten om hans sjukdom, vilket ökar patientens delaktighet och förståelse för sin sjukdom.

I september 2019 har information om mer än 7 000 män registrerats i PPC. Uppgifterna i PPC kopplas till NPCR för analyser och jämförelse på regional och nationell nivå. För mer information om PPC, se http://npcr.se/hem/ppc/.

KAPITEL 22

Referenser

1. Varma M, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Kristiansen G. Intraductal carcinoma of the prostate: a critical re-appraisal. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2019;474(5):525-34.
2. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(6):630-6.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer. 2015;137(7):1749-57.
4. 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 Int. 2010;106(3):304-15.
5. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen TB, Khan S, et al. 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; 2015 [updated 16.12.2015].
6. 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 Oncol. 2010;49(5):725-36.
7. 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.
8. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol. 2013;63(5):800-9.
9. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. Nutr Metab (Lond). 2014;11:30.
10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2014;370(10):932-42.
11. 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.
12. 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. Eur Urol. 2013;63(1):88-96.
13. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection 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.
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. N Engl J Med. 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. N Engl J Med. 2013;369(7):603-10.
17. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelson 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 Intern Med. 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. N Engl J Med. 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. J Urol. 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. 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. Int J 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. J Clin Oncol. 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. Eur Urol. 2014;66(6):1054-64.
33. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 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. Eur Urol. 2015;68(3):354-60.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson 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.
40. Orsted DD, Bojesen SE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. Eur Urol. 2013;64(3):384-93.
41. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, Grobholz R, Manka L, Chun FK, et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen </=3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. Eur Urol. 2015;68(4):591-7.
42. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(23):2705-11.
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. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(10):e27130.
45. 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.

46. Alanee SR, Glogowski EA, Schrader KA, Eastham JA, Offit K. Clinical features and management of BRCA1 and BRCA2-associated prostate cancer. Front Biosci (Elite Ed). 2014;6:15-30.
47. 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 Oncol. 2016;55(1):38-44.
48. 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.
49. Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. The Prostate. 2019;79(8):880-95.
50. 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. Br J Cancer. 2014;111(6):1238-40.
51. Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, Barrowdale D, Dennis J, McGuffog L, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. J Clin Oncol. 2017;35(20):2240-50.
52. Samadder NJ, Smith KR, Wong J, Thomas A, Hanson H, Boucher K, et al. Cancer Risk in Families Fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch Syndrome. JAMA Oncol. 2017;3(12):1697-701.
53. Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. Eur Urol. 2019;75(5):834-45.
54. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. Eur Urol. 2014;65(1):169-76.
55. Zhang J, Xiao L, Qin Z, Xu A, Zhao K, Liang C, et al. Association between germline homeobox B13 (HOXB13) G84E allele and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. Oncotarget. 2016;7(41):67101-10.
56. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, et al. Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2000;36(2):235-41.
57. Casey RG, Hegarty PK, Conroy R, Rea D, Butler MR, Grainger R, et al. The Distribution of PSA Age-Specific Profiles in Healthy Irish Men between 20 and 70. ISRN Oncol. 2012;2012:832109.
58. Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. Urology. 2000;56(2):278-82.
59. Luboldt HJ, Schindler JF, Rubben H. Age-specific Ranges for Prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer. EAU-EBU update Series 5 2007:38-48.
60. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. Jama. 1993;270(7):860-4.
61. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(16):1128-33.

62. Hong SK, Na W, Park JM, Byun SS, Oh JJ, Nam JS, et al. Prediction of pathological outcomes for a single microfocal (</=3 mm) Gleason 6 prostate cancer detected via contemporary multicore (>/=12) biopsy in men with prostate-specific antigen </=10 ng/mL. BJU Int. 2011;108(7):1101-5.
63. 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. J Urol. 2014;191(2):350-7.
64. 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. J Urol. 2012;188(6):2165-70.
65. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amissah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. J Urol. 2007;178(3 Pt 1):833-7.
66. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases. 2018;21(1):57-63.
67. Boesen L, Norgaard N, Logager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. European urology oncology. 2019;2(3):311-9.
68. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wieczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. J Urol. 2017;198(3):575-82.
69. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. BJU Int. 2017;119(2):225-33.
70. Hansen NL, Barrett T, Koo B, Doble A, Gnanapragasam V, Warren A, et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. BJU Int. 2017;119(5):724-30.
71. 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.
72. 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. Eur Urol. 2002;42(4):333-7.
73. 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. Eur Urol. 2004;45(2):160-5.
74. Strom P, Nordstrom T, Aly M, Egevad L, Gronberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. Eur Urol. 2018;74(2):204-10.
75. 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. Lancet Oncol. 2015;16(16):1667-76.

76. Gronberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol. 2018;74(6):722-8.
77. Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(4):429-39 e1.
78. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int. 2017;120(1):61-8.
79. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol. 2016;70(5):740-8.
80. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015;19(87):i-xxxi, 1-191.
81. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol. 2014;192(4):1081-7.
82. Grant KB, Agarwal HK, Shih JH, Bernardo M, Pang Y, Daar D, et al. Comparison of calculated and acquired high b value diffusion-weighted imaging in prostate cancer. Abdom Imaging. 2015;40(3):578-86.
83. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup K-C, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. JAMA Network Open, June 2018. 2018.
84. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR American journal of roentgenology. 2018;211(5):W226-w41.
85. Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. Eur Radiol. 2013;23(8):2320-1.
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. Eur Urol. 2015;68(3):438-50.
87. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. BJU Int. 2014.
88. 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. Abdom Imaging. 2015;40(1):134-42.
89. 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. J Urol. 2016.

90. 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.
91. 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.
92. 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 Int. 2016;118(1):35-43.
93. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, Koo BC, Gallagher FA, Serrao E, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. BJU Int. 2016;117(1):80-6.
94. Urological Infections: European Association of Urology (EAU). Available from: https://uroweb.org/guideline/urological-infections/.
95. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, Taylor SA, Afshar K, Bell R, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2013;189(4):1326-31.
96. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;4:Cd012663.
97. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of MRI- and TRUS-Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019:101097ju0000000000000595.
98. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? Eur Urol. 2018;74(1):48-54.
99. 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 Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. J Urol. 2015;194(3):669-73.
100. Hauth E, Jaeger H, Hohmuth H, Beer M. Follow-up MR imaging of PI-RADS 3 and PI-RADS 4 prostate lesions. Clinical imaging. 2017;43:64-8.
101. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. Nature reviews Urology. 2018;15(1):55-66.
102. 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. J Urol. 2014;192(4):1116-22.
103. 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 Int. 2014;114(3):384-8.
104. 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. Int J Urol. 2007;14(8):719-24.

105. Smith JB, Popert R, Nuttall MC, Vyas L, Kinsella J, Cahill D. Transperineal sector prostate biopsies: a local anesthetic outpatient technique. Urology. 2014;83(6):1344-9.
106. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: Vård i Norden; 1998.
107. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
108. Patientlag 2014:821 Kap 2-9.
109. Din skyldighet att informera. Socialstyrelsen 2015.
110. Wennick A, Jonsson AK, Bratt O, Stenzelius K. Everyday life after a radical prostatectomy - A qualitative study of men under 65 years of age. Eur J Oncol Nurs. 2017;30:107-12.
111. 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.
112. 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.
113. 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. Am J Surg Pathol. 2014;38(8):e6-e19.
114. 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.
115. 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. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
116. 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. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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. Eur Urol. 2015.
121. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2006;9(2):74-81.

122. 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. J Clin Oncol. 2014;32(30):3383-90.
123. Fine SW. Variants and unusual patterns of prostate cancer: clinicopathologic and differential diagnostic considerations. Adv Anat Pathol. 2012;19(4):204-16.
124. Shariff AH, Ather MH. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Urology. 2006;68(1):2-8.
125. 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. Clin Genitourin Cancer. 2012;10(3):164-73.
126. Tsaur I, Heidegger I, Kretschmer A, Borgmann H, Gandaglia G, Briganti A, et al. Aggressive variants of prostate cancer - Are we ready to apply specific treatment right now? Cancer treatment reviews. 2019;75:20-6.
127. 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.
128. 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.
129. 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 (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2012;24(2):112-24.
130. 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? Eur Urol. 2012;62(1):68-75.
131. 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. Clin Radiol. 2008;63(4):387-95.
132. 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.
133. Tyritzis 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. J Urol. 2015;193(1):117-25.
134. 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. Eur Urol. 2013;64(1):106-17.
135. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019.
136. Ghosh P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies. Semin Musculoskelet Radiol. 2014;18(2):175-93.

137. 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 Radiol. 2014;43(11):1503-13.
138. 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 (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2009;21(1):39-42.
139. 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.
140. 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. Eur Radiol. 2006;16(5):1066-73.
141. 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 Int. 2012;110(10):1501-6.
142. 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 Int. 2014;114(6):818-23.
143. 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 Int. 2015;116(2):213-9.
144. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) </=6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1346-52.
145. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. Curr Treat Options Oncol. 2013;14(1):97-108.
146. Ellis CL, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Multiple cores of Gleason score 6 correlate with favourable findings at radical prostatectomy. BJU Int. 2013;111(8):E306-9.
147. 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. J Urol. 2002;168(2):509-13.
148. 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. J Clin Oncol. 2000;18(6):1164-72.
149. European Partnership Action Against Cancer consensus g, Borras JM, Albreht T, Audisio R, Briers E, Casali P, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(3):475-80.
150. 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 Int. 2014;114 Suppl 1:50-4.
151. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet. 2009;373(9660):301-8.
152. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(15):1415-24.

153. 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.
154. 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.
155. Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, Widmark A, Pettersson A, Gunnlaugsson A, et al. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based Observational Study. Eur Urol. 2018;73(4):502-11.
156. Rajan P, Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Carlsson S, Egevad L, et al. Effect of Comorbidity on Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Observational Study. J Clin Oncol. 2017;35(31):3566-74.
157. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. Jama. 2018;319(9):896-905.
158. Jin T, Song T, Deng S, Wang K. Radiation-induced secondary malignancy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2014;93(3):279-88.
159. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13.
160. 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.
161. 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. J Clin Oncol. 2015;33(3):272-7.
162. Schoots IG, Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Remmers S, van Leenders G, et al. Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. Transl Androl Urol. 2018;7(1):132-44.
163. Cole E, Margel D, Greenspan M, Shayegan B, Matsumoto E, Fischer MA, et al. Is there a role for anterior zone sampling as part of saturation trans-rectal ultrasound guided prostate biopsy? BMC urology. 2014;14:34.
164. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. Eur Urol. 2013;64(6):981-7.
165. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SM, Thorne H, Huang V, et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. Nat Commun. 2017;8:13671.
166. Abdi H, Zargar H, Goldenberg SL, Walshe T, Pourmalek F, Eddy C, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy for the detection of prostate cancer in patients with prior negative biopsy results. Urologic oncology. 2015;33(4):165.e1-7.
167. Venderink W, van Luijtelaar A, Bomers JG, van der Leest M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO, et al. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017.

168. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijksman LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten JA. Follow-up in Active Surveillance for Prostate Cancer: Strict Protocol Adherence Remains Important for PRIAS-ineligible Patients. European urology oncology. 2019;2(5):483-9.
169. 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. J Urol. 2006;176(3):868-74.
170. 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.
171. 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). Eur Urol. 2008;53(5):941-9.
172. 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. Br J Urol. 1997;79(2):235-46.
173. 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 (Oxford, England : 1990). 2015;51(10):1283-92.
174. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. Eur Urol. 2012;62(2):213-9.
175. 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. Lancet Oncol. 2011;12(5):451-9.
176. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019;76(1):115-24.
177. Popiolek M, Rider JR, Andren O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. Eur Urol. 2013;63(3):428-35.
178. Thromboprophylaxis: European Association of Urology. Available from: https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/.
179. Wallerstedt A, Tyritzis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. Eur Urol. 2015;67(4):660-70.
180. 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. J Clin Oncol. 2014;32(14):1419-26.
181. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):382-404.
182. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):405-17.
183. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62(3):431-52.

184. 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. Eur Urol. 2015;68(2):216-25.
185. 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. Eur Urol. 2015;67(3):559-68.
186. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2017;72(1):84-109.
187. 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;47(4):272-81.
188. 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.
189. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(5):1405-18.
190. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1047-60.
191. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(17):1884-90.
192. 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. Lancet Oncol. 2016;17(8):1061-9.
193. 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. J Clin Oncol. 2016;34(20):2325-32.
194. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9).
195. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10196):385-95.
196. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(5):1314-21.
197. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(2):286-95.

198. Jolnerovski M, Salleron J, Beckendorf V, Peiffert D, Baumann AS, Bernier V, et al. Intensity-modulated radiation therapy from 70Gy to 80Gy in prostate cancer: six- year outcomes and predictors of late toxicity. Radiat Oncol. 2017;12(1):99.
199. Kuban D. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer RSS. Int J Rad Onc. 2012;54(5).
200. Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. Urology. 2018;115:39-44.
201. Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3):755-60.
202. Schreiber D, Chen SC, Rineer J, Worth M, Telivala T, Schwartz D. Assessment of risk of late rectal bleeding for patients with prostate cancer started on anticoagulation before or after radiation treatment. Anticancer Res. 2014;34(12):7367-72.
203. 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. Strahlenther Onkol. 2012;188(11):982-9.
204. Mendenhall WM, Henderson RH, Indelicato DJ, Keole SR, Mendenhall NP. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. Am J Clin Oncol. 2009;32(4):443-7.
205. Wortel RC, Pos FJ, Heemsbergen WD, Incrocci L. Sexual Function After Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Randomized Phase III HYPRO Trial. J Sex Med. 2016;13(11):1695-703.
206. Budaus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012;61(1):112-27.
207. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(1):57-64.
208. Stock RG, Berkowitz J, Blacksburg SR, Stone NN. Gleason 7 prostate cancer treated with low-dose-rate brachytherapy: lack of impact of primary Gleason pattern on biochemical failure. BJU Int. 2012;110(9):1257-61.
209. 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. Eur Urol. 2011;60(5):881-93.
210. 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. N Engl J Med. 2008;358(12):1250-61.
211. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(2):469-75.
212. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1286-92.

213. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):927-32.
214. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. J Urol. 2012;187(1):109-16.
215. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. Brachytherapy. 2014;13(6):529-41.
216. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1889-96.
217. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rodel C, et al. High Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Localised Prostate Cancer: Review of the Current Status. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2017;29(7):401-11.
218. Yoshioka Y, Kotsuma T, Komiya A, Kariya S, Konishi K, Nonomura N, et al. Nationwide, Multicenter, Retrospective Study on High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(5):952-61.
219. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(4):667-74.
220. 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.
221. Astrom L, Grusell E, Sandin F, Turesson I, Holmberg L. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;127(1):81-7.
222. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(3):e469-76.
223. 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 Oncol. 2007;46(7):909-17.
224. Wilder RB, Barme 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.
225. 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.
226. Galalae RM, Zakikhany NH, Geiger F, Siebert FA, Bockelmann G, Schultze J, et al. The 15-year outcomes of high-dose-rate brachytherapy for radical dose escalation in patients with prostate cancer - a benchmark for high-tech external beam radiotherapy alone? Brachytherapy. 2014;13(2):117-22.

227. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(2):275-85.
228. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy With External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(1):90-3.
229. Royce TJ, Efstathiou JA. Proton therapy for prostate cancer: A review of the rationale, evidence, and current state. Urologic oncology. 2019;37(9):628-36.
230. Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(5):1052-63.
231. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol. 2017;71(1):17-34.
232. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2018;74(4):422-9.
233. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, et al. TOOKAD((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. BJU Int. 2013;112(6):766-74.
234. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2017;18(2):181-91.
235. Natarajan S, Raman S, Priester AM, Garritano J, Margolis DJ, Lieu P, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. J Urol. 2016;196(1):68-75.
236. Peach MS, Trifiletti DM, Libby B. Systematic Review of Focal Prostate Brachytherapy and the Future Implementation of Image-Guided Prostate HDR Brachytherapy Using MR-Ultrasound Fusion. Prostate cancer. 2016;2016:4754031.
237. 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.
238. 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.
239. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2011;365(2):107-18.
240. 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.

241. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(4):1012-7.
242. 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. J Clin Oncol. 2015;33(4):332-9.
243. 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 (Oxford, England : 1990). 2012;48(11):1664-71.
244. 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. Eur Urol. 2013;64(6):895-902.
245. 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? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(3):693-9.
246. 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. Int J Clin Pract. 2015;69(1):106-23.
247. 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. J Clin Oncol. 2015;33(11):1243-51.
248. 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. J Clin Oncol. 2008;26(18):2979-83.
249. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(5):1439-44.
250. 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. Lancet Oncol. 2006;7(6):472-9.
251. 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 Int. 2006;97(2):247-54.
252. 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. J Urol. 2004;171(3):1141-7.
253. 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. J Urol. 2008;179(5):1830-7; discussion 7.
254. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(5):1285-90.

255. 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. J Clin Oncol. 2008;26(15):2497-504.
256. 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.
257. 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. Lancet Oncol. 2015;16(3):320-7.
258. van Oort IM, Bruins HM, Kiemeney 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.
259. 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.
260. 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. J Urol. 2009;182(1):139-44.
261. 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 Int. 2015;115(1):106-13.
262. Morikawa LK, Roach M, 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(1):6-16.
263. 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.
264. 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. Lancet Oncol. 2010;11(11):1066-73.
265. 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. J Urol. 2009;181(3):956-62.
266. 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. J Clin Oncol. 2009;27(18):2924-30.
267. 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.

268. 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. J Clin Oncol. 2007;25(27):4178-86.
269. 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. Eur Urol. 2012;62(3):472-87.
270. 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. Eur Urol. 2010;57(5):754-61.
271. 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. Eur Urol. 2014;65(1):20-5.
272. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol. 2014;32(35):3939-47.
273. 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. Eur Urol. 2014;65(3):554-62.
274. 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. Eur Urol. 2013;63(6):998-1008.
275. 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. Eur Urol. 2009;55(2):261-70.
276. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Borre M, Angelsen A, et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. Eur Urol. 2018;73(6):870-6.
277. Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjalm-Eriksson M, Thellenberg-Karlsson C, Astrom L, Franzen L, Fransson AS, et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Radiotherapy for Intermediate- or High-risk Prostate Cancer-Results from the Prospective, Randomised, Open-label Phase III SPCG-13 Trial. Eur Urol. 2019.
278. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(2):294-302.
279. 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. Lancet Oncol. 2015;16(7):787-94.
280. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(14):1159-68.

281. 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. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(6):441-52.
282. 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 Int. 2010;105(8):1074-81.
283. 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. Eur Urol. 1998;33(5):447-56.
284. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(2):476-83.
285. 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.
286. 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. Eur Urol. 2007;52(1):106-14.
287. 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. Clin Genitourin Cancer. 2012;10(3):174-9.
288. Foerster B, Pozo C, Abufaraj M, Mari A, Kimura S, D'Andrea D, et al. Association of Smoking Status With Recurrence, Metastasis, and Mortality Among Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy or Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4(7):953-61.
289. 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.
290. 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.
291. 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 Int. 2006;98(3):540-3.
292. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, Attwood K, Wilding GE, Mohler JL. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? J Urol. 2014;192(5):1390-6.
293. 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. Eur Urol. 2014;66(2):204-10.

294. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):104-11.
295. 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. J Clin Oncol. 2007;25(15):2035-41.
296. 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. Eur Urol. 2014;66(3):479-86.
297. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2018;59(3):434-41.
298. Grubmuller B, Baltzer P, D'Andrea D, Korn S, Haug AR, Hacker M, et al. (68)Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy - diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):235-42.
299. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016;70(6):926-37.
300. 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. Eur Urol. 2015;67(2):299-309.
301. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;376(5):417-28.
302. Carrie C, Magne N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol. 2019.
303. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(1):101-8.
304. 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 Oncol. 2015:1-10.
305. Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, et al. Tumour and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. Br J Cancer. 2016;115(2):195-202.
306. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(1):59-67.
307. Astrom L, Sandin F, Holmberg L. Good prognosis following a PSA bounce after high dose rate brachytherapy and external radiotherapy in prostate cancer. Radiotherapy and

oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;129(3):561-6.
308. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. Eur Urol. 2012;61(6):1204-11.
309. 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.
310. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. Semin Radiat Oncol. 2013;23(3):222-34.
311. 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. Eur Urol. 2013;64(1):1-7.
312. Kvorning Ternov K, Krag Jakobsen A, Bratt O, Ahlgren G. Salvage cryotherapy for local recurrence after radiotherapy for prostate cancer. Scand J Urol. 2015;49(2):115-9.
313. 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. Eur Urol. 2012;61(5):961-71.
314. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(5):1338-44.
315. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(2):324-9.
316. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(4):1106-12.
317. 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 J Urol. 2016;34(11):1521-31.
318. 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. J Clin Oncol. 2005;23(4):826-31.
319. 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.
320. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-46.
321. 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. Lancet Oncol. 2013;14(2):149-58.
322. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-51.

323. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-60.
324. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2018;73(6):834-44.
325. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(5):1235-48.
326. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-66.
327. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. 2019;75(3):410-8.
328. 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. Scand J Urol Nephrol. 1996;30(2):93-8.
329. 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. J Urol. 2015;194(5):1264-70.
330. 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. J Clin Oncol. 2015;33(10):1151-6.
331. 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. Eur Urol. 2010;57(5):836-42.
332. 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.
333. 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 Int. 2012;110(4):499-504.
334. 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 Int. 2015;115 Suppl 5:3-13.
335. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. Bonekey Rep. 2015;4:716.
336. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9214):1491-8.

337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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. Scand J Urol Nephrol. 2008;42(3):220-9.
341. 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). Lancet Oncol. 2013;14(4):306-16.
342. 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. Scand J Urol Nephrol. 2011;45(5):346-53.
343. Newton RU, Jeffery E, Galvao DA, Peddle-McIntyre CJ, Spry N, Joseph D, et al. Body composition, fatigue and exercise in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. BJU Int. 2018;122(6):986-93.
344. 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. J Clin Oncol. 2016;34(14):1652-9.
345. 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). Eur Urol. 2015;67(6):1028-38.
346. 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. J Clin Oncol. 2016;34(12):1402-18.
347. 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. Eur Urol. 2015;67(3):470-9.
348. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(10):1521-37.
349. 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. J Clin Oncol. 2005;23(13):2918-25.
350. 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.
351. 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. J Clin Oncol. 2013;31(30):3800-6.
352. Fendler WP, Weber M, Iravani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron-Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019.
353. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-18.
354. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-74.
355. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.
356. 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.
357. 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.
358. Lebdai 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 J Urol. 2016;34(5):617-24.
359. 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. 2015;26(8):1589-604.
360. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):983-92.
361. 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. J Clin Oncol. 2008;26(2):242-5.
362. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1513-20.
363. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
364. 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.
365. 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 Int. 2008;102(11):1607-9.

366. 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.
367. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.
368. Romero-Laorden N, Lozano R, Jayaram A, Lopez-Campos F, Saez MI, Montesa A, et al. Phase II pilot study of the prednisone to dexamethasone switch in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with limited progression on abiraterone plus prednisone (SWITCH study). Br J Cancer. 2018;119(9):1052-9.
369. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(18):1755-6.
370. 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. Eur Urol. 2014;65(1):30-6.
371. 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. Eur Urol. 2007;52(6):1691-8.
372. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):117-24.
373. 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.
374. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Geczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m(2)) and the Currently Approved Dose (25 mg/m(2)) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3198-206.
375. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3189-97.
376. 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. Exp Ther Med. 2011;2(4):579-84.
377. 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.
378. 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. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.
379. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant

prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(3):408-19.
380. De Santis M, Saad F. Practical Guidance on the Role of Corticosteroids in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Urology. 2016;96:156-64.
381. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2015;67(4):673-9.
382. Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. Br J Cancer. 2014;111(12):2248-53.
383. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L. High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostatic cancer: a randomised study. Br J Urol. 1991;68(1):67-73.
384. Wilkins A, Shahidi M, Parker C, Gunapala R, Thomas K, Huddart R, et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E727-35.
385. 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.
386. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(18):1697-708.
387. Gronberg H, Eklund M, Lindberg J, Ullén A, Bjartell A, Andren O, et al. ProBio II: An adaptive and randomized multi-arm biomarker driven phase 2 study in men with castrate resistant prostate cancer (CRPC). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(6_suppl):TPS397-TPS.
388. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European Urology. 2019;75(6):920-6.
389. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(6):825-33.
390. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schafers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(1):12-9.
391. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):700-12.
392. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(1):40-7.

393. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-54.
394. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. JAMA Oncol. 2019;5(4):471-8.
395. 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.
396. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;317(1):48-58.
397. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(2):e205-11.
398. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):8-14.
399. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(2):312-7.
400. 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.
401. Hamdy FC, Williams JL. Use of dexamethasone for ureteric obstruction in advanced prostate cancer: percutaneous nephrostomies can be avoided. Br J Urol. 1995;75(6):782-5.
402. 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. J Sex Med. 2013;10 Suppl 1:102-11.
403. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. J Sex Med. 2013;10 Suppl 1:53-64.
404. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment for Prostate Cancer-Part 1: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2017;14(3):285-96.
405. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2017;14(3):297-315.
406. Matheson L, Watson EK, Nayoan J, Wagland R, Glaser A, Gavin A, et al. A qualitative metasynthesis exploring the impact of prostate cancer and its management on younger, unpartnered and gay men. Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(6).
407. Ljunggren C, Stroberg P. Improvement in sexual function after robot-assisted radical prostatectomy: A rehabilitation program with involvement of a clinical sexologist. Cent European J Urol. 2015;68(2):214-20.

408. Steentjes L, Siesling S, Drummond FJ, van Manen JG, Sharp L, Gavin A. Factors associated with current and severe physical side-effects after prostate cancer treatment: What men report. Eur J Cancer Care (Engl). 2016.
409. Jagervall C, Gunnarsson AB, Bruggemann A. [Not Available]. Lakartidningen. 2016;113.
410. Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. BJU Int. 2004;94(4):603-5.
411. Matsushita K, Tal R, Mulhall JP. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. J Sex Med. 2012;9(5):1454-8.
412. Bang SL, Almallah YZ. The Impact of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence on Sexual and Orgasmic Well-being of Patients. Urology. 2016;89:1-5.
413. Finney G, Haynes AM, Cross P, Brenner P, Boyn A, Stricker P. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. Urology. 2005;66(2):377-81.
414. O'Neil BB, Presson A, Gannon J, Stephenson RA, Lowrance W, Dechet CB, et al. Climacturia after definitive treatment of prostate cancer. J Urol. 2014;191(1):159-63.
415. Kadono Y, Machioka K, Nakashima K, Iijima M, Shigehara K, Nohara T, et al. Changes in penile length after radical prostatectomy: investigation of the underlying anatomical mechanism. BJU Int. 2017;120(2):293-9.
416. Qin F, Wang S, Li J, Wu C, Yuan J. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. American journal of men's health. 2018;12(6):2136-43.
417. 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. J Med Imaging Radiat Oncol. 2010;54(3):224-8.
418. 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. J Sex Med. 2011;8(4):1228-38.
419. 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. J Med Imaging Radiat Oncol. 2013;57(1):81-8.
420. Prota C, Gomes CM, Ribeiro LH, de Bessa J, Jr., Nakano E, Dall'Oglio M, et al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. Int J Impot Res. 2012;24(5):174-8.
421. Lin H, Wang R. The science of vacuum erectile device in penile rehabilitation after radical prostatectomy. Transl Androl Urol. 2013;2(1):61-6.
422. Fode M, Sonksen J. Sexual Function in Elderly Men Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT). Sex Med Rev. 2014;2(1):36-46.
423. Bhasin et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism:

An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, May 2018, 103(5):1–30.
424. Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. Curr Urol Rep. 2017;18(7):49.
425. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(11):e015284.

426. Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, Alukal J, Lambe M, Stattin P. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(13):1430-6.
427. 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 Int. 2011;108(10):1572-7.
428. 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.
429. Rostaminia G, Chang C, Pincus JB, Sand PK, Goldberg RP. Predictors of successful percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) in the treatment of overactive bladder syndrome. International urogynecology journal. 2018.
430. Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. Eur Urol. 2011;59(6):985-96.
431. 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.
432. 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. Eur Urol. 2011;59(1):148-54.
433. Ventimiglia E, Folkvaljon Y, Carlsson S, Bratt O, Montorsi F, Volz D, et al. Nationwide, population-based study of post radical prostatectomy urinary incontinence correction surgery. Journal of surgical oncology. 2018;117(2):321-7.
434. 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. Br J Cancer. 2013;109(12):3005-13.
435. 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. Support Care Cancer. 2012;20(10):2467-72.
436. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(4):670-5.
437. Oscarsson N, Muller B, Rosen A, Lodding P, Molne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. Lancet Oncol. 2019.
438. Oliai C, Fisher B, Jani A, Wong M, Poli J, Brady LW, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):733-40.
439. Stor variation i kostråden vid strålbehandling av lilla bäckenet. 2018;115:FALY Läkartidningen. Available from: https://lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Originalstudie/2018/10/Stor-variation-i-kostraden-vid-stralbehandling-av-lilla-backenet/.
440. 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.
441. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2012;55(10):1081-95.

442. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, Martinez M, Aytaman A, Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World journal of gastroenterology. 2016;22(31):6972-86.
443. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. BJU Int. 2012;110(3):304-25.
444. 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.
445. 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? J Endourol. 2012;26(8):1020-5.
446. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. J Clin Oncol. 2012;30(30):3697-704.
447. 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. J Clin Oncol. 2014;32(4):335-46.
448. 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 Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(1):57-64.
449. 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 Int. 2014;114(2):185-92.
450. Uth J, Hornstrup T, Christensen JF, Christensen KB, Jorgensen NR, Schmidt JF, et al. Efficacy of recreational football on bone health, body composition, and physical functioning in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy: 32-week follow-up of the FC prostate randomised controlled trial. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016;27(4):1507-18.
451. 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.
452. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
453. 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.
454. 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.
455. 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.
456. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? Eur Urol. 2013;63(5):810-20.
457. 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 (Oxford, England : 1990). 2011;47(1):1-7.
458. 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. Eur Urol. 2013;64(5):786-98.
459. 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.
460. Friethriksson JO, Holmberg E, Adolfsson J, Lambe M, Bill-Axelson A, Carlsson S, et al. Rehospitalization after radical prostatectomy in a nationwide, population based study. J Urol. 2014;192(1):112-9.
461. 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. Scand J Urol. 2013;47(2):92-100.
462. 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. Eur Urol. 2012;62(5):768-74.

KAPITEL 23

Förslag på fördjupning

Socialstyrelsens broschyr: ”Om PSA-prov för att upptäcka tidig prostatacancer”
https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2014-8-4.pdf

Regionala cancercentrum i samverkans satsning på standardiserade vårdförlopp:
www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/

Kontaktsjuksköterska i cancervården:
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:
https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/nyheter/nyheter/nationelltordnatinforandearenforutsattningforjamlikvard.5.3fd8a5a4168be20f67a11d55.html

Nationellt regimbibliotek för cancerläkemedel:
www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/lakemedelsregimer/

National Institutes of Health (NIH), översikt över kliniska prövningar: www.clinicaltrials.gov/

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

Nationella prostatacancerregistret (NPCR): npcr.se

Prostatacancerförbundet: https://prostatacancerforbundet.se/

Nationella vårdprogram för patienter med cancer, för cancerrehabilitering:
https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/
och för palliativ vård:
https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-vard/vardprogram/

Riktlinjer för patologi, prostatacancer utformade av KVAST:
http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/urologisk/Prostata181204.pdf

Råd om vård från Sveriges regioner: https://www.1177.se/

Det europeiska urologsällskapets (EAU:s) riktlinjer för prostatacancer:
www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/

NCCN guidelines prostate:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

Svenska palliativregistret: https://palliativregistret.se/

Nationella vårdplanen för palliativ vård, ett beslutsstöd för vård av patienter i livets slutskede:
http://palliativtutvecklingscentrum.se/vardpersonal/nationell-vardplan-nvp/

Cancerfonden: https://www.cancerfonden.se/

Cancerrehabfonden: https://www.cancerrehabfonden.se/

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

”Sex, samliv och prostatacancer” av Carina Danemalm Jägervall och Ola Bratt. Boken kan beställas via Prostatacancerförbundets prostatacancerforbundet.se eller den lokala prostatacancerföreningen.

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/

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av två representanter per sjukvårdsregion utsedda av Regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdprocess. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2019

Tillförordnad ordförande: Ola Bratt, professor, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

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

Johan Styrke, med.dr, urolog, Sundsvalls sjukhus, RCC Norr

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

Lennart Åström, med.dr, onkolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala Örebro

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

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

David Robinson, docent, urolog, Urologkliniken Regionen Jönköpings län, RCC Sydöst

Mats Andén, onkolog, Länssjukhuset i Kalmar, RCC Sydöst

Ingela Franck Lissbrant, med.dr, onkolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

Olof Ståhl, med.dr, onkolog, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Göran Ahlgren, tom juni 2019, docent, urolog, Skånes universitetssjukhus, Malmö, RCC Syd

Fredrik Jäderling, med.dr, radiolog, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Anna-Carin Börjedahl, urologisjuksköterska, Helsingborgs lasarett

Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Johan Sällström, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

Inge Nilsson, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

Karin Hellström, koordinator, RCC Uppsala Örebro

24.3 Adjungerade experter

Patologi:

Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Bilddiagnostik (PET-DT och skintigrafi):

Jens Sörensen, professor, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bilddiagnostik (MRT)

Jonas Wallström, specialistläkare radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Sexologi:

Elisabeth Skeppner, med.dr, kurator, Urologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Carina Danemalm Jägervall, sexualrådgivare, uroterapeut, Kirurgkliniken, Växjö

Klinisk kemi (PSA):

Charlotte Becker, Skånes universitetssjukhus

Primärvård:

Elinor Nemlander, vårdutvecklingsledare CaPrim, specialistläkare allmänmedicin, Gröndals vårdcentral, Stockholm

Ärftlighet och prostatacancer

Anna Öfverholm, klinisk genetiker, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

24.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Jan-Erik Damber, Karin Braide, Sten Nilsson, Bodil Westman, Kent Lewén, Bernt Åslund, Johan Stranne, Calle Waller, Marianne Sanderoth, Ove Andrén, ordf till juli 2019.

24.5 Jäv och andra bindningar

Camilla Thellenberg Carlsson har arvoderade uppdrag i Bayers expertråd för Xofigo® och i Sanofis expertråd för Jevtana®. Några medlemmar i vårdprogramgruppen har av läkemedelsföretag arvoderade uppdrag som föreläsare vid utbildningar utan anknytning till något specifikt preparat. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan rekvireras från Regionalt cancercentrum i Uppsala Örebro.

24.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som år 2012 utsåg Ola Bratt till vårdprogramgruppens ordförande. Mellan åren 2016 till juni 2019 har Ove Andrén varit ordförande i vårdprogramgruppen.

Vårdprogrammet går på remiss till profession och patientföreningar för synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Samtidigt går remiss till regionernas linjeorganisationer för synpunkter kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter remissrundan och eventuell revidering godkänns vårdprogrammet av vårdprogramgruppen samt fastställs av RCC i samverkan.

Vårdprogrammet sänds till följande organisationer:

- Svenska läkaresällskapet
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svensk urologisk förening
- Riksföreningen för sjuksköterskor inom urologi
- Svensk onkologisk förening

- Svensk förening för urologisk onkologi
- 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 prostatacancerregistrets styrgrupp
- 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

BILAGA 1

Socialstyrelsens broschyr om PSA-prov

Socialstyrelsen

Om PSA-prov

För att kunna upptäcka prostatacancer
i ett tidigt skede – fördelar och nackdelar



BILAGA 2

MRT-protokoll

Förslag till parametrar vid ett biparametriskt respektive multiparametriskt magnetresonanstomografiprotokoll (MRT-protokoll).

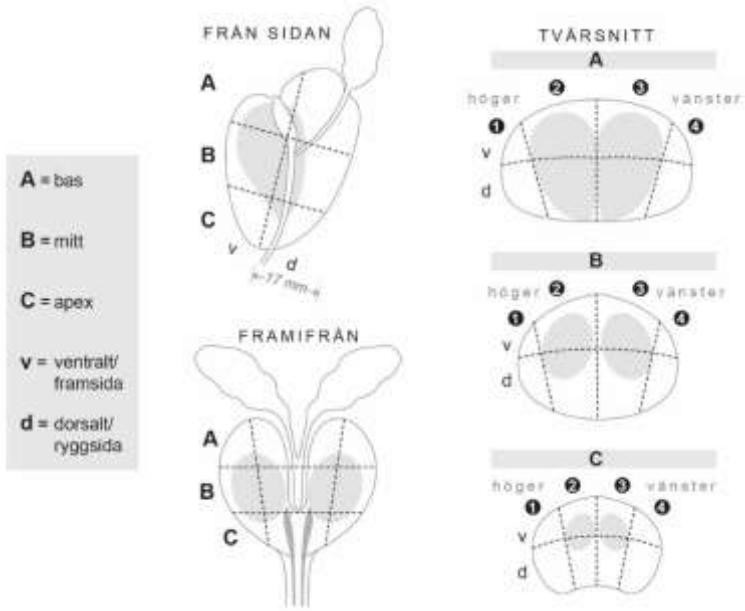
Parametrar / **Sekvenser**	**Puls-sekvens**	**TR/TE** (ms)	**Snitt-tjocklek** (mm)	**Gap**	**FOV** (mm)	**Upplösning Fas/Frekv.** (mm)	**Biparametriskt**	**Multiparametriskt**
T2-viktad sagittal/axial/koronal	TSE/FSE	Beror på fabrikat och magnet-styrka	3	inget	120-200	≤ 0,7/≤ 0,4		
DWI, axial b=50, 2-500, 800-1000 + Högt b-värde 1400-2000 (kalkylerad eller undersökt separat)	SE-EPI	≥ 3000/ ≤ 90	≤ 4	inget	160-220	≤ 2,5/≤ 2,5		
T1-viktad, axial (Bör täcka bäckenet från aortabifurkationen genom hela bäckenet; för blödningsrester, lymfkörtlar och benmärg)	TSE/FSE GRE	Beror på fabrikat, magnet-styrka och sekvens	3-4	valbart	350-400	≤ 1,5/≤ 1,5		
Dynamisk kontrast-förstärkning (DCE): **T1-viktad, axial**, Temporal upplösning: < 15 Bolus ges 2-3 ml/s Följs ≥ 2 minuter Fettundertryckning och/eller subtraktionsbilder rekommenderas	3D/(2D) GRE	< 100/< 10	3	inget	ska omfatta prostata	≤ 2,0/≤ 2,0		

BILAGA 3

MRT-mall prostata

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.

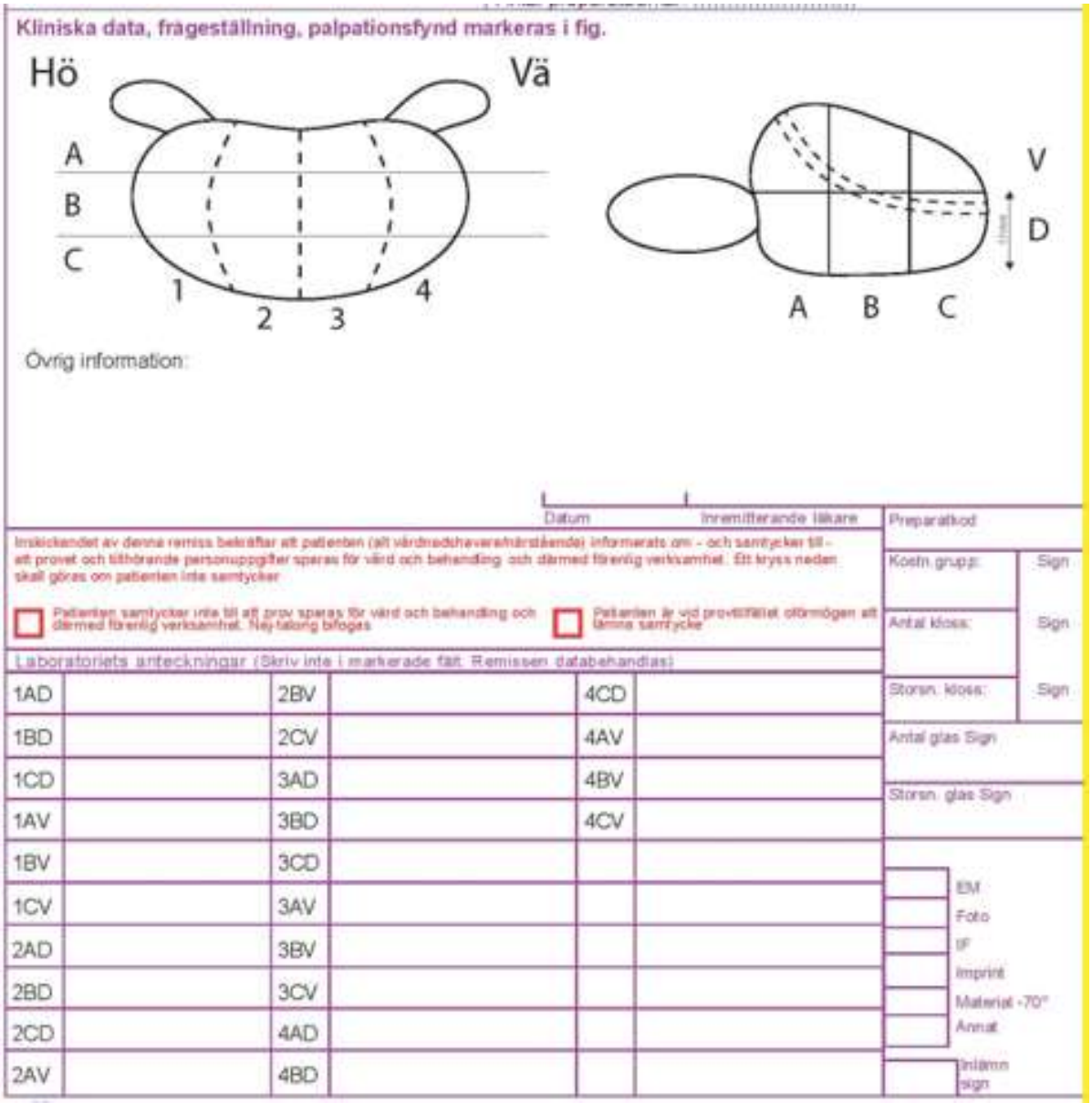
Diameter anges som heltal i mm och mäts i perifera zonen (PZ) som största mått utmed kapseln (bredd), samt djup och höjd och i transitionszonen med största diametrar (bredd x djup x höjd) såvida den inte är belägen anteriort och växer mot främre kapseln då måttet blir utmed kapseln. Axialt mått (bredd och djup) mäts i perifera zonen på ADC-kartan eller sekvens där den framträder tydligast. Höjden mäts på sagittal eller koronal T2-viktad sekvens.

Ange PI-RADS från 1 (normalt fynd) till 5 (stark misstanke om cancer) enligt kriterierna för PI-RADS v2.

1. Största suspekta förändringen belägen i följande sektor(er) _____
   Största bredd _____ djup _____ höjd _____
   Sammanfattande PI-RAD-score_____
2. Näst största suspekta förändringen belägen i följande sektor(er) _____
   Största bredd _____ djup _____ höjd _____
   Sammanfattande PI-RAD-score_____
3. Tredje största förändringen belägen i följande sektor(er) _____
   Största bredd _____ djup _____ höjd _____
   Sammanfattande PI-RAD-score_____

BILAGA 4

PAD-mall mellannålsbiopsi



Kliniska data, frågeställning, palpationsfynd markeras i fig.

Hö Vä

A
B
C

1 2 3 4

V
D

A B C

Övrig information:

Datum Remitterande läkare

Preparatkod

Inskickandet av denna remiss bekräftar att patienten (alt vårdnadshavare/närstående) informerats om - och samtycker till - att provet och tillhörande personuppgifter sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Ett kryss nedan skall göras om patienten inte samtycker

☐ Patienten samtycker inte till att prov sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Nej-talong bifogas

☐ Patienten är vid provtillfället oförmögen att lämna samtycke

Kostn grupp: Sign

Antal kloss: Sign

Storsn. kloss: Sign

Antal glas Sign

Storsn. glas Sign

Laboratoriets anteckningar (Skriv inte i markerade fält. Remissen databehandlas)

1AD		2BV		4CD	
1BD		2CV		4AV	
1CD		3AD		4BV	
1AV		3BD		4CV	
1BV		3CD			
1CV		3AV			
2AD		3BV			
2BD		3CV			
2CD		4AD			
2AV		4BD			

EM
Foto
IF
Imprint
Material -70°
Annat
Inlämn sign

BILAGA 5

Patologi

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Prostata			Dok. nr. 1
Framtagen av URO-KVAST Lars Egevad	**Utgåva** Version 4.1	**Fastställt** 2016-05-18 Reviderat nov 2018	**Sida** 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. Anamnestisk 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 tumörsuspekta 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, posteriort - svart och anteriort - 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 avlägnats 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.

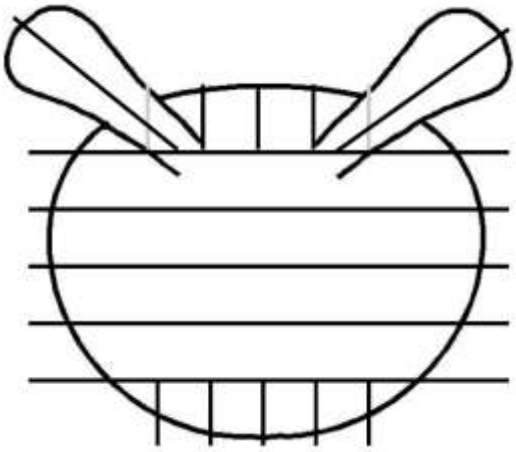


Fig. 1. Utskärningsschema prostatektomipreparat

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 körtelatypi 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 kan förekomma även i benign vävnad. Det finns också markörer som är positiva i cancer. Den vanligaste är alfa-metylacyl-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 (HGPIN) 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 M81401 – misstanke på adenocarcinom.
- 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 (HGPIN) 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 stadieindelningen 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 (HGPIN) 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 stadieindelningen 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 tumörhärdens 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 tumörhärdar 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 cancrar.
- **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.

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 graderingssystem i hela

världen. Enligt ENUP-enkäten 2007 (The European Network of Uropathology) 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 prostatektomipreparat, 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 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/inkompletta 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).

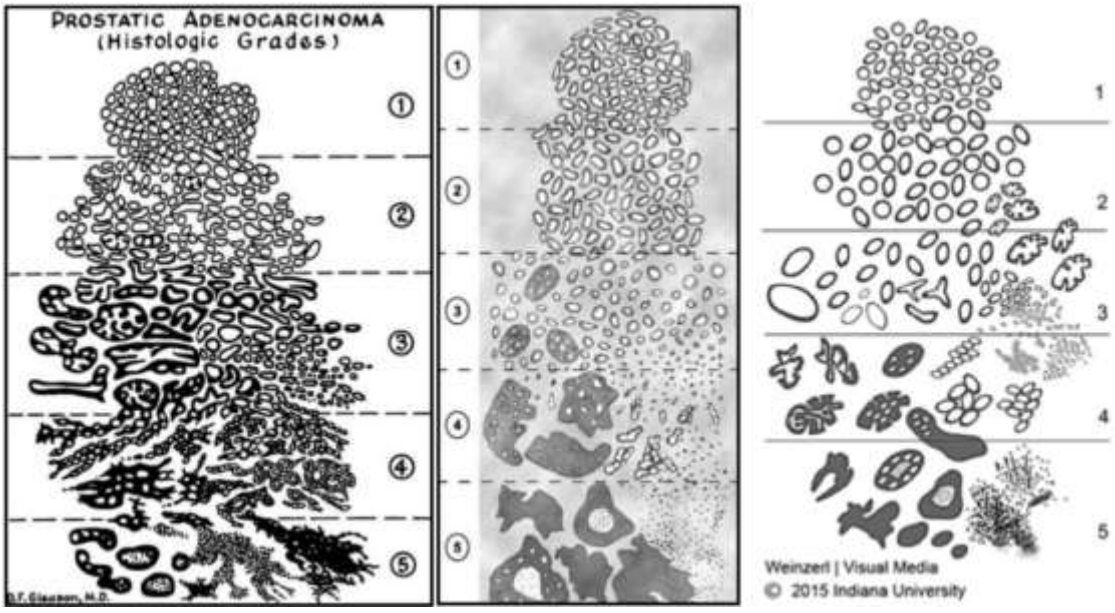


Fig 2. Till vänster ses Gleasons originalteckning från 1966, i mitten illustreras den modifikation som genomfördes 2005, till höger de förändringar som gjordes i samband med konsensuskonferensen ISUP 2014.

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 bilddatabas har upprättats av en panel av 24 internationella experter som bedömt bildmaterial oberoende av varandra: http://isupweb.org/pib-start/.

Mellannålsbiopsier, TUR-P och enukleationspreparat:

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 tumöromården 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 teriär 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 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)
- 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 s k 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.

Tabell 1. Definition av de fem ISUP-graderna.

ISUP-grad	Gleasonsumma
1	≤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.

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.

Tabell 2. TNM (8:e upplagan, 2017)

T – Primärtumör – Klinisk klassifikation	
TX	Primärtumörens utbredning kan ej bedömas
T0	Ingen påvisad primärtumör
T1	Tumör som kliniskt inte är palpabel
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	Tumör som är palpabel och 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

pT – Primärtumör – Patologisk klassifikation	
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 finns inte någon pT1 kategori i pTNM

N – Regionala lymfkörtlar	
NX	Lymfkörtelstatus inte känt
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Regionala lymfkörtelmetastaser

Metastaser som är mindre än 0,2 mm kan benämnas pNmi

M – Fjärrmetastasering	
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Kända fjärrmetastaser
M1a	Icke regionala lymfkörtelmetastaser
M1b	Skelett
M1c	Andra lokaler

Kvalitetsindikatorer:

- Adenocarcinom uppdelat i MNB och prostatektomi (M81403): %-fördelning av GS angivet som x + y = z.
- % andel av samtliga MNB-remisser med diagnos HGPIN (M81482), svårvärderad atypi (M69700) respektive misstanke på adenocarcinom (M81401).
- 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

Adresslista till deltagarna i KVAST-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar (sammankallande)
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 251 87 Helsingborg
Tel: 042-406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Luiza Dorofte
Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185, Örebro
Tel: 019-602 21 76
E-mail: luiza.dorofte@orebroll.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Klinisk patologi och Cytologi, Ryhov Jönköping
E-mail: christina.kabjorngustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
Tel: 010-103 36 98
E-mail: 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 Uropathology (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 Appenidix 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

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 utrycks 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 utrycker 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 colorectalt 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 prostatacancer, 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, posteriort svart och anteriort 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 6

Frågeformulär: urinsymtom, tarmbesvär och sexuell funktion

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 som bäst stämmer överens med hur du upplevt din situation **den senaste månaden.**

Hur ofta har du haft en känsla av att blåsan inte tömts helt och hållet vid urinering?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du varit tvungen att urinera oftare än 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 urinera 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 urinera 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 urineringsbesvär skulle vara oförändrade under resten av ditt liv, hur skulle du uppleva det?

Mycket nöjd 0 1 2 3 4 5 Fruktansvärt

Läcker du urin?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara urinläckage

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 eller har haft blod i avföringen? Nej Ja

Har du eller har haft slem i avföringen? Nej Ja

Har du problem att få erektion/stånd?

Inga problem alls 0 1 2 3 4 5 Får ingen erektion/stånd alls

Har du problem med att behålla erektionen/ståndet?

Inga problem alls 0 1 2 3 4 5 Får ingen erektion/stånd alls

Har du problem med sexuell lust?

Inga problem 0 1 2 3 4 5 Har ingen sexuell lust alls

Hur viktigt är sexlivet för dig?

Helt oviktigt 0 1 2 3 4 5 Mycket viktigt

BILAGA 7

Mall för MDK-anmälan

ANMÄLAN MDK **PROSTATACANCER: Kurativ intention** Tidpunkt: XXX Lokal: XXX Anmäl senast XXX till XXX	**Personnummer:** **Namn:** **Anmälande läkare:** **Föredragande läkare:**

Den anmälande läkaren ansvarar för att relevanta uppgifter finns och att en insatt läkare är föredragande.

1. Anamnes:
- Ärftlighet:
- Samsjuklighet: ECOG
- Aktuella mediciner av betydelse (t.ex. antikoagulantia):
- Symtom från tarmen, tarmsjukdomar:
- IPSS: Resturin:
- Maxflöde (vid IPSS ≥ 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: Icke-kurativ Pca** Tidpunkt: XXX Lokal: XXX Anmäl senast XXX till XXX	**Personnummer:** **Namn:** **Anmälande läkare:** **Föredragande läkare:**

Den anmälande läkaren 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

Patientinformation, tidigt upptäckt prostatacancer

Tidigt upptäckt prostatacancer

Denna information vänder sig till dig som har en tidigt upptäckt prostatacancer. Eftersom det finns flera olika valmöjligheter är det viktigt att du själv har kunskap om de olika alternativen.

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.

Val av behandling

Valet av behandling styrs av hur läkaren bedömer att cancern utvecklar sig, men också av din ålder, dina övriga sjukdomar och dina egna önskemål.

Nationella vårdprogrammet rekommenderar att alla patienter träffar en prostatacancerkirurg (urolog) och en onkolog, gärna samtidigt. 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 prostatacancern ska utvecklas till en allvarlig sjukdom rekommenderas operation eller strålbehandling direkt. 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 göra en magnetkameraundersökning av prostata och ofta 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 alternativt kontrolleras prostata med magnetkameraundersökning.

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. Du 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 du på sjukhuset i 1–2 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 på grund av mindre smärta från såret. 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 under nedsövning eller ryggbedövning, och man 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 vanligen 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. Sädesvätskan försvinner alltid efter en operation och för de flesta efter en strålbehandling. Orgasmförmågan finns kvar, men en del män upplever orgasmen annorlunda.

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 läkemedel inte längre behövs. Graden av återhämtning beror på hur utbredd cancern är, erektionsförmågan före operationen, mannens ålder och andra sjukdomar, samt kirurgens skicklighet. Fråga din urolog hur stor chansen är i just ditt fall. Penisen upplevs oftast något kortare efter operationen, men efter ett år har längden vanligen återgått till den ursprungliga.

Strålbehandling utan samtidig hormonbehandling ger sällan omedelbar försämring av erektionsförmågan, men efter några år behöver ca 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. Även vid strålbehandling är återhämtningen beroende av funktionen före behandling.

Behandling av prostatacancer minskar eller förhindrar möjligheten att bli biologisk far. Du kan välja att lämna spermier för nedfrysning. Beroende på din ålder (olika ålder i olika regioner) kan du själv behöva betala nedfrysningen. Din kontaktsjuksköterska kan ge dig information.

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 större läckage. Omkring en av tio får kvarstående besvärande urinläckage, medan en femtedel har ett litet läckage vid vissa tillfällen. Ju äldre du 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, eftersom blodkärlen i urinblåsan kan bli sköra av strålningen. Du ska kontakta sjukvården om det händer, eftersom det även 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 brådskande.

För vissa patienter orsakar strålbehandling slembildning från ändtarmen, ibland också blödningar. Slembildningen kan minskas med hjälp av bulkmedel. 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 och, hos en liten andel av männen, även avföring.

Operation för prostatacancer ger sällan tarmbiverkningar.

Övriga biverkningar

Alla operationer ger en liten risk för blödning och infektion. På sikt finns en liten ökning av risken för bråck, som dock är mindre för robotoperation än öppen operation.

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 brösten. För att motverka att brösten förstoras får du en stråldos mot brösten 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. Tillägg av strålbehandling efter operation ökar risken för erektionssvikt och urinläckage, medan risken för allvarlig tarmbiverkan är liten.

I vissa fall kan frysbehandling eller operation av prostatan vara aktuell efter en strålbehandling, men risken för biverkningar är stor eftersom läkningsförmågan är dålig i bestrålade områden.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, 2019

BILAGA 9

Patientinformation, egenvård

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 halvtimmes rask promenad eller motsvarande motion 3 gånger i veckan 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 du 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 rökningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer.

Är du rökare är alltså rökstopp ofta den viktigaste åtgärden du kan göra för din hälsa! Regionerna erbjuder hjälp med rökstopp, fråga din kontaktsjuksköterska var du kan få hjälp. Det finns även en nationell Sluta röka-linje, 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 hjärtat och blodkärlen i

synnerhet. Läs mer om kostråd på Livsmedelsverkets webbplats 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 du 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 du 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 *sojabönor* finns så kallade isoflavonoider som kan göra att prostatacancerceller växer sämre. Sojabönor finns att köpa hela, kokta eller okokta, och kan användas i t.ex. grytor eller biffar. Det finns också halvfabrikat baserade på sojabönor 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 du 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. Det 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 kapsaicin kan hämma prostatacancerceller i provrör, men det är tveksamt om de små mängder en människa kan äta har någon effekt.

Om du har svårt att äta varierad mat med frukt och grönsaker, kan du överväga att köpa kosttillskott med vitaminer och spårämnen. Du 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 antydan till en sådan effekt, men brist på dessa näringsämnen är förstås inte heller bra.

Sådant du kan äta mindre av

Det finns ett visst stöd för att animaliskt **fett** och **kött** från däggdjur kan öka risken för prostatacancer, men vi vet inte om denna mat har negativ effekt för män med 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. Du ska därför se till att få i dig 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 du 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, 2019

BILAGA 10

Patientinformation, prostatacancer och sexualitet

Sexualitet och behandling för prostatacancer

Behandling för prostatacancer påverkar nästan alltid den sexuella hälsan, mer eller mindre.

Det är bra att i förväg känna till de vanligaste sexuella förändringarna och vilka behandlingar som finns för sviktande erektion. Det brukar ta lång tid att vänja sig vid förändringarna och behandlingarna. Om du har en fast partner kan det vara en stor fördel om ni kan tala med varandra om vad din cancerbehandling kommer att innebära för ert samliv.

Hur påverkas sexuallivet av en operation?

Den sexuella lusten påverkas inte direkt av att prostatakörteln opereras bort, men den kan tillfälligt minska på grund av trötthet och oro kring cancersjukdomen eller på grund av urinläckage. Däremot förlorar nästan alla män sin förmåga att få stånd (erektion) direkt efter operationen. Det beror på att nerverna som styr erektionen är belägna precis utanpå prostatakörteln och därför skadas i samband med operationen.

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 läkemedel inte längre behövs. Graden av återhämtning beror på hur utbredd cancern är, erektionsförmågan före operationen, mannens ålder och andra sjukdomar, samt kirurgens skicklighet. Fråga din urolog hur stor chansen är i just ditt fall.

Förmågan till orgasm finns kvar, men den kan kännas lite annorlunda, särskilt den första tiden efter operationen. Efter en operation för prostatacancer kommer det ingen sädesvätska i samband med orgasmen. Det kan istället komma en liten mängd urin. Detta är ofarligt och läckaget brukar minska eller försvinna med tiden.

Efter operationen blir penis vanligen något kortare i slakt tillstånd än den var tidigare. Längden ökar sedan under ett par år.

Hur påverkas sexuallivet av strålbehandling?

Strålbehandling brukar också försämra erektionsförmågan, men det sker oftast långsamt under flera år. Hur mycket erektionsförmågan minskar beror på åldern och på hur bra erektionen var före strålbehandlingen. Utlösningen minskar i mängd och försvinner ofta helt. Förmågan till orgasm finns kvar. Ibland kan orgasmen medföra en viss smärta. Många känner sig trötta under och månaderna efter strålbehandlingen, vilket kan medföra att den sexuella lusten minskar.

I slutet av stråbehandlingsperioden kan det uppstå besvär från urinblåsan och tarmen. Det kan röra sig om täta trängningar och ibland läckage, från både blåsan och tarmen. Detta kan innebära att möjligheten till anal stimulering försvåras under och efter strålningen.

Om du får hormonbehandling i samband med strålbehandlingen brukar den sexuella lusten minska kraftigt eller försvinna helt. Detta beror på att produktionen av det manliga könshormonet testosteron blockeras. Produktionen av testosteron återhämtar sig ofta 6–12 månader efter avslutad behandling, och då brukar lusten gradvis återkomma. Nivån av testosteron kan mätas med ett blodprov.

Hur kan sexuallivet efter behandling av prostatacancer bli bättre? Vilken hjälp kan jag få?

Om du har en partner är det bra om ni kan prata med varandra om hur ni upplever förändringarna. Lyssna på varandra, för upplevelserna kan variera. Har du före din prostatacancerbehandling varit van vid att ha sex på ett visst sätt som inte längre fungerar, så kan du prova dig fram på andra sätt. Försök att behålla den kroppsliga närheten och att fokusera på det som finns kvar och inte på det som har försvunnit.

De som har ansvar för din behandling har också ansvar för att du får hjälp med de sexuella problem som kan uppstå. Vänd dig i första hand till din läkare och din kontaktsjuksköterska.

Många sjukhus har även en särskild sexualrådgivare eller sexolog där du kan få stödjande och behandlande samtal som har med ditt sexualliv att göra. Har du en partner kan det vara en fördel att ni kommer tillsammans till samtalen, eftersom de sexuella förändringarna medför en ny situation för er båda. Är du ensamstående kan förändringarna skapa osäkerhet inför en ny sexuell relation och det är något som du kan ta upp i samtalen. Saknas det sexualrådgivare eller sexolog vid det sjukhus där du behandlas kan du på internet (www.svensksexologi.se) ta reda på var du kan få en sådan kontakt.

Hu påverkas möjligheten att skaffa barn?

Behandling av prostatacancer försämrar eller förhindrar möjligheterna att bli biologisk förälder genom samlag. Efter en operation försvinner sädesvätskan och efter en strålbehandling slutar vanligen spermieproduktionen.

Du har möjlighet att få hjälp att frysa in spermier som längre fram kan användas för assisterad befruktning, men du kan behöva betala det själv beroende på hur gammal du är. Åldersgränserna för detta varierar mellan olika regioner. Din läkare eller kontaktsjuksköterska kan ge dig mer information.

Hur behandlas en sviktande erektionsförmåga?

Det finns flera olika läkemedel och hjälpmedel som kan förbättra erektionsförmågan: tabletter, läkemedel som injiceras direkt i penis svällkroppar eller förs in i urinröret, vakuumpump och penisring. Det tar oftast lång tid innan man hittar en metod som fungerar tillfredsställande. För ett bra resultat på längre sikt krävs tålamod, motivation och engagemang.

Nedan följer en kort beskrivning av de olika erektionsstödjande behandlingarna. Det är bra om du vet lite i förväg innan du diskuterar dessa med din behandlare. Om du har en partner är det en stor fördel om ni kan diskutera de olika möjligheterna tillsammans och se den som en gemensam del av ert samliv.

Efter en operation är det bra för erektionsåterhämtningen att tidigt återgå till sexuell aktivitet. Det innebär inte nödvändigtvis gemensam sexuell aktivitet med en partner; stimulering av penis på egen hand är också bra. Svällkropparna bör fyllas med blod då och då, annars kan det bli en bestående försämring av funktionen. Du bör dock inte ha samlag de första 3 veckorna efter operationen.

Läkemedel i form av tabletter

I texten anges namn på läkemedlens substans. En del läkemedel har även ett annat namn, ett produktnamn.

Samtliga läkemedel i tablettform har samma verkningsmekanism och kallas PDE5-hämmare. De förstärker nervsignalerna när erektionen har börjat. Att enbart ta en tablett ger därför i sig inte någon erektion. Lust och sexuell stimulering är nödvändiga för effekt. Erektionen avtar efter avslutad sexuell stimulering. Effekten förbättras vanligen efter att man har provat några gånger.

För att tabletterna ska kunna ha effekt behövs en viss bevarad nervfunktion. Om penisen inte blir lite större vid stimulering är chansen mycket liten att tabletter ska fungera bra. De flesta har för dålig nervfunktion direkt efter operationen, men om nervtrådarna har kunnat bevaras kan funktionen ofta återhämta sig med tiden så att tablettbehandling blir möjlig. Återhämtningen kan pågå under flera år.

För närvarande finns fyra substanser: sildenafil, tadalafil, vardenafil och avanafil. De ger samma chans till effekt och har samma risker för biverkningar, men de kan fungera olika bra för olika män. Du kan få provförpackningar om 4 tabletter av olika sorter, så att du kan välja den som fungerar bäst för dig. Därefter kan du hämta ut större förpackningar (12 tabletter). Priset varierar mellan de olika sorterna. De ingår inte i läkemedelsförmånen.

För sildenafil, vardenafil och avanafil varar den erektionsstimulerande effekten i några timmar. Det betyder inte att du får konstant erektion, utan att erektionen kan förstärkas inom den tidsramen. För tadalafil varar den erektionsstimulerande effekten i 1½ dygn. Ett alternativ till att ta något av dessa läkemedel vid behov är att ta en daglig lägre dos av tadalafil som ger kontinuerlig förstärkning av erektionsförmågan. Daglig dosering ger för många män lite bättre effekt än dosering vid behov.

Några får 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, ansiktsrodnad, illamående och, för tadalafil, muskelvärk.

Något som ofta diskuteras är om dagligt intag av erektionsförbättrande tabletter förbättrar återhämtningen av den spontana erektionsförmågan. Forskningsresultaten är inte samstämmiga, men sannolikt förbättras *inte* den spontana erektionsförmågan av att du tar tabletter varje dag, jämfört med om du tar dem vid behov.

Observera: Att kombinera sildenafil, tadalafil, vardenafil och avanafil med läkemedel som innehåller nitroglycerin är livsfarligt. Om du har eller har haft kärlkramp 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.

Läkemedel som injektion i penis svällkroppar

Att ge sig själv en injektion i penis svällkroppar kan först verka främmande. Många undrar om det gör ont. Dessbättre är man inte särskilt känslig i huden på penisens sidor, där injektionen ges. Efter en träningsperiod är många män mycket nöjda med injektionsbehandling.

Det finns i dagsläget två läkemedel i injektionsform. Det ena innehåller alprostadil, det andra aviptadil och fentolamin. Båda ingår i läkemedelsförmånen. Du får en noggrann instruktion på mottagningen om hur du ska göra i ordning sprutan och hur du ska ge dig injektionen. Du får också en utförlig broschyr med dig hem. Det finns också en bra instruktionsfilm på www.medicininstruktioner.se.

Det är bra om du ger dig själv en provinjektion på mottagningen (med läkemedel eller vatten), så att du känner dig trygg och säker på tekniken när du ger dig injektionen hemma. Provinjektionen kan också vara bra för att komma förbi den första, mentala spärren mot att sticka sig i penis.

Du bör se de första injektionerna som ett sätt att träna in tekniken och prova ut rätt dos, och inte förvänta dig att ha tillfredsställande erektion redan efter den första injektionen.

Aviptadil / fentolamin finns i en standarddos. Den vanligaste biverkningen är snabbt övergående värmekänsla och rodnad i ansiktet, direkt efter injektionen. Läkemedlet ger sällan någon ömhet i penis.

Med *alprostadil* börjar man med en låg startdos, 2,5–5 mikrogram, och ökar därefter dosen successivt. Vanligen är 5–20 mikrogram en lagom dos, men i vissa fall krävs upp till 40 mikrogram. För hög dos kan ge en långvarig, smärtsam erektion. De vanligaste biverkningarna är ömhet och smärta i penis.

Båda läkemedlen kan i enstaka fall orsaka en förlängd erektion. Om erektionen inte minskar inom 1–2 timmar ska du lägga något kallt mot underlivet och springa i trappor eller liknande. Om erektionen trots detta inte minskar kraftigt inom 4 timmar ska du söka akutmottagning för behandling, annars kan svällkropparna skadas permanent.

Läkemedel som förs in i urinröret eller droppas i urinrörsmynningen

Läkemedlet alprostadil kan också föras in i den yttre delen av urinröret med ett tunt plaströr eller droppas in i urinrörsmynningen. Båda varianterna ingår i läkemedelsförmånen.

Effekten är mindre förutsägbar än med en injektion. Effekten av alprostadil i urinröret blir bättre om du masserar penisen när du har fört in läkemedlet i urinröret, eftersom det då kan verka på en större yta.

De vanligaste biverkningarna är sveda och ömhet i penis.

Det är viktigt att följa användarinstruktionerna för att få bästa möjliga resultat. Det finns bra instruktionsfilmer på www.medicininstruktioner.se.

Vakuumpump och penisring

En vakuumpump består av ett plaströr som du trär över penis. Pumpen är antingen handdriven eller har en motor som suger ut luften ur plaströret. När tillräckligt med blod har fyllt svällkropparna trär du ner en gummiring (penisring) över penisbasen, som gör att erektionen håller i sig. Eftersom de inre delarna av svällkropparna inte blodfylls av pumpen blir erektionen ”svajig”.

Sjukvården tillhandahåller varken pumpar eller penisringar. De kan köpas på apotek eller i butiker som säljer sexualtekniska hjälpmedel (både apotek och butiker har också försäljning på internet).

Män som får en relativt god erektion men som slaknar för tidigt kan använda en penisring för att hålla kvar erektionen.

Implantat (protes)

Om ingen av behandlingarna ovan fungerar kan man överväga att operera in konstgjorda svällkroppar. När man har opererat in sådana kan andra erektionsbehandlingar inte fungera. Omkring en tredjedel drabbas av komplikationer eller fel på implantatet som gör att det får tas bort eller bytas ut.

För dig som vill veta mer finns boken ”Sex, samliv & prostatacancer” att läsa. Den kan beställas via Prostatacancerförbundets webbshop, www.prostatacancerforbundet.se.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, 2019

BILAGA 11

Patientinformation, hormonell behandling

När används hormonell behandling?

Hormonell behandling kan användas både vid botande behandling av prostatacancer och när cancern inte går att bota. I botande syfte används hormonell behandling i kombination med strålbehandling.

Om prostatacancern har spridit sig, eller om mannen har andra sjukdomar som gör att botande behandling inte är lämplig, ger man bromsande hormonell behandling. Vilken form av hormonell behandling man väljer beror på hur aggressiv cancern är och om den har spridit sig.

Hur fungerar hormonell behandling av prostatacancer?

Prostatacancercellerna behöver testosteron för att kunna växa och därför kan man ofta bromsa sjukdomen under lång tid genom att blockera testosteronet. Det kan man göra på flera olika sätt:

Antiandrogener är tabletter som blockerar testosteronets effekt. Eftersom man då fortfarande har en testosteronproduktion kan den sexuella lusten och förmågan att få erektion ofta bevaras.

Den vanligaste biverkningen är ömma och förstorade bröstkörtlar. Detta kan lindras genom att man ger en dos strålbehandling mot bröstkörtlarna innan man startar behandlingen.

Medicinsk kastration med hormoninjektioner (s.k. GnRH-analog eller GnRH-antagonist) hämmar produktionen av testosteron. Injektionerna påverkar hormoncentrum i hjärnan så att produktionen av testosteron i testiklarna upphör. Det finns flera olika läkemedel som har samma effekt. Injektionerna ges i bukfettet eller sätesmuskeln, med 1, 3 eller 6 månaders intervall.

När du startar behandling med hormoninjektioner ökar först testosteronhalten i blodet, och sedan upphör produktionen av testosteron helt. Vid mer avancerad cancer är det därför vanligt att starta med en tablett bikalutamid om dagen, för att motverka denna testosteronökning som kan ha en negativ påverkan på cancern. Efter att du har tagit tabletten i 1 vecka får du hormoninjektionen. Sedan fortsätter du med tabletterna under sammanlagt 4 veckor. Inför nästa injektion behövs inga tabletter.

De vanligaste biverkningarna av hormoninjektioner:

- Värmevallningar och svettningar som oftast kommer på natten eller i vila. Det finns läkemedel som kan minska besvären. Även motion kan hjälpa. Berätta om dina besvär för din kontaktsjuksköterska!
- Den sexuella lusten upphör oftast, eftersom lusten är beroende av testosteronhalten i blodet. Oftast försämras även förmågan till erektion. Många känner att det trots detta är viktigt att bevara den fysiska närheten, och också att få prata om de känslor som uppstår i samband med bristen på lust och erektionsförmåga.

- Muskelmassan och orken kan minska. Genom regelbunden motion och styrketräning kan du minska de besvären.
- Psykologisk påverkan på grund av testosteronförlusten kan innebära nedstämdhet, trötthet, minskad initiativförmåga och försämrat minne. Det är viktigt att vara observant på om nedstämdheten övergår i en depression, eftersom du då kan behöva en annan behandling.
- Benskörhet kan uppstå, och risken ökar efter några års behandling. Genom att mäta bentätheten ser man hur skelettet har påverkats av hormonbehandlingen och du kan då få skelettstärkande läkemedel. Om du är rökare kan du minska risken för benskörhet genom att sluta röka. Även motion minskar risken.

Kirurgisk kastration: Genom att operera bort testiklarna eller innehållet i testiklarna upphör produktionen av testosteron helt. Effekten av operationen är densamma som vid medicinsk kastration. Även biverkningarna är desamma.

Kvinnligt könshormon: Östrogeninjektioner är ett annat sätt att ta bort produktionen av testosteron. Injektionerna ges en gång i månaden. Biverkningarna påminner om medicinsk kastration, men det är mer ovanligt med värmevallningar och benskörhet. Den negativa påverkan på sexlivet är densamma och även ömma och förstorade bröstkörtlar är vanligt. De kan motverkas genom att ge en stråldos mot bröstkörtlarna. Patienter som har haft blodpropp eller hjärtsvikt bör inte behandlas med kvinnligt könshormon.

Hormonbehandling i kombination med strålbehandling

Om cancern är utbredd eller av en allvarlig mikroskopisk typ har strålbehandlingen bättre effekt om den kombineras med hormonbehandling. Hormonbehandlingen brukar innebära både behandling med bikalutamidtabletter och en hormonspruta som tar bort det manliga könshormonet testosteron under 3 eller 9 månader. Ibland fortsätter behandlingen med bikalutamid 2–3 år efter avslutad strålbehandling. Din onkologläkare ger dig en rekommendation om hur behandlingen bör planeras.

När den hormonella behandlingen är avslutad kommer biverkningarna av hormonbehandlingen successivt avta, men det kan ta lång tid innan de upphört helt. Om du är bekymrad för att sexlusten inte har återvänt inom ett halvår efter den sista injektionen kan man kontrollera testosteronvärdet i ett blodprov.

Behov av stöd

Prata med dina närstående. Det är viktigt att de vet vilka biverkningar medicineringen har och på vilket sätt de kan hjälpa dig.

Berätta även för din kontaktsjuksköterska hur du mår och vilka biverkningar du har! Ibland kan man prova att byta behandling för att se om biverkningarna blir färre med en annan behandling.

Behovet av att prata med någon kan öka när man får en allvarlig sjukdom, men alla har inte någon närstående att prata med. Du kan få stöd av andra i liknande situation genom att ta kontakt med en patientförening eller en stödperson. Din kontaktsjuksköterska kan hjälpa dig med detta.

Vad kan du göra själv?

Med hormonell behandling kan du leva precis som vanligt! Det är bra att sluta röka och att motionera regelbundet. Även lite motion är bättre än ingen.

Vad vi äter har betydelse för alla människor, inte bara för de som har prostatacancer. Man brukar säga att prostatakost är hjärtkost, alltså att det som är bra för hjärtat och blodkärlen även är bra för prostatan och tvärtom. Ät gärna mycket frukt, grönsaker och fisk, fiberrikt bröd och oliv- och rapsolja istället för rött kött och mättade animaliska fetter, och var sparsam med sötade livsmedel och drycker.

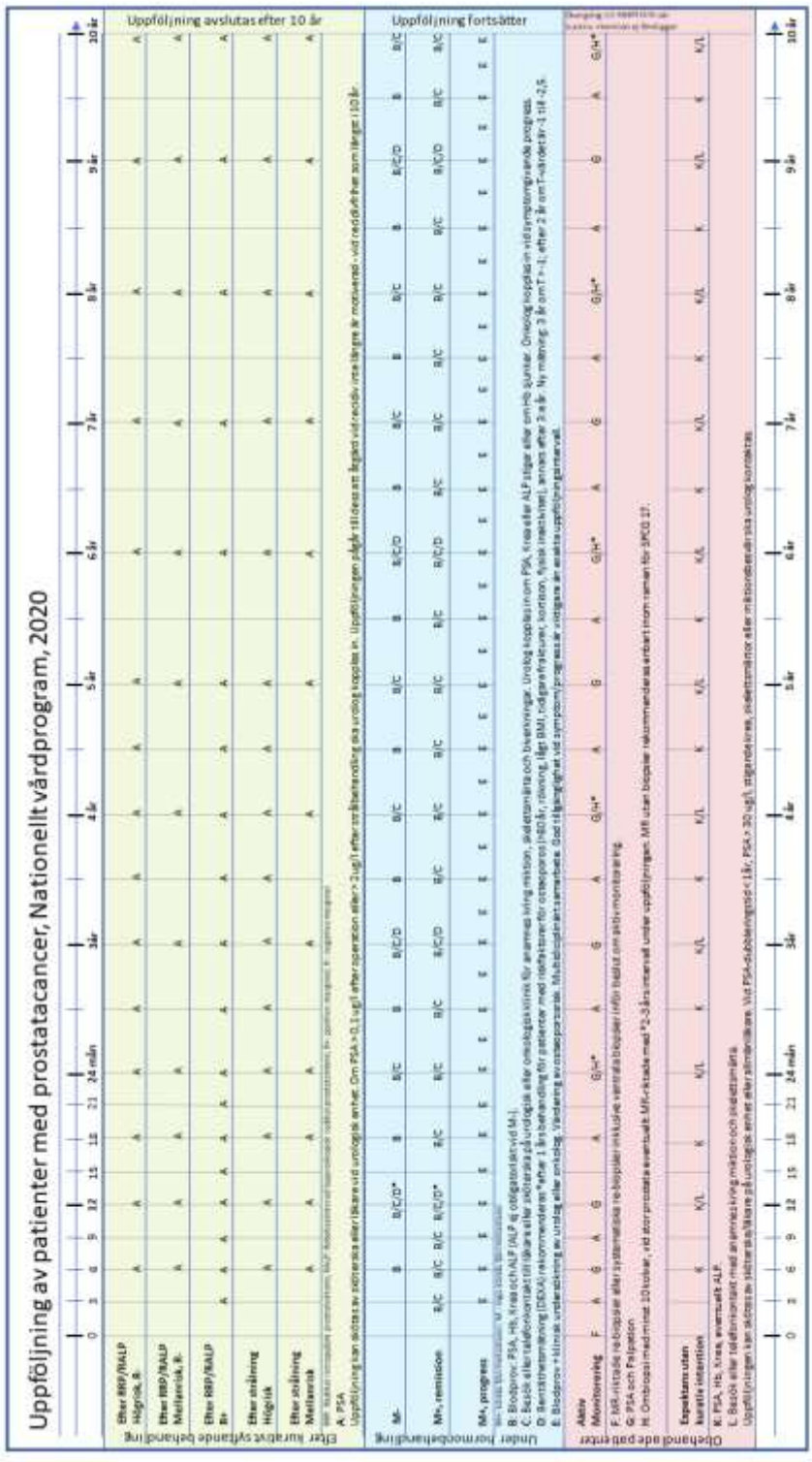
Tillägg av annan hormonell behandling

Med tiden kan cancercellerna bli mindre känsliga för den hormonella behandlingen. Då kan det bli aktuellt med tillägg av andra hormonellt verkande läkemedel som kan bromsa sjukdomen. Vanligtvis slutar man aldrig med hormoninjektionerna.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, 2019

BILAGA 12

Uppföljning av män med prostatacancer





Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se

Prostatacancer

Standardiserat vårdförlopp

2019-11-15 Version: 3.0 Remissversion 2

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-12-17	Slutlig version
2015-12-21	Uppdateringar fastställda av SKL:s beslutsgrupp, se 1.1
2016-10-24	Reviderad version fastställd av SKL:s beslutsgrupp, se 1.1
2016-12-14	Små ändringar i samband med korrekturläsning
2019-09-15	Reviderad version 3.0, remissversion
2019-11-15	Reviderad version 3.0, remissversion reviderad utifrån remissvar

Remissversion

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av SKL:s beslutsgrupp 2016-10-24.

Standardiserat vårdförlopp för prostatacancer

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Introduktion 4
Förändringar jämfört med tidigare version 4
Om prostatacancer 5
Flödesschema för vårdförloppet 6

Kapitel 2
Ingång till standardiserat vårdförlopp 7
Misstanke 7
Undersökning av män utan symtom 7
Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp 7
Remiss till urolog för utredning vid välgrundad misstanke 8
Kommunikation och delaktighet 8

Kapitel 3
Utredning och beslut om behandling 9
Utredningsförlopp 9
Multidisciplinär konferens (MDK) 10
Klassifikation och beslut om behandling 11
Omvårdnad, rehabilitering och understödjande vård 11
Kommunikation och delaktighet 11

Kapitel 4
Indikatorer för uppföljning av standardiserat vårdförlopp 13
Ledtider för nationell uppföljning 13
Ingående ledtider 14
Indikatorer för nationell uppföljning 15
Indikatorer för kvalitet 15

Kapitel 5
Generellt om standardiserade vårdförlopp 17
Nationellt vårdprogram 17
Inklusion i standardiserat vårdförlopp 17
Hantering av återfall (recidiv) 17
Utredningsförloppet 18
Inklusion i kliniska studier 18
Ledtider 18
Koordinatorsfunktion 18
Samarbete över landstingsgränser 18
Uppdatering 18

Kapitel 6
Arbetsgruppens sammansättning 19

Remissversion

KAPITEL 1

Introduktion

Syfte med standardiserade vårdförlopp

Syftet med standardiserade vårdförlopp är att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. Det innebär att samtliga steg i processen och samtliga ledtider är beräknade utifrån vad som är värdeskapande tid ur patientens perspektiv, alltså hur många dagar som krävs för att genomföra optimal handläggning och medicinsk behandling, men utan hänsyn till nuvarande organisation och arbetssätt. Vid implementering ansvarar respektive landsting för att skapa en organisation och resurser som möjliggör genomförande.

Förändringar jämfört med tidigare version

Detta standardiserade vårdförlopp togs fram som en av fem pilotdiagnoser under 2014 och reviderades inför årsskiftet 2016/2017. I denna revidering (hösten 2019) har följande ändrats:

- Om prostatacancer: Statistik över antal cancerfall är uppdaterad.
- Misstanke: Kriteriet för ärftlighet är borttaget, kriteriet för vattenkastningsbesvär är justerat.
- Undersökning av män utan symtom: Kommentar införd om att den organiserade prostatacancertestningen kan medföra särskilda rutiner.
- Välgrundad misstanke: Ett förtydligande är infört kring vilka värden som gäller för män som tidigare har utretts för prostatacancer.
- Utredningsförlopp:
  - Utredningen inleds med remissgranskning. Män som har utretts tidigare kan planeras för individualiserad utredning.
  - MRT bör genomföras före besök hos urolog, med undantag för män med PSA ≥ 100 µg/l och/eller förväntad kvarvarande livstid under omkring 10 år
  - Vid remissgranskningen bör individualiserad utredning utanför SVF väljas om mannen nyligen har utretts för misstanke om prostatacancer, nyligen har haft urinvägsinfektion eller om han har en komplicerande sjukdom som gör utredning enligt SVF olämplig.
- Text om behandling och uppföljning är struken eftersom dessa delar inte ingår i det standardiserade vårdförloppet.
- Ledtiderna är förlängda med 7 kalenderdagar för att möjliggöra MRT före urologbesök.
- Vid fynd lågriskcancer avslutas SVF när patienten har fått sitt cancerbesked på mottagningen. Processen fram till ett definitivt beslut om aktiv monitorering eller behandling sker alltså utanför ramen för SVF. Nytt avslutsalternativ infört: ”PAD-besked vid lågrisk. Kodas som Start av första behandling, annan.”
- Indikatorer för kvalitet uppdaterade.
- Standardtext om hantering av återfall införd med förtydligande.
- Arbetsgruppen uppdaterad.

Betydande ändringar är markerade med gult i remissversionen.

Remissversion

Om prostatacancer

Det standardiserade vårdförloppet gäller prostatacancer, C61.9.

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen i Sverige och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män. Omkring 100 000 svenska män lever med diagnosen. Varje år diagnostiseras cirka 10 000 män i Sverige med prostatacancer och cirka 2 400 dör av sjukdomen. Förekomsten ökar kraftigt med stigande ålder. Mer än var femte svensk man som når 80 års ålder får diagnosen, medan sjukdomen är sällsynt före 50 års ålder. De flesta män som får diagnosen prostatacancer har inga symtom av cancern. De har istället fått sin diagnos på grund av ett förhöjt värde av blodprovet PSA i samband med utredning för godartad prostataförstoring eller vid hälsokontroll. En mindre andel diagnostiseras hos män med vattenkastningsbesvär, skelettsmärtor eller andra symtom orsakade av cancern.

Det pågår inte någon organiserad screening för prostatacancer i Sverige. Trots detta har över hälften av de svenska männen över 50 års ålder tagit ett eller flera PSA-prov. Socialstyrelsen är däremot positiv till att regionerna i projektform utvärderar systematisk information om PSA-prov för män mellan 50 och 74 års ålder, med efterföljande organiserad testning för dem som så önskar. I åtminstone två regioner (Skåne och Västra Götaland) kommer under 2020 att påbörja sådana projekt. Eftersom projekten sker inom ramen för forskning och utvecklig, omfattas de inte av det standardiserade vårdförloppet.

En mycket stor andel av den prostatacancer som diagnostiseras efter PSA-testning är så kallad lågrisk eller mellanrisk, med god prognos på många års sikt även utan behandling. Många män med sådan prostatacancer ska inte behandlas, utan bara följas upp. Utredning för stadieindelning är sällan motiverad. För de män som rekommenderas behandling finns vanligen flera olika typer av behandling att välja mellan: operation, yttre strålbehandling eller inre strålbehandling. För män med en lågrisk eller mellanrisk prostatacancer är det ur medicinsk synvinkel ingen brådska med behandlingsbeslutet; för en del av dem är en lång tid för behandlings-diskussioner värdeskapande.

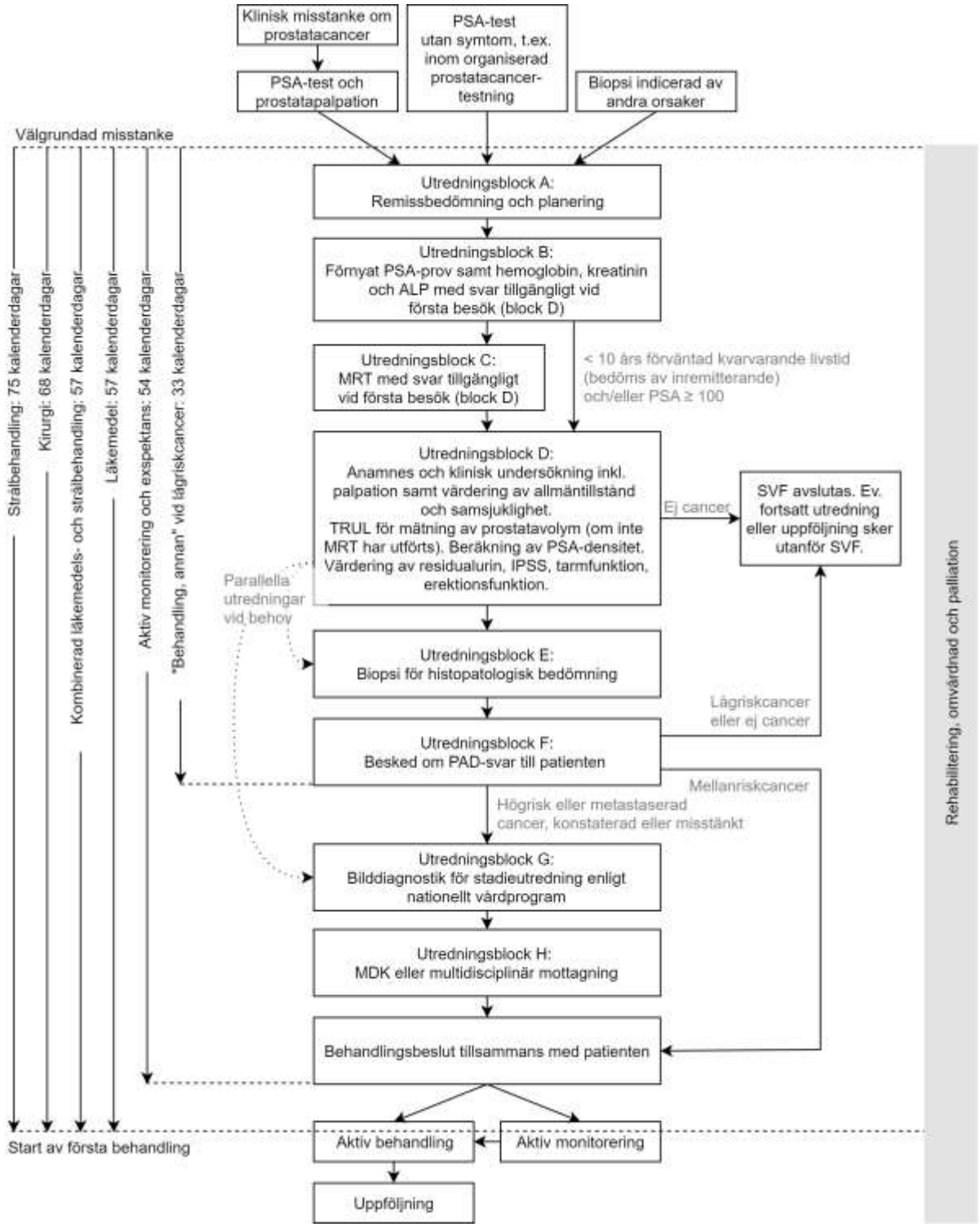
Högrisk prostatacancer utan spridning medför däremot en betydande dödlighet inom 5–10 år från diagnos om den inte behandlas. Bilddiagnostik för stadieutredning är nästan alltid motiverad. De flesta med högriskcancer kan behandlas med antingen operation, strålbehandling, hormonell behandling, eller med en kombination av dessa metoder. Detta ställer höga krav på multidisciplinärt omhändertagande. Valet av behandling bör därför diskuteras vid en multidisciplinär konferens (MDK). Många patienter behöver diskutera sin behandling med både en urologisk kirurg och en onkolog.

Prostatacancer med konstaterad spridning behandlas medicinskt med hormonellt verkande läkemedel eller kirurgisk kastration. Vid begränsad spridning kan lokal strålbehandling mot prostatatumören vara aktuell.

Remissversion

Flödesschema för vårdförloppet

I regioner med organiserad prostatacancertestning kan det inledande flödet avvika från detta.



KAPITEL 2

Ingång till standardiserat vårdförlopp

Misstanke

Hos män över 40 år ska följande föranleda misstanke om prostatacancer:

- tilltagande skelettsmärtor
- skelettmetastaser utan känd primärtumör
- ~~långvarig hematospermi (fler än 3 episoder under mer än 1 månad)~~
  I remissversionen av SVF 2019-09-15 föreslogs hematospermi återinföras som kriterium för misstanke, men detta förslag har nu dragits tillbaka.
- snabbt ökande, påtagliga urineringsbesvär (senaste halvåret)
- malignitetsmisstänkt palpationsfynd i prostatakörteln innebär alltid välgrundad misstanke.

Vid misstanke bör följande utföras:

- riktad anamnes avseende ärftlighet, vattenkastningsbesvär och skelettsymtom
- prostatapalpation
- PSA-prov.

Undersökning av män utan symtom

Symtomfria män som själva efterfrågar en prostatakontroll eller ett PSA-test ska få ta del av Socialstyrelsens PSA-broschyr och därefter handläggas enligt nationellt vårdprogram. I regioner med organiserad prostatacancertestning gäller särskilda rutiner.

Om undersökningen ger välgrundad misstanke om prostatacancer ska patienten remitteras till utredning enligt det standardiserade vårdförloppet.

Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- PSA över gränsvärdet (se tabell). Män som tidigare utretts för prostatacancer i enlighet med gällande vårdprogram kan ha ett individuellt definierat värde som ska föranleda förnyad utredning; detta värde gäller då istället för värdet i tabellen.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd (förhårdnad i prostatakörteln).
- Urolog bedömer att det finns indikation för prostatabiopsi hos en man utan känd prostatacancer.

Ålder	Gränsvärden för PSA
< 70 år	≥ 3 µg/l
70–80 år	≥ 5 µg/l

Remissversion

> 80 år	≥ 7 µg/l

Remiss till urolog för utredning vid välgrundad misstanke

Remissen ska innehålla

- anamnes, ange särskilt
  - symtom eller fynd som ligger till grund för välgrundad misstanke
  - företagen utredning
  - allmäntillstånd och samsjuklighet (ange särskilt om patienten på grund av ålder eller samsjuklighet kan behöva en individualiserad utredning (~~ange särskilt om patienten bedöms ha mindre än 10 års kvarvarande livstid eftersom det påverkar ordningen mellan utredningssteg~~) *Formuleringen från remissversionen 2019-09-15 har dragits tillbaka.*
  - tidigare sjukdomar och behandlingar, särskilt om patienten nyligen haft en urinvägsinfektion eller tidigare har utretts för prostatacancer
  - höftprotes eller kontraindikationer för MR
  - läkemedel (särskilt finasterid/dutasterid, trombocythämmare eller antikoagulantia)
  - social situation, eventuella språkhinder eller funktionsnedsättningar
- kontaktuppgifter för patienten inklusive aktuella telefonnummer
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

Kommunikation och delaktighet

Den som remitterar till utredning (vid välgrundad misstanke) ska informera patienten om

- att det finns anledning att göra fler undersökningar för att ta reda på om patienten har eller inte har cancer
- vad ett standardiserat vårdförlopp innebär och vad som händer i den inledande fasen
- att patienten kan komma att kallas till utredning snabbt och därför bör vara tillgänglig på telefon
- att sjukvården ofta ringer från dolt nummer.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att patienten har förstått innehållet i och betydelsen av informationen. Informationen ska ges vid ett fysiskt möte om man inte kommit överens om annat.

Remissversion

KAPITEL 3

Utredning och beslut om behandling

Utredningsförlopp

Block A, vid urologienhet	
Remissbedömning och planering av fortsatt utredning (inklusive ev. remittering till MRT) Besök bör erbjudas på urologimottagning utan föregående MRT om: – Mannen har så allvarlig samsjuklighet eller hög ålder att kurativt syftande behandling inte skulle vara aktuell om en lokaliserad prostatacancer skulle påvisas. – Kapaciteten för MRT prostata är otillräcklig. Man kan då med anamnes (ärftlighet), palpation, ultraljud och beräkning av PSA-densitet avgränsa en grupp med så låg risk för behandlings-krävande prostatacancer att vare sig MRT eller prostatabiopsi är motiverad (se det nationella vårdprogrammet). Om det bara finns ett PSA-värde och detta är strax ovan åtgärdsgränsen kan man överväga att låta patienten lämna ett nytt PSA-prov ca 3 veckor efter det första innan utredningen planeras. Utredningen ska i samtliga ovanstående fall genomföras med registrering enligt SVF. Individualiserad utredning utanför SVF bör väljas om mannen nyligen har utretts för misstanke om prostatacancer, nyligen har haft urinvägs-infektion eller om han har en komplicerande sjukdom som gör utredning enligt SVF olämplig.	
Block B	**Block C**
Förnyat PSA-prov samt hemoglobin, kreatinin och ALP med svar tillgängligt vid block D	MRT med svar tillgängligt i block D Vid PSA > 20 µg/l och palpatorisk misstanke på lokalt avancerad cancer bör MRT omfatta de regionala lymfkörtlarna
Block D (första besök i specialiserad vård)	**Block E**
Anamnes och klinisk undersökning inkl. palpation samt värdering av allmäntillstånd och samsjuklighet TRUL-för mätning av prostatavolym (om inte MRT har utförts). Beräkning av PSA-densitet Värdering av residualurin, IPSS, tarmfunktion, erektionsfunktion	Biopsi för histopatologisk bedömning
Block F	**Block G**
Besked om PAD-svar till patienten	Bilddiagnostik för stadieutredning enligt nationellt vårdprogram
Block H	
MDK eller multidisciplinär mottagning	

Remissversion

Resultat av block A (remissgranskning)	**Åtgärd**
PSA ≥ 100 µg/l eller < 10 års förväntad kvarvarande livstid	Block B och D utförs (första besök utan föregående MRT)
Övriga	Block B, C och D utförs (MRT före första besök)
Resultat av block A-D	**Åtgärd**
Cancermisstanken kvarstår	Biopsi utförs i samband med första besök (block D). Besök för PAD-besked och ev. bilddiagnostik bokas
Cancermisstanken är tillräckligt låg för att prostatabiopsi inte ska vara motiverad eller beslut har tillsammans med patienten fattats att inte genomföra prostatabiopsi	Det standardiserade vårdförloppet avslutas när patienten har fått besked. En urologläkare planerar uppföljningen och definierar vid vilken PSA-nivå ett nytt SVF ska påbörjas, samt inom vilket tidsspann denna nivå gäller. SVF ska avslutas med kod VJ178. Koden kallas ”Misstanke om cancer avskrivs” men kan i detta fall snarare tolkas som ”Misstanke är ej bekräftad”.
Resultat av block F (PAD-besked)	**Åtgärd**
Högriskcancer eller spridd prostatacancer* konstateras eller misstänks	Bilddiagnostik och MDK utförs (block G-H)
Mellanriskcancer konstateras*	Behandlingsdiskussion inleds utan vidare undersökningar
Lågriskcancer konstateras*	Det standardiserade vårdförloppet avslutas vid PAD-beskedet. Beslutet kodas som Start av behandling, annan.
Ingen cancer påvisas	Det standardiserade vårdförloppet avslutas och ev. uppföljning planeras.

Remissversion

* Definitioner ur vårdprogrammet:

- **Högriskcancer eller spridd prostatacancer**: T3-4 och/eller N1 och/eller M1 och/eller Gleasonsumma 8-10 (även utbredd Gleasonsumma 4+3=7 i mer än hälften av systematiska biopsier bör handläggas som högriskcancer) och/eller PSA 10–19,9 µg/l
- **Mellanriskcancer**: T2b och/eller Gleasonsumma 7 (se undantag i parentesen ovan) och/eller PSA 10–19,9 µg/l
- **Lågriskcancer**: T1–T2a, Gleasonsumma ≤ 6 och PSA < 10 µg/l

Multidisciplinär konferens (MDK)

MDK ska genomföras i de situationer och med de deltagare som anges i det nationella vårdprogrammet.

Klassifikation och beslut om behandling

Beslut om behandlingsrekommendation ska fattas vid MDK. Konstaterad prostatacancer ska Gleasongraderas enligt ISUP 2014, stadieindelas enligt TNM-systemet (UICC 2016) och riskgrupperas enligt det nationella vårdprogrammet.

Behandlingsvalet ska diskuteras vid MDK eller bedömas vid multidisciplinär mottagning i de situationer som anges i det nationella vårdprogrammet. Beslut om behandling ska fattas i samråd med patienten.

Beslutet om behandling vid låg- och mellanriskcancer bör inte fattas i samband med diagnosbeskedet, eftersom det vanligen finns flera olika behandlingsmöjligheter som patienten behöver sätta sig in i. Processen som leder fram till behandlingsbeslutet ska anpassas efter den enskilde patientens behov och önskemål.

Om en patient med mellanriskcancer vill skjuta på sitt behandlingsbeslut längre än 21 dagar från cancerbeskedet ska detta registreras som patientvald väntan.

Omvårdnad, rehabilitering och understödjande vård

Patienten ska träffa en kontaktsjuksköterska i samband med diagnosbeskedet. Kontaktsjuksköterskan ansvarar bland annat för att upprätta och uppdatera Min vårdplan, planera rehabiliteringen och att aktivt överlämna vårdansvaret när detta överförs till annan vårdenhet. Kontaktsjuksköterskan ska utifrån patientens behov kunna förmedla kontakt med kurator och andra yrkesgrupper med särskild kompetens, t.ex. sexologisk kompetens.

Rehabilitering och palliativa insatser bör övervägas tidigt i sjukdomsprocessen, se det nationella vårdprogrammet för prostatacancer samt de nationella vårdprogrammen för rehabilitering och palliativ vård.

Patienten ska uppmanas att avstå från rökning samt vara måttfull i sin alkoholkonsumtion före kurativt syftande behandling, och erbjudas professionell hjälp att klara detta.

Kommunikation och delaktighet

Alla beslut om utredning och behandling ska ske i samråd med patienten, och även med de närstående om patienten önskar. Patienten ska vid behov erbjudas professionell tolk.

Diskussionen om behandling bör ske vid upprepade tillfällen om det finns flera behandlingsalternativ.

Patienterna ska informeras i enlighet med patientlagen (kapitel 3) och få muntlig och skriftlig information om

- resultatet av biopsin (de ska erbjudas att få svar vid ett mottagningsbesök)
- vad diagnosen innebär
- vilka behandlingsstrategier som kan vara aktuella, inklusive behandlingarnas syfte och biverkningar; patientinformation i det nationella vårdprogrammet bör delas ut om kurativt syftande behandling kan vara aktuell
- att de har rätt till en ny medicinsk bedömning (”second opinion”)
- vad som är nästa steg i det standardiserade vårdförloppet
- hur de kan kontakta sjukvården vid frågor

Remissversion

- var de kan få ytterligare information och stöd, t.ex. genom patientföreningar.

Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av informationen.

Remissversion

KAPITEL 4

Indikatorer för uppföljning av standardiserat vårdförlopp

Ledtider för nationell uppföljning

Följande ledtider används för nationell uppföljning av de standardiserade vårdförloppen.

Från	Till	Tid
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, kirurgi	68 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, strålbehandling	75 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, läkemedel	57 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, kombinerad läkemedels- och strålbehandling	57 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, aktiv monitorering	54 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling, exspektans*	54 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Besked till patienten vid lågriskcancer (PAD-besked). Kodas som Start av första behandling, annan	33 kalenderdagar

Tiderna för tumörspecifik behandling (kirurgi, läkemedelsbehandling och strålbehandling) gäller vid såväl kurativ som icke kurativ intention.

~~*Behandlingen ”exspektans” används när kurativt syftande behandling inte bedöms bli aktuell i ett senare skede. Dagen för det slutgiltiga behandlingsbeslutet tillsammans med patienten anges som mätpunkt.~~

Ingående ledtider

Ledtiderna för nationell uppföljning bedöms förutsätta följande ingående tider. Syftet med sammanställningen är att göra processen överskådlig, men landstingen har endast i uppgift att följa den ledtid som anges under Ledtider för nationell uppföljning, ovan.

Patienter med symtomgivande sjukdom kan behöva handläggas med ännu kortare ledtider.

Grupp	Från	Till	Tid
Alla	Beslut välgrundad misstanke	Välgrundad misstanke – remiss mottagen	1 kalenderdag
	Välgrundad misstanke – remiss mottagen	Block D inkl. MRT med bedömning	21 kalenderdagar
	Block D	Block F (möte med patienten för PAD-besked)	11 kalenderdagar
Högrisk och metastaserad cancer	Block F (PAD-besked)	Block H (MDK) inkl. genomförd bilddiagnostik)	14 kalenderdagar
	Block H (MDK)	Behandlingsbeslut med patienten	7 kalenderdagar
Mellanrisk	Block F (PAD-besked)	Behandlingsbeslut med patienten	21 kalenderdagar
Alla	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, kirurgi	14 kalenderdagar
	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, strålbehandling	21 kalenderdagar
	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, läkemedel*	3 kalenderdagar
	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, kombinerad läkemedels- och strålbehandling	3 kalenderdagar
	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, aktiv monitorering	0 kalenderdagar (sammanfaller med behandlingsbeslutet)
	Behandlingsbeslut med patienten	Start av första behandling, exspektans	0 kalenderdagar (sammanfaller med behandlingsbeslutet)

Om patienten önskar en ny medicinsk bedömning (second opinion) ska denna erbjudas inom 14 kalenderdagar. Detta kan registreras som patientvald väntan.

Som datum för behandlingsbeslut räknas den dag då man i samråd med patienten sätter upp denne för behandling.

Remissversion

Indikatorer för nationell uppföljning

Följande indikatorer används för uppföljningen av de standardiserade vårdförloppen:

Indikator
Antal remisser (vårdbegäran) från primärvård respektive specialiserad vård som märkts med ”standardiserat vårdförlopp för prostatacancer”
Andel patienter av de som anmälts till standardiserat vårdförlopp som fått diagnosen prostatacancer
Andel patienter av de som fått diagnosen prostatacancer som anmälts till standardiserat vårdförlopp

Indikatorer för kvalitet

Patienternas upplevelse av att utredas enligt standardiserat vårdförlopp kommer att följas och utvärderas genom PREM-enkäter.

Följande indikatorer används för uppföljningen av vårdkvaliteten:

Indikator	Målvärde
Urologi	
Rapporterad till kvalitetsregistret (NPCR) Andel män som rapporterats med diagnostikformulär som rapporterats till NPCR inom 30 dagar efter utförd prostatabiopsi.	80%
Kontaktsjuksköterska Andel män med nydiagnostiserad prostatacancer som har en kontaktsjuksköterska.	90%
Multidisciplinär konferens/mottagning vid M1 Andel män högst 80 år med primärt metastaserad sjukdom (M1), som diskuterats på MDK. Definitionen av multidisciplinärkonferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.	80%
Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer 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.	80%
Intra-/interfasciellt nervsparande resektion Andel opererade män med låg- eller intermediärrisktumör som genomgick nervsparande resektion.	80%
Negativa resektionsränder Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.	90%

Remissversion

ePROM-baslinjeenkät Andel av opererade män som har rapporterad ePROM-baslinjeenkät	100%
Onkologi	
Strålbehandling rapporterad till NPCR Andel män som erhållit strålbehandling vars strålbehandlingsformulär rapporterats till NPCR inom 3 månader från start av strålbehandling. Inkluderar endast män där det gått minst 3 månader sedan strålbehandlingen påbörjades.	80%
Kontaktsjuksköterska Andel män som erhållit kurativ primär strålbehandling som har en kontaktsjuksköterska.	~~80~~ 90%
Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer 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.	80%
Kurativ behandling vid lokalt avancerad högriskcancer 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.	60%
Adjuvant hormonbehandling av strålbehandlade män med lokaliserad högrisk samt lokalt avancerad cancer 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.	80%
Användning av magnetresonanstomografi (MRT) som stöd vid definition av target Andel män som genomgått primär strålbehandling där MRT använts som stöd vid definition av målvolym (prostata).	80%
ePROM-baslinjeenkät Andel av primärt strålbehandlade män som har rapporterad ePROM-baslinjeenkät	100%

Remissversion

KAPITEL 5

Generellt om standardiserade vårdförlopp

Nationellt vårdprogram

Det standardiserade vårdförloppet gäller för vuxna patienter. Det bygger på det nationella vårdprogrammet som fastställts av Regionala cancercentrum i samverkan. I vårdprogrammet finns beskrivningar och rekommendationer för vårdförloppets delprocesser samt hänvisningar till vetenskapligt underlag. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet.

Se även de nationella vårdprogrammen för rehabilitering respektive palliativ vård, för underlag till rekommendationer på dessa områden:

Inklusion i standardiserat vårdförlopp

Välgrundad misstanke ska i detta sammanhang tolkas som kriterier för utredning enligt standardiserat vårdförlopp. Vid välgrundad misstanke ska patienten remitteras till en utredning enligt det standardiserade vårdförloppet. Varje landsting ansvarar för att tydliggöra hur remissgången ska gå till.

Det kan finnas tillfällen då man trots att kriterierna är uppfyllda inte bör remittera patienten, om patienten inte önskar att bli utredd i standardiserat vårdförlopp eller om patienten inte bedöms klara av utredningen.

Även när kriterierna för välgrundad misstanke inte är uppfyllda kan diagnosen misstänkas. Patienten ska då remitteras till utredning enligt ordinarie remissrutiner.

Målet är att så många som möjligt av de patienter som har fått diagnos ska ha utretts enligt det standardiserade vårdförloppet. Framtida utvärderingar av välgrundad misstanke kommer att kunna leda till en justering av definitionen för att inkludera så många som möjligt utan att utreda patienter i onödan.

Av de utredningar som startas vid välgrundad misstanke kommer många att resultera i att cancermisstanken avskrivs och vårdförloppet avslutas. De patienter som har fortsatt behov av utredning ska tas om hand av den enhet som inlett utredningen eller remitteras till annan enhet som är bättre lämpad.

Hantering av återfall (recidiv)

Ett standardiserat vårdförlopp (SVF) ska omfatta de patienter som får den aktuella cancerdiagnosen för första gången. Patienter som får recidiv inkluderas inte i SVF.

Remissversion

Utredningsförloppet

I vissa fall kommer patienter att ha genomgått vissa undersökningar när utredningsförloppet inleds. Det innebär att man i de fallen inte behöver upprepa en adekvat genomförd undersökning.

Inklusion i kliniska studier

Patienter bör erbjudas plats i kliniska studier när sådana finns. Om studierna påverkar ledtiderna finns möjlighet att markera detta som en avvikelse i samband med att ledtiderna rapporteras.

Ledtider

Hos vissa av patienterna finns samsjuklighet eller andra faktorer som kräver stabiliserande åtgärder eller individualiserad utredning inför behandlingsbeslut, vilket kan innebära längre tid till start av första behandling. Det är överordnat att patienterna får en god vård även om det innebär längre ledtider.

Den enskilda patienten kan också tacka nej till ett erbjudet utrednings- eller behandlingsdatum av personliga skäl, vilket leder till längre ledtider.

När särskilda skäl finns bör detta noteras i journalen.

Koordinatorsfunktion

Syftet med koordinatorsfunktionen är att säkra kontinuitet i vårdförloppet och undvika onödig väntetid. Hur funktionen ska bemannas och organiseras beslutar och utvecklar man lokalt, anpassat till de lokala förhållandena. Koordinatorsfunktionen behöver inte bemannas av samma person under hela förloppet.

Det ska finnas förbokade tider för undersökningar och behandlingar som koordinatorsfunktionen använder för att boka in patienten i hela vårdförloppet.

Samarbete över landstingsgränser

För att vården ska vara sammanhållen och utan onödiga väntetider för patienten kommer införandet av standardiserade vårdförlopp att ställa stora krav på samarbete mellan landsting. Vid införandet bör man tidigt identifiera de delar av vårdförloppet som kräver samverkan med andra landsting. Angående kvalitetskrav och behov av kringresurser, se aktuellt vårdprogram under rubriken Underlag till nivåstrukturering.

Enligt patientlagen som gäller från januari 2015 har patienten rätt att få öppenvård i valfritt landsting.

Uppdatering

Arbetsgruppen kommer att se över det standardiserade vårdförloppet årligen och uppdatera det vid behov.

Remissversion

KAPITEL 6

Arbetsgruppens sammansättning

Ola Bratt , tf ordförande, professor, urolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

Mats Andén, onkolog, Länssjukhuset i Kalmar, RCC Sydöst

Göran Ahlgren, docent, urolog, Skånes universitetssjukhus, Malmö, RCC Syd

Anna-Carin Börjedahl, urologisjuksköterska, Helsingborgs lasarett

Stefan Carlsson, docent, urolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm-Gotland

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

Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus

Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Fredrik Jäderling, med. dr, radiolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ingela Franck Lissbrant, med.dr, onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

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

Elinor Nemlander, vårdutvecklingsledare CaPrim, specialistläkare allmänmedicin, Gröndals vårdcentral, Stockholm

Inge Nilsson, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

David Robinson, docent, urolog, Urologkliniken Region Jönköpings län, RCC Sydöst

Johan Styrke, med. dr, urolog, Sundsvalls sjukhus, RCC Norr

Olof Ståhl, med. dr, onkolog, Skånes Universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Johan Sällström, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

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

Lennart Åström, onkolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala Örebro

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se