Region Stockholm

13

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för prostatacancer från RCC i samverkan

VKN 2020-0199

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

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0199

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för prostatacancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för prostatacancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels 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. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

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

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid. 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.

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har en ojämn presentation av evidensgradering, grade-systemet frångås delvis vilket försvårar bedömningen av föreslagna åtgärder. Det är föredömligt att dela upp konsekvensbeskrivning per förändringsförslag. Dock saknas det generellt referenser till underlag gällande effekt och kostnadseffektivitet. Konsekvensbeskrivningen kan därför inte användas som underlag till regional konsekvensbeskrivning för ett möjligt införande av föreslagna förändringar.
Vid den mer omfattande revideringen av vårdprogrammet i förra årets version noterade Region Stockholm att nuvarande utformning av vårdprogram och standardiserat vårdförlopp förväntas ge undanträngningseffekter gällande primärvård- och urologresurser samt inkludera för många patienter (VKN 2019-0218). Detta kvarstår i årets remissversion. En regional tillämpning av vårdprogrammet är under framtagande men arbetet har inte kunnat fortgå som planerat på grund av Covid-19 pandemin.

Årets reviderade version föreslår en utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning baserat på att mutationer i genen BRCA2 ska leda hos män till en kraftigt ökad risk för en snabbt förlöpande prostatacancer. Det saknas underlag kring hur stor är den ökade risken är, specifikt i den utökade patientpopulationen. Det saknas underlag om effekt/kostnadseffektivitet som grund för utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning.

Antalet patienter som genom förslaget tillkommer till regionens onkogenetiska mottagning är till numerär liten men innebär en utökning samt en ökad kostnad för genetisk analys. Vidare föreslås ökade kuratorsresurser för det psykosociala omhändertagandet av patienter som diagnostiseras och behandlas för prostatacancer. Det saknas underlag (effekt/kostnadseffektivitet) ligger till grund för rekommendationen som innebär en utökning av sju kuratorer för denna patientgrupp. Denna stora utökning bör sättas i relation till behovet av psykosocialt omhändertagande av andra patientgrupper i region där vi idag kan se en brist vid allvarligare medicinska tillstånd.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för prostatacancer kan inte tydligt bedömas. Det förväntas ge undanträngningseffekter gällande primärvårdsresurser, urologresurser, resurser för medicinsk diagnostik och kuratorer.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
De administrativa effekterna hos vårdgivarna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för prostatacancer kan inte tydligt bedömas.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för prostatacancer

Den nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer har reviderat vårdprogrammet och emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Betydande ändringar i vårdprogrammet är gulmarkerade. Särskilt betydelsefulla ändringar beskrivs i kapitel 1. Här vill vi särskilt vill lyfta fram:

Ny riskgruppsindelning: Högriskcancer har delats upp i cancer med hög och mycket hög risk.

Bilddiagnostik för primär stadieutredning: DT buk rekommenderas inte längre vid cancer med hög risk, enbart vid cancer med mycket hög risk. Konsekvensanalys bifogas. PSA-gränsen för när MR prostata även bör omfatta de regionala lymfkörtlarna har höjts från 20 till 50 µg/l.

Utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning: Män yngre än 60 år med metastaserad prostatacancer och/eller Gleasonmönster 5, som har förstagradssläktingar med bröst-, äggstocks-, prostata- eller bukspottkörtelcancer. Konsekvensanalys bifogas.

Tillgång till kurator: Vi rekommenderar nu tydligare att alla vårdenheter som utreder och behandlar patienter med prostatacancer bör kunna hänvisa till en kurator. Konsekvensanalys bifogas.

Behandling av män med lokalt avancerad prostatacancer och betydande residualurin: I ett nytt avsnitt beskrivs de överväganden kring behandling av denna patientgrupp.

Aktiv monitorering: Perineural infiltration i prostatabiopsier talar emot aktiv monitorering.

Exspektans/primärvård: Män med en icke palpabel lågriskcancer som följts utan progress under 10 år kan följas i primärvården med enbart årliga PSA-prov, under förutsättning att kurativt syftande behandling inte senare kan bli aktuell och att en specifik PSA-gräns anges för återremittering till urolog.

Stigande PSA vid singelbehandling med bikalutamid (nytt avsnitt): Vårdprogrammet har tidigare saknat rekommendationer för denna vanliga kliniska situation.

PSMA-PET-DT för utredning av återfall bör övervägas vid hög risk för spridd sjukdom, under förutsättning att strålbehandling blir aktuell i frånvaro av metastaser

Patientinformationen om tidigt upptäckt prostatacancer har uppdaterats. Eftersom denna bör delas ut till samtliga män som överväger kurativt syftande behandling och dess innehåll sannolikt påverkar valet av behandling för många män, är det viktigt att det finns samsyn om texten

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

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-02-15** (förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Skicka svaret till nvp@rccuppsalaorebro.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel. I de fall ändringarna påverkar SVF är ändringarna inlagda även där.

På vårdprogramgruppens vägnar, Göteborg, den 15 november 2020,

Ola Bratt

Ordförande för vårdprogramgruppen för prostatacancer

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

Konsekvensbeskrivning av breddad indikation i NVP prostatacancer för remiss till onkogenetisk mottagning för utredning

Datum: Den 22 oktober 2020

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

Incidens och prevalens

Av de 10 000 män som årligen får en prostatacancerdiagnos remitteras idag endast något dussin män per år (statistik saknas) till onkogenetisk mottagning för utredning av eventuellt ärftligt cancersyndrom.

Huvudsakliga förändringar

Remiss till onkogenetisk mottagning bör erbjudas vid misstanke om ärftligt cancersyndrom:

NVP 2020: ”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.”

NVP 2021 (remissversion): ”Män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 som har förstagradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer.” och ”Män med flera familjemedlemmar med bröstcancer eller äggstockscancer; för detaljer se det nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10.

Motivering till förändringen:

1) Mutationer i genen BRCA2 leder hos män till en kraftigt ökad risk för en snabbt förlöpande prostatacancer, som ofta inte upptäcks i ett botbart skede med rutinmässig PSA-testning.

2) Många män med BRCA2-mutation känner inte till att de bär på mutationen. De allra flesta svenska män med en känd BRCA2-mutation har genomgått onkogenetisk utredning för att det finns flera fall av fall av bröstcancer och/eller äggstockscancer i deras släkt, men många män med en BRCA2-mutation är inte medlemmar i dessa sådana släkter. För att identifiera män med en BRCA2-mutation behövs alltså en ”ingång från prostatasidan”.

Förändringar av verksamhet och organisation

Det är svårt att uppskatta hur mycket denna förändring kommer att öka antalet remisser till onkogenetisk mottagning. År 2019 diagnostiserades 130 män med metastaserad prostatacancer och ytterligare 70 med prostatacancer med Gleasonmönster 5. Det är oklart hur många av dessa 200 män som dessutom har en förstagradssläkting med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer, men vi uppskattar att det rör sig om en tredjedel (70 män). Rekommendationen kommer inte att få ett fullständigt genomslag, särskilt inte de första åren. Vi uppskattar att det kommer att röra sig om kring 20 fler remisser per år 2021 – 2023, dvs endast 2-5 per onkogenetisk mottagning. Vi räknar med att drygt 10 procent av männen (dvs enstaka per år i Sverige) visar vara bärare av en BRCA2-mutation sig. I dessa mäns släkter kan utredningen komma att leda till att många personer utreds och testas.

Centralisering och decentralisering

Onkogenetisk mottagning för denna patientgrupp finns idag endast vid universitetssjukhusen.

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: Vid fullständig följsamhet till de nya riktlinjerna: totalt omkring 500 000 kr per år för släktutredning och genetisk testning vid de 6 onkogenetiska enheterna, dvs 70 000 – 100 000 kr per enhet. De första åren är sannolikt följsamheten måttlig och kostnaderna därmed betydligt lägre.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Den genetiska testningen kommer på längre sikt att leda till att ett okänt antal män och kvinnor får en cancer diagnostiserad i ett botbart, istället för i ett obotligt skede.

Etiska aspekter

För en del individer kan det vara problematiskt att få kunskap om att ha en ärftlig benägenhet för cancer. Genetisk vägledning innebär samtal med patienten och familjen inför testningen om släktträd, genetisk testning, cancerrisker, möjlighet till förebyggande kontroller, informationsspridning i familjen och andra psykosociala aspekter. Detta har gjorts i Sverige sen mitten på 1990-talet på cancergenetiska mottagningar. En särskild yrkeskategori, genetiska vägledare (ofta ssk i botten) stöttar denna process. De aktuella männen med prostatacancer skulle således ta del av en etablerad vårdstruktur med kunskap och vana kring problematiken.

Konsekvensbeskrivning av ny riskgruppsindelning i NVP prostatacancer, med slopad rekommendation av bilddiagnostik av regionala lymfkörtlar för högriskcancer

Datum: Den 10 oktober 2020

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

Incidens och prevalens Av de 10 000 män som årligen får en prostatacancerdiagnos genomgår omkring 3 500 bilddiagnostik för metastasutredning i samband med diagnos. Det är okänt hur många som i ett senare skede genomgår bilddiagnostik för att en tidigare obehandlad prostatacancer blivit så avancerad att bilddiagnostik för metastasutredning är motiverad, men vi uppskattar att detta rör sig om närmare 500 män per år.
Huvudsakliga förändringar NVP delar nu in gruppen ”högriskcancer” i två: ”högriskcancer” och ”cancer med mycket hög risk. För män med ”högriskcancer” enligt den nya definitionen rekommenderas inte längre bilddiagnostik för utredning av regionala lymfkörtlar (oftast DT buk, för en mindre andel PET-DT eller MR), eftersom utredningen sällan leder till bättre behandling. Vi räknar med att denna förändring minskar antalet DT / MR / PET-DT med 1500 – 2000 per år.
Förändringar av verksamhet och organisation Minskat behov av DT buk, i mindre utsträckning av MR buk och PET-DT, med totalt 1500 – 2000 undersökningar per år.
Centralisering och decentralisering Inte relevant.
Ökade kostnader: Inga.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Kostanden för 1500 – 2000 undersökningar med huvudsakligen DT buk, i mindre utsträckning av MR buk och PET-DT, beräknas till omkring 3 miljoner kronor (besparing).
Etiska aspekter Att undvika onödig utredning är önskvärt ur etisk synvinkel.

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 – NPV prostatacancer

Datum: 28 oktober 2020

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av ökade kuratorsresurser för det psykosociala omhändertagandet av patienter som diagnostiseras och behandlas för prostatacancer. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Prostatacancer är den vanligaste cancerdiagnosen i Sverige med ca 10 000 nya fall per år och drygt 100 000 män som lever med sjukdomen. Det är tre gånger fler än för tjugo år sedan och runt dessa män finns även många närstående som utsätts för påfrestningar.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning I vårdprocessen är det psykosociala omhändertagandet särskilt viktigt vid tiden för diagnos, under rehabilitering, vid recidiv samt i den palliativa fasen. I och med förekomsten av bättre läkemedel i den palliativa fasen har denna även förlängts för många patienter vilket att fler patienter kan ha behov av mer avancerat psykosocialt stöd under en längre period.
Huvudsakliga förändringar I föreliggande vårdprogram rekommenderas att alla vårdenheter som diagnostiserar eller behandlar patienter med prostatacancer ska kunna hänvisa till en kurator. Det finns riskfaktorer som innebär ökad stress och psykisk påfrestning för patienter där kuratorns specifika yrkeskompetens är viktig för att utreda och behandla patienter. Detta har hittills inte prioriterats inom prostatacancervården.
Förändringar av verksamhet och organisation De flesta sjukhusbaserade verksamheter har möjlighet att hänvisa patienter med prostatacancer till en kurator, men tillgången till kurator är på många av dessa betydligt mindre för patienter med prostatacancer än för patienter med t ex bröstcancer. Dessa verksamheter kan alltså behöva se över om tillgången motsvarar behoven, för att säkerställa att samtliga patienter får snabb tillgång till adekvat psykosocialt stöd. Många verksamheter utanför sjukhus saknar däremot formaliserat samarbete med kurator och måste därför se över vilka möjligheter som finns att etablera ett sådant.
Centralisering och decentralisering För att tillgodose behovet av de psykosociala resurserna behöver varje region göra en översyn av de befintliga kuratorsresurserna för prostatacancervården och om möjligt tillgodose detta inom varje enskild enhet.
Ökade kostnader Det saknas statistik som underlag för beräkning av hur mycket kostnaderna kan behöva öka. Det är också stora geografiska variationer i dagens tillgång till kuratorer för prostatacancerpatienter.

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

Vårdprogramsgruppens bedömning är emellertid att de flesta verksamheterna behöver tillföra kuratorsresurser för att prostatacancerpatienter och deras närstående ska få samma tillgång till kuratorkontakt som t ex bröstcancerpatienter.

Lönekostnad för en heltidsarbetande legitimerad hälso-och sjukvårdskurator är kring 600 000 kr per år.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

En ökad satsning på kuratorer kan spara resurser genom minskat antal remisser till första linjens psykiatri och andra enheter som annars ska tillgodose patienternas behov av mer avancerat psykosocialt stöd.

Etiska aspekter

Förändringen bedöms enbart ge en ökad patientnytta. I flera enkätundersökningar har patientföreningar funnit att patienter upplever brist på psykosocialt stöd. I vårdprogrammet har tidigare betonats att alla prostatacancerpatienter ska ha tillgång till en kontaktsjuksköterska, men det ökande antalet patienter gör att allt fler också behöver ha tillgång till en kurator. Sjukvården bör alltid försöka bota, lindra och trösta – detta gäller även den psykiska ohälsa som många män drabbas av i samband med prostatacancerdiagnos, under och efter behandling, samt i palliativt skede. Förändringen kommer att innebära ett snabbt omhändertagande av psykiska reaktioner säkerställs även för patienter med prostatacancer.

Prostatacancer

Nationellt vårdprogram

2020-10-28 Remissversion

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
2020-03-03	Uppdaterad version fastställd, version 5.0
2020-10-28	Remissversion

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

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **11**
Förändringar och förbättringsområden **11**

1.1 Väsentliga nyheter och förändringar 11
1.2 Förbättringsområden 13

Kapitel 2 ..... **15**
Inledning **15**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 15
2.2 Standardiserat vårdförlopp 15
2.3 Lagstöd 15
2.4 Evidensgradering 16
2.5 Anpassning till pandemin med covid-19 16
2.6 Förkortningar 17

Kapitel 3 ..... **19**
Mål med vårdprogrammet **19**

Kapitel 4 ..... **20**
Bakgrund och orsaker **20**

4.1 Incidens, dödlighet och prevalens 20
4.1.1 Incidens (antal nya fall) 20
4.1.2 Dödlighet 21
4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer) 22
4.1.4 Framtidsprognos 22
4.2 Orsaker och riskfaktorer 23
4.3 Naturalförlopp 23

Kapitel 5 ..... **24**
Primär prevention **24**

5.1 5-alfareduktashämmare 24
5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin 25
5.3 Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer 25
5.4 Tobaksrökning 25

Kapitel 6 ..... **26**
Testning för tidig diagnostik **26**

6.1 Befolkningsbaserad screening 26
6.2 Organiserad prostatacancertestning 26

Remissversion

6.3 Individbaserad prostatacancertestning ... 27
6.3.1 Män som själva tar initiativ till prostatacancertestning ... 27
6.4 Handläggning av ärftlig riskgrupp ... 28
6.4.1 Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen ... 29
6.4.2 Genetik ... 29
6.4.3 Genetisk testning ... 30
6.4.4 Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer ... 31
6.4.5 Uppföljning av ärftlig riskgrupp ... 32

Kapitel 7 ... 33
Klinisk diagnostik ... 33

7.1 Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov, samt kriterier för remiss till standardiserat vårdförlopp (SVF) ... 33
7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning ... 34
7.3 Prostataspecifikt antigen (PSA) ... 36
7.3.1 Allmänna överväganden ... 36
7.3.2 Felkällor vid bedömning av PSA-värden ... 36
7.3.3 5-alfareduktashämmares effekt på PSA-värdet ... 37
7.3.4 PSA-densitet ... 37
7.3.5 Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA) ... 37
7.4 Andra diagnostiska test ... 38
7.5 Bilddiagnostik ... 39
7.5.1 Transrektalt ultraljud (TRUL) ... 39
7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT) ... 39
7.6 Prostatabiopsier ... 42
7.6.1 Transrektala prostatabiopsier ... 42
7.6.2 Biopsistrategi efter föregående MRT ... 44
7.6.3 Systematiska transrektala biopsier ... 47
7.6.4 Transperineala biopsier ... 50
7.7 Diagnosbesked ... 51
7.8 Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet ... 52
7.8.1 Kontaktsjuksköterska ... 52
7.8.2 Kurator ... 52
7.8.3 Psykosocialt stöd ... 52
7.8.4 Närstående ... 54
7.8.5 Min vårdplan ... 54
7.8.6 Information om prostatacancer till patienter ... 54
7.8.7 Aktiva överlämningar ... 55
7.9 Patientföreningar ... 56

Kapitel 8 ... 57
Kategorisering av tumören ... 57

Remissversion

8.1 Histopatologi 57
8.1.1 Inledning 57
8.1.2 Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier 58
8.1.3 Rapportering av cancer i prostatektomipreparat 58
8.1.4 Immunhistokemi 58
8.1.5 Prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) 59
8.1.6 Gleasongradering 59
8.1.7 ISUP-gradering 62
8.1.8 Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier 63
8.1.9 Sällsynta former av prostatacancer 63
8.2 Utredning för stadieindelning 64
8.2.1 TNM-klassifikation 8:e upplagan enligt UICC 2017 65
8.2.2 Lokalt stadium (T) 65
8.2.3 Regionala lymfkörtlar (N) 66
8.2.3 Fjärrmetastasering (M) 66
8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning 67

Kapitel 9 70
Multidisciplinär konferens (MDK) 70

Kapitel 10 72
Primär behandling av prostatacancer utan spridning 72
10.1 Val av behandling 72
10.1.1 Bedömning av prognos, riskgrupper 72
10.1.2 Bedömning av förväntad kvarvarande livstid 73
10.1.3 Specialistbedömning, ny medicinsk bedömning (”second opinion”) 73
10.1.4 Behandlingsvalet 74
10.1.5 Operation eller strålbehandling? 76
10.2 Metoder 79
10.2.1 Aktiv monitorering 79
10.2.2 Exspektans 81
10.2.3 Radikal prostatektomi 82
10.2.4 Primär extern strålbehandling 84
10.2.5 Brakyterapi: allmänna principer 85
10.2.6 Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling 86
10.2.7 Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling 87
10.2.8 Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling 88
10.2.9 Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling 88
10.2.10 Strålbehandling med protoner 89
10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer 89
10.2.12 Fokal behandling 89
10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling 91

Remissversion

10.3.1 Neoadjuvant hormonbehandling inför kirurgi ... 91
10.3.2 Adjuvant hormonbehandling efter kirurgi ... 91
10.3.3 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi ... 91
10.3.4 Neoadjuvant hormonbehandling inför strålbehandling ... 93
10.3.5 Adjuvant hormonbehandling efter strålbehandling ... 94
10.3.6 Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika ... 94
10.3.7 Annan neoadjuvant och adjuvant behandling ... 95
10.4 Primär hormonell behandling vid M0 ... 95
10.4.1 Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid) ... 96
10.5 Omvårdnad och rehabilitering inför kurativt syftande behandling ... 97
10.5.1 Biverkningar ... 97
10.5.2 Information och stöd till patienten ... 98

Kapitel 11 ... 99
Utredning och behandling av misstänkt lokalt återfall efter kurativt syftande behandling ... 99
11.1 Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi ... 99
11.1.1 Bakgrund och utredning ... 100
11.1.2 Strålbehandling ... 101
11.1.3 Exspektans och hormonell behandling ... 102
11.2 Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling ... 102
11.2.1 Bakgrund ... 103
11.2.2 Kryoterapi ... 103
11.2.3 Radikal prostatektomi (”salvage prostatectomy”) ... 104
11.2.4 Brakyterapi (”salvage brachytherapy”) ... 104
11.2.5 Exspektans och hormonell behandling ... 104

Kapitel 12 ... 105
Primär behandling av prostatacancer med spridning ... 105
12.1 Oligometastatisk prostatacancer ... 105
12.1.1 Introduktion ... 105
12.1.2 Primär spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0) ... 106
12.1.3 Oligometastatiskt återfall med lymfkörtelmetastaser (cN1M0) ... 106
12.1.4 Primär oligometastatisk fjärrspridning (M1) ... 107
12.1.5 Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning (M1) ... 107
12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1) ... 108
12.3 Olika typer av kastrationsbehandling ... 110
12.3.1 Kirurgisk kastration ... 110
12.3.2 Medicinsk kastration med GnRH-analog ... 110
12.3.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist ... 110
12.3.4 Kombinerad androgen blockad ... 111
12.3.5 Intermittent behandling med GnRH-analog ... 111

Remissversion

12.3.6 Parenteral östrogenbehandling ... 111
12.3.7 Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom ... 112

Kapitel 13 ... 113
Kastrationsresistent prostatacancer ... 113

13.1 Definition och initial handläggning ... 113
13.2 Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0) ... 114
13.3 Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC) ... 115
13.3.1 Basal utredning, uppföljning och utvärdering av behandling ... 117
13.3.2 Avslutande av sjukdomsspecifik behandling ... 118
13.3.3 Hormonellt verkande behandlingar ... 119
13.3.4 Cytostatika ... 120
13.3.5 Radionuklidbehandling ... 122
13.3.6 Kortison, progesteron, östrogen ... 123
13.3.7 Framtiden ... 124
13.3.8 Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent prostatacancer ... 125

Kapitel 14 ... 126
Palliativ vård och insatser ... 126

14.1 Övrig hormonell behandling med kortison, progesteron, östrogen ... 126
14.2 Palliativ strålbehandling mot primärtumören ... 127
14.3 Palliativ strålbehandling mot skelettmetastaser ... 127
14.4 Ryggmärgskompression ... 128
14.5 Obstruktion av nedre urinvägar ... 128
14.6 Obstruktion av övre urinvägar ... 129

Kapitel 15 ... 130
Omvårdnad, rehabilitering och behandling av biverkningar ... 130

15.1 Kontaktsjuksköterska ... 130
15.2 Min vårdplan ... 130
15.3 Aktiva överlämningar ... 130
15.4 Löpande cancerrehabilitering ... 131
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 131
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 131
15.5 Sexualitet ... 131
15.5.1 Sexuell rehabilitering ... 131
15.5.2 Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård ... 132
15.5.3 Sexuell lust ... 132
15.5.4 Orgasm, ejakulation och klimakturi ... 132
15.5.5 Penisförändring ... 132
15.5.6 Erektil dysfunktion ... 133
15.5.7 Behandling av erektil dysfunktion ... 133

Remissversion

15.5.8 Hjälpmedel och implantat ... 134
15.5.9 Infertilitet ... 134
15.5.10 Kastrationsbehandling och sexualitet ... 135
15.6 Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer ... 135
15.7 Urinläckage efter radikal prostatektomi ... 136
15.7.1 Uroterapi ... 136
15.7.2 Farmakologisk behandling ... 136
15.7.3 Implantatkirurgi ... 137
15.8 Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling ... 137
15.8.1 Urinvägsbesvär ... 138
15.8.2 Tarmbesvär ... 138
15.9 Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos ... 140
15.9.1 Diagnostik ... 140
15.9.2 Behandling ... 140
15.10 Lymfödem och bensvullnad av venös stas ... 140
15.10.1 Behandling ... 141
15.11 Biverkningar av kastrationsbehandling ... 141
15.12 Skeletthälsa ... 141
15.12.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer ... 142
15.12.2 Förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer ... 143
15.13 Fysisk aktivitet ... 144

Kapitel 16 ... 145
Egenvård ... 145

Kapitel 17 ... 146
Uppföljning ... 146
17.1 Mål med uppföljningen ... 146
17.2 Behovsbedömning för rehabilitering ... 147
17.3 Självrapportering av symtom ... 147
17.4 Förslag till uppföljningsintervall ... 147
17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling ... 148
17.4.2 Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling ... 148
17.4.3 Patienter med hormonell behandling ... 148
17.5 Ansvar ... 150
17.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning ... 150
17.7 Bakgrund och evidensläge ... 150

Kapitel 18 ... 151
Underlag för nivåstrukturering ... 151

Remissversion

Kapitel 19 ..... **154**
Kvalitetsregister **154**

Kapitel 20 ..... **155**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **155**

20.1 Koll på läget – urologi 155
20.2 Koll på läget – onkologi 156

Kapitel 21 ..... **158**
IPÖ prostatacancer (tidigare PPC) **158**

Kapitel 22 ..... **159**
Referenser **159**

Kapitel 23 ..... **204**
Förslag på fördjupning **204**

Kapitel 24 ..... **206**
Vårdprogramgruppen **206**

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 206
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2020 206
24.3 Adjungerade experter 206
24.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 207
24.5 Jäv och andra bindningar 207
24.6 Vårdprogrammets förankring 207

Bilaga 1 ..... **209**
Socialstyrelsens broschyr om PSA-prov **209**

Bilaga 2 ..... **210**
Exempel på protokoll för MRT prostata **210**

Bilaga 3 ..... **211**
Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata **211**

Bilaga 4 ..... **212**
Mall för patologiremiss för prostatabiopsier **212**

Bilaga 5 ..... **213**
Patologi **213**

Bilaga 6 ..... **238**
Frågeformulär: urinsymtom, tarmbesvär och sexuell funktion **238**

Bilaga 7 ..... **240**
Exempel på mall för MDK-anmälan **240**

Bilaga 8 ..... **242**

Remissversion

Patientinformation: Tidigt upptäckt prostatacancer **242**

Bilaga 9 ..... **248**
Patientinformation, egenvård **248**

Bilaga 10 ..... **251**
Patientinformation, prostatacancer och sexualitet **251**

Bilaga 11 ..... **256**
Patientinformation, hormonell behandling **256**

Bilaga 12 ..... **259**
Uppföljning av män med prostatacancer **259**

Bilaga 13 ..... **260**
Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall **260**

Remissversion

KAPITEL 1

Förändringar och förbättringsområden

Väsentliga nyheter och förändringar

Nedan beskrivs kort nyheter och förändringar jämfört med 2020 års version av vårdprogrammet.

Anpassning av prostatacancersjukvården till pandemin med covid-19 beskrivs i ett nytt avsnitt: 0.

Patologi: De nationella riktlinjerna uppdaterades av KVAST-gruppen våren 2020 (bilaga 5). Gleasonmönster 4 med kribriformt utseende är förenat med sämre prognos än den vanliga formen av Gleasonmönster 4. Fynd av cancer med kribriformt utseende ska därför anges i utlåtandet. I detta ska numera även den procentuella andelen Gleasonmönster 4 anges för cancer med Gleasonsumma 7.

Ny riskgruppsindelning: Den tidigare riskgruppen högriskcancer har delats upp i cancer med hög och mycket hög risk, se avsnitt 0 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning och 0 Behandlingsvalet.

Bilddiagnostik för primär stadieutredning: DT buk rekommenderas inte längre vid cancer med hög risk, enbart vid cancer med mycket hög risk, se avsnitt 0 Utredning för stadieindelning. Som en konsekvens har PSA-gränsen för när en MRT av prostata före biopsi även ska omfatta de regionala lymfkörtlarna höjts från 20 till 50 µg/l se avsnitt 0 Rekommendationer för fortsatt utredning och 0 Utförande av MRT MRT. Om PET-DT bedöms vara indicerad, bör spårämnet vara PSMA. PSMA-PET-DT rekommenderas dock enbart vid oklara fynd på DT eller skelettskint, samt i vissa fall vid utredning av återfall efter kirurgi och strålbehanding (se nedan). Se även avsnitt 0 Utredning för stadieindelning.

Utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning: Senare års forskning har visat att ärftliga mutationer i genen BRCA2 har stor klinisk betydelse, både männen med en mutation och för deras släktingar. Indikationen för att remittera till onkogenetisk mottagning för utredning har därför utökats till: ”Män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 som har förstagradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer”. Se avsnitt 0 Handläggning av ärftlig riskgrupp.

Psykosocialt stöd och kuratorns roll i samband med diagnos: Texten har uppdaterats och är nu mer specifik. Bland annat rekommenderas tydligare att alla vårdenheter som utreder och behandlar patienter med prostatacancer bör kunna hänvisa till en kurator. Se avsnitt 0 Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet.

Behandling av män med lokalt avancerad prostatacancer och betydande residualurin:

I ett nytt underavsnitt till 0 Operation eller strålbehandling? beskrivs de ofta svåra överväganden som behöver göras för att dessa män ska få bästa möjliga behandling.

Aktiv monitorering: Perineural infiltration är förenat med högre risk för återfall efter kirurgi. Fynd av perineural infiltration i prostatabiopsier talar därför emot aktiv monitorering. Se avsnitt 0 Aktiv monitorering.

Exspektans/primärvård: Män med en icke palpabel lågriskcancer som följts utan progress under 10 år har sannolikt inte högre risk att i framtiden drabbas av en allvarlig prostatacancer än män med ett motsvarande högt PSA-värde utan påvisad cancer. Dessa män kan därför följas upp i primärvården med enbart årliga PSA-prov, under förutsättning att kurativt syftande behandling inte bedöms kunna bli aktuell vid progress och att en specifik gräns anges för PSA, över vilken patienten bör återremitteras till urolog. Se avsnitt 0 Exspektans.

Stigande PSA vid singelbehandling med bikalutamid: Vårdprogrammet har tidigare saknat rekommendationer för hur män med ökande PSA-värden under singelbehandling med bikalutamid bör handläggas. I avsnitt 0 Primär hormonell behandling vid M0 anges nu rekommendationer, som även gäller vid begränsad fjärrmetastasering och vid återfall utan påvisad fjärrmetastasering. De flesta av rekommendationerna baseras på ett otillräckligt vetenskapligt underlag, men vårdprogramsgruppen bedömer att de trots detta kan vara av värde för att strukturera handläggningen av denna stora patientgrupp.

PSMA-PET-DT för utredning av återfall: PSMA-PET-DT finns nu vid samtliga svenska universitetssjukhus. Undersökningen har hög sensitivitet och specificitet för att detektera kvarvarande cancer vid biokemiskt återfall efter kirurgi eller strålbehandling, men det saknas ännu evidens för vilken nytta en eventuell ändring av behandlingen, baserad på fynd vid PSMA-PET-DT, har för patienterna. PSMA-PET-DT kan trots detta övervägas vid hög risk för spridd sjukdom om strålbehandling skulle bli aktuell i frånvaro av metastasmisstänkta fynd. Andra modaliteter för bilddiagnostik bör inte användas i denna situation. Se kapitel 0 Utredning och behandling av misstänkt lokalt återfall efter kurativt syftande behandling.

Oligometastatisk prostatacancer: Överväganden och rekommendationer om behandling har samlats i ett nytt avsnitt 0 Oligometastatisk prostatacancer. Detta omfattar spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0).

Behandling av kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0): Tre läkemedel har visats förlänga överlevnaden för patienter med CRPC M0. När detta vårdprogram fastställdes är de fortfarande under bedömning av TLV för subventionering. Se avsnitt 0 Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0).

Skeletthälsa: Avsnitten om osteoporosprofylax och om förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer har samlats i ett nytt avsnitt: 0 Skeletthälsa .

Hyperbar syrgasbehandling (HBO) av strålcystit och strålproktit: En bedömningsmall inför ställningstagande till HBO finns nu som Bilaga 13 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall.

Patientinformationerna har uppdaterats:

Bilaga 8 Patientinformation, tidigt upptäckt prostatacancer
Bilaga 9 Patientinformation, egenvård
Bilaga 10 Patientinformation, prostatacancer och sexualitet
Bilaga 11 Patientinformation, Hormonell behandling.

Förbättringsområden

Följsamheten till nedanstående rekommendationer kan förbättras.

Återhållsamhet med PSA-testning av symtomfria äldre män: Få män med förväntad kvarvarande livstid under 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 15 år bör därför avrådas från PSA-testning 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 år 2015. Andelen varierade mellan olika regioner, men i samtliga regioner 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 0 Min vårdplan.

PROM-enkät: De patienter som får en kurativt syftande behandling bör få ePROM-enkät för registrering av biverkningar före behandling samt 3 månader och 1 år efter behandling (centralt utskick). Patienten ska ges möjlighet att svara på enkäten elektroniskt på mottagningen eller i hemmet.

Rehabilitering: Rehabiliteringen av patienter med prostatacancer är eftersatt. I kapitel 0 Omvårdnad och rehabilitering beskrivs de viktigaste aspekterna av rehabiliteringen, med riktlinjer för behandling av olika biverkningar. För att kunna kartlägga

Remissversion

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 åtminstone vart tredje år om inte patienten redan har behandling för osteoporos.

INCA patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC, tidigare benämnd 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. IPÖ PC finns sedan några år för patienter med spridd sjukdom. Under 2021 introduceras IPÖ PC även för icke spridd prostatacancer och diagnostik.

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. PSMA-PET-DT för vägledning av behandling av biokemiskt återfall efter radikal prostataktomi utvärderas i en svensk randomiserad studie. För en översikt, se den nationella databasen över pågående kliniska studier inom cancervården – Cancerstudier i Sverige www.cancercentrum.se/cancerstudier.

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

Vårdprogrammets giltighetsområde

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

Standardiserat vårdförlopp

För prostatacancer finns sedan 2015 ett standardiserat vårdförlopp (SVF). Det aktuella SVF gäller från mars 2020. Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet. Vårdförloppet beskriver vad som bör göras medan vårdprogrammet utvecklar hur och beskriver evidensen för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet. SVF kan läsas i sin helhet på RCC:s webbsidor om vårdförlopp: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/.

Texten i dokumentet om SVF har uppdaterats under 2020, men flödet har inte förändrats. Notera dock att innebörden av block G ”Bilddiagnostik för stadieutredning enligt nationellt vårdprogram” har förändrats, i och med den nya uppdelningen av riskgruppen högrisk i hög och mycket hög risk: DT buk rekommenderas inte längre vid hög risk, enbart vid mycket hög risk.

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

Remissversion

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.

Evidensgradering

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. Evidensgradering av rekommendationerna har gjorts enligt GRADE med skalan starkt (⊕⊕⊕⊕), måttligt (⊕⊕⊕), begränsat (⊕⊕) och otillräckligt (⊕) vetenskapligt underlag. 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. Vårdprogrammet baseras alltså inte på en fullständig vetenskaplig evidensanalys.

Anpassning till pandemin med covid-19

Omhändertagandet av män med misstänkt eller känd prostatacancer, inklusive det standardiserade vårdförloppet, kan behöva anpassas till pandemin. Den nationella vårdprogramsgruppen för prostatacancer ger för närvarande inga nationella rekommendationer om anpassning av prostatacancersjukvården till pandemin med covid-19. Smittrisk och förutsättningar för olika sjukvårdande åtgärder varierar mellan olika orter och sjukvårdsorganisationer. Samtliga regioner och enskilda vårdgivare bör därför kontinulerligt ta ställning till vilken anpassning som de eventuellt behöver göra med anledning av pandemin, inklusive åtgäder för att minska smittspridningen.

Det nationella vårdprogrammets rekommendationer om utredning, behandling och omvårdnad bör om möjligt följas, inklusive möjligheten till PSA-testning för symtomfria män som har fått information om fördelar och nackdelar med testningen.

Eftersom pandemin kommer att påverka sjukvården under mycket lång tid, bör sjukvårdshuvudmännen i görligaste mån undvika åtgärder som skapar långa köer med patienter som inte omhändertas på ett säkert sätt.

För att minska smittspridningen kan utredning och behandling dock behöva anpassas för vissa patientgrupper. Detta gäller särskilt personer över 70 års ålder och de med lung- eller hjärtsjukdom.

Pandemins påverkan på prostatacancersjukvården kan komma att ändras under detta vårdprograms giktighetstid. Uppdaterad, aktuell information från RCC i samverkan finns på Kunskapsbanken.

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.

Remissversion

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.

Remissversion

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 0 Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Incidens, dödlighet och prevalens

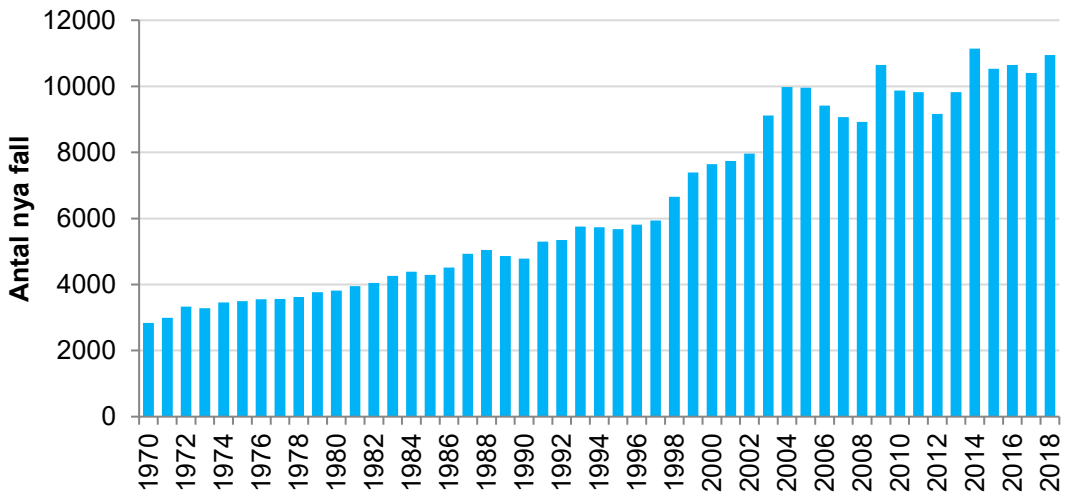
Incidens (antal nya fall)

Prostatacancer är med över 10 000 nya fall år den vanligaste cancerformen i Sverige (2018 diagnostiserades 10 947 män). Prostatacancer var kring sekelskiftet den cancerform som ökade snabbast i Sverige, 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. 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 [1, 2]. Det är ingen tvekan om att systematiska prostatabiopsier hos män med PSA-värden strax över åtgärdsgränsen ofta leder till en prostatacancerdiagnos hos män som aldrig skulle ha utvecklat symtom av sin prostatacancer.

Figur 1. Antal nya fall av prostatacancer per år i Sverige, 1970–2018. Källa: Socialstyrelsen.

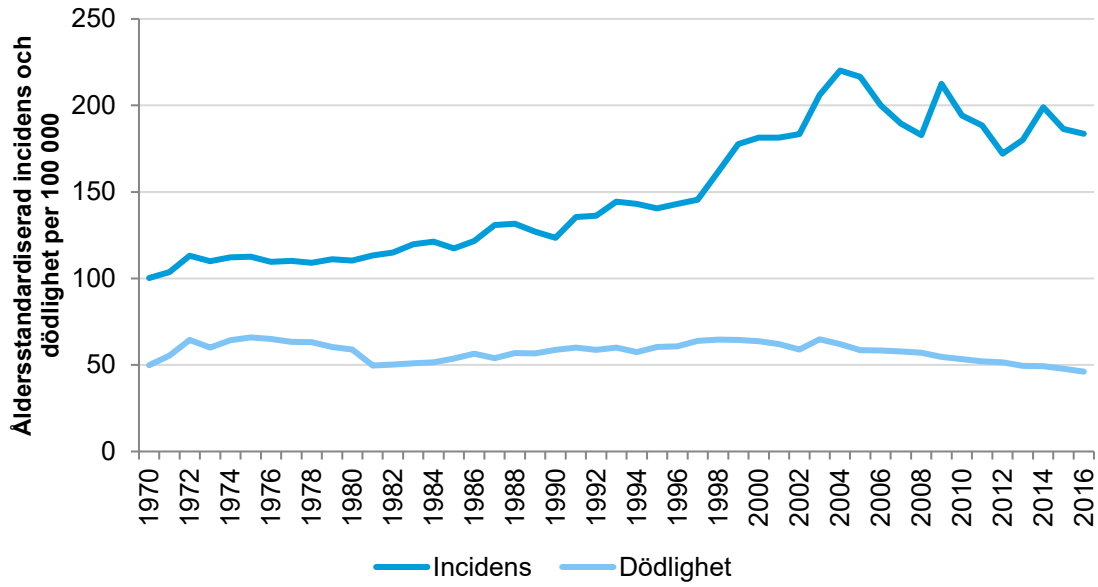


Remissversion

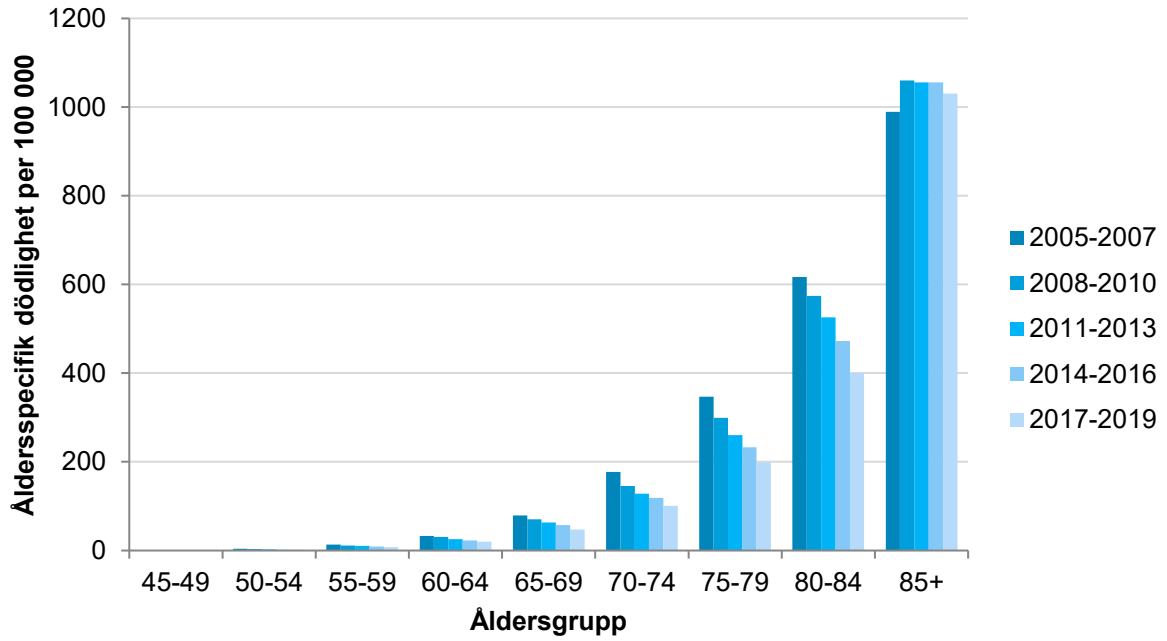
Dödlighet

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.



Prevalens (antal män som lever med prostatacancer)

År 2015 levde 102 744 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige [3, 4], 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.

Framtidsprognos

Prevalensen kommer att fortsätta öka under de närmaste åren [1]. 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 prostatacancer lever allt längre.

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 [5-7]. 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 0 Handläggning av ärftlig riskgrupp.

Naturalförlopp

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

Enligt obduktionsstudier förekommer prostatacancer redan i 20-årsåldern, medan symtomgivande prostatacancer är mycket sällsynt före 50 års ålder. Prevalensen av mikroskopisk prostatacancer ökar med stigande ålder till över hälften i 80-årsåldern. Prostatacancer som inte ger symtom under mannens livstid kallas för kliniskt icke-signifikant eller latent prostatacancer. PSA-testning leder till att många av dessa kliniskt icke-signifikanta diagnostiseras [11]. Vid diagnos av prostatacancer hos levande män är det dessvärre ofta svårt att säkert definiera cancern som kliniskt icke-signifikant. Efter PSA-testning diagnostiseras prostatacancer i genomsnitt 5–15 år innan den hade diagnostiserats utan PSA-testning [11].

Icke-metastaserad prostatacancer indelas i riskgrupper beroende på lokalt stadium, Gleasonsumma och PSA-värde (se avsnitt 0 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 [10]. 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 % [10].

Vid kliniskt påvisad metastasering begränsad till lymfkörtlar är medianöverlevnaden 6 år med enbart hormonell behandling [12]. 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.

Remissversion

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-alfareduktashämmare

I en stor, randomiserad, dubbelblind studie behandlades män med finasterid eller placebo under 7 år samtidigt som de följdes med regelbundna PSA-prov [13]. 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) [13]. Dödligheten i prostatacancer påverkades inte av behandlingen med finasterid [14]. Ökningen av diagnostiserad prostatacancer med Gleasonsumma 7–10 kan möjligen förklaras av att finasterid gör det lättare att diagnostisera befintlig sådan cancer [15]. 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 [15, 16].

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 [17]. Dutasterid förbättrade PSA-testets sensitivitet och specificitet för att upptäcka prostatacancer med Gleasonsumma 7–10 [18]. En randomiserad studie har visat att dutasterid minskar progress av prostatacancer med Gleasonsumma ≤ 7 hos män i aktiv monitorering för lågrisk prostatacancer [19].

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.

Remissversion

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 [20, 21]. En liknande metaanalys har visat minskad risk för avancerad prostatacancer [22]. Medicinering med statiner har associerats med minskad risk för avancerad prostatacancer och död i prostatacancer [23, 24]. 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 [25].

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 [7]. En stor randomiserad studie kunde emellertid inte påvisa någon gynnsam effekt på prostatacancer av vitamin E och selen, risken var tvärtom ökad [26]. Eftersom många män, med eller utan prostatacancer, har frågor kring detta ämne har kosten tagits upp i patientinformation om egenvård, se bilaga.

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 [27-30]. Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk för att dö av rökningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [10].

Remissversion

KAPITEL 6

Testning för tidig diagnostik

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 [31-33]. 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.

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.

Remissversion

Region Skåne och Västra Götalandsregionen påbörjade september 2020 pilotprojekt med organiserad prostatacancertestning. Det beräknas ta 6–9 år innan samtliga män 50–74 år omfattas av projekten i dessa regioner. I flera andra regioner pågår planering för liknande projekt. Sedan hösten 2019 har Regionala cancercentrum i samverkan en nationell arbetsgrupp för organiserad prostatacancertestning.

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 (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.

Testintervall för män som inte uppfyller kriterierna för den ärftliga riskgruppen, men som önskar fortsatt testning:

- 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 ha normalt testosteronvärde).

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, och 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):

Remissversion

- 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 0 Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov.
- 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 0 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 [34-40]. Många män PSA-testas årligen, vilket är meningslöst vid låga värden.

Handläggning av ärftlig riskgrupp

Rekommendationer

- Förekomsten av cancer i släkten, en ärftlighetsanamnes, bör efterfrågas hos män med prostatacancer och hos män med PSA-värde över åtgärdsgränsen, 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 en far eller bror med prostatacancer, samt minst en förstagradssläkting till dessa som också diagnostiserats med prostatacancer. Någon i familjen ska ha diagnostiserats före 75 års ålder.
  - Män med mutation i BRCA2-genen.
  - Män med mutationen G84E i genen HOXB13.

Remissversion

- Män i den ärftliga riskgruppen bör uppmanas att sprida informationen till relevanta släktingar (⊕⊕⊕).
- Rekommenderad uppföljning av män i den ärftliga riskgruppen: PSA-testning från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling för prostatacancer inte längre skulle vara aktuell (⊕⊕).
- Remiss till onkogenetisk mottagning bör erbjudas vid misstanke om ärftligt cancersyndrom:
  - Män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 som har förstagradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer.
  - Män med flera familjemedlemmar med bröstcancer eller äggstockscancer; för detaljer se det Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10.
- Behandlingsprediktiv genetisk testning rekommenderas inte.

Remissversion

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 [41, 42]. 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 [43].

I släkter med tre eller fler förbundna manliga 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) [44-46].

Förekomst av prostatacancer enbart på mödernet ökar inte påtagligt en mans risk för prostatacancer, om inte modern har bröst- eller äggstockscancer (misstanke om mutation i BRCA2). Om däremot även en bror har drabbats, är riskökningen sannolikt i nivå med motsvarande ärftlighet på fädernet.

Genetik

Genetiken bakom ärftlig benägenhet för prostatacancer är komplex [47]. 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 [44, 48-53].

Mutation i BRCA2 identifieras oftast på grund av ansamling av bröstcancer och äggstockscancer i familjen, men mutation i BRCA2 kan förekomma hos män med prostatacancer som inte känner till att någon i familjen har haft bröstcancer eller äggstockscancer. Mutationer i BRCA2 förekommer hos omkring 5 % av män i 60-årsåldern metastaserad prostatacancer [54, 55], och hos en ännu högre andel av dem som drabbas redan att drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern [56]. Mutationer i BRCA2 är vanligare hos män med lågt differentierad prostatacancer (Gleasonmönster 5) [57]. Sannolikheten för att mannen har en mutation är högre om han har nära släktingar med prostatacancer, bröstcancer eller äggstockscancer [58].

Mutationen G84E i genen HOXB13 ger omkring 3 gånger ökad risk för prostatacancer [52]. 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 [53]. Sverige har den högsta rapporterade prevalensen av mutationen: 1,3 % av populationen och 4,5 % av män med prostatacancer [53].

Mutationer i genen MSH2 (Lynchs syndrom, ärftlig benägenhet för bl.a. tjocktarmscancer) och genen BRCA1 ger måttligt ökad risk för prostatacancer [46, 48]. Riskökningen är inte tillräckligt för att mutationsbärare ska inkluderas i den ärftliga högriskgruppen.

Generna BRCA1/2 och generna associerade med Lynch syndrom (MSH2, m fl), är involverade i DNA-reparation. Även andra DNA-reparationsgener kan påverka risken för prostatacancer. Eftersom förekomst av mutationer i dessa gener kan påverka prognos och behandling av spridd prostatacancer [59, 60], har ett flertal multigentester utvecklats [61, 62]. Det kliniska värdet av sådana tester är emellertid otillräckligt studerat. Det är möjligt att PARP-hämmare under 2021 kommer att godkännas av TLV för subvention på indkationen kastrationsresistent prostatacancer hos patienter med mutation i DNA-reparationsgener. I så fall kan behandlingsprediktiv testning för sådana mutationer bli aktuell.

Många förhållandevis vanliga genvarianter (”single nucleotide polymorphisms”, SNPs) kan också påverka risken för prostatacancer. Var för sig ger de ingen kliniskt relevant information, men de kombinerade effekterna av många sådana varianter kan ge en betydande riskökning eller riskminskning [63]. Det kliniska värdet av testpaneler med multipla SNP är oklart. En testpanel med 232 olika SNP ingår som en del av Stockholm3-testet [64].

Genetisk testning

BRCA2: En mutation i BRCA2 kan ha stor betydelse för patientens nära släktingar, såväl manliga som kvinnliga. En sådan mutation kan också ha klinisk betydelse för patienten, eftersom män med mutation i BRCA2 har betydande risk för:

- att ha en cancer med låg PSA-produktion [49, 57],
- att en lågriskcancer progredierar till obotlig cancer under aktiv monitorering [65],

Remissversion

- att utveckla metastaser av prostatacancer [48], och
- att utveckla kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos [59].

Vårdprogramsgruppen rekommenderar därför att män med tidigt debuterande allvarlig prostatacancer som har BRCA2-associerade cancer i familjen erbjuds onkogenetisk utredning (se rekommendationsrutan ovan). Detta rör sig sannolikt om ett hundratal män per år.

Vårdprogramsgruppen har diskuterat ”reflextestning” för mutationer i BRCA2 i tumörvävnad för prostatacancerpatienter yngre än 60 år med metastaser och/eller Gleasonmönster 5, men bedömer att det behövs mer kunskap innan detta kan rekommenderas.

HOXB13-G84E: 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.

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 [66].

Tabell: Absolut risk för prostatacancer vid olika åldrar beroende på ärftlighet. Tabellen är baserad på en svensk populationsbaserad studie [41].

	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 obetydligt lägre risk än män i befolkningen.

Remissversion

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. Männen bör erbjudas MRT av prostata och palpation. Riktade och/eller systematiska biopsier bör erbjudas frikostigt, särskilt till män med mutation i BRCA2. Om ingen cancer påvisas bör mannen följas upp vid en urologisk enhet med högst 1 års intervall.

Remissversion

KAPITEL 7

Klinisk diagnostik

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. (Tidigare rekommendation: PSA-prov vid behandlingskrävande urineringsbesvär hos män med förväntad livstid > 10 år).
- PSA-prov bör i inte tas i samband med symtom som skulle kunna bero på infektion i urinvägar eller genitalia, om inte den kliniska misstanken på prostatacancer är mycket hög.
- Följande symtom hos män över 40 år inger misstanke om prostatacancer och bör förutom prostatapalpation även föranleda PSA-prov:
  - snabbt ökande (senaste halvåret), påtagliga urineringsbesvär
  - 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 0 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, men bör utredas enligt standardiserat vårdförlopp för

Remissversion

urinvägscancer. Utredningen bör i hos män över 40 år även omfatta prostatapalpation. Vid klinisk misstanke om prostatacancer bör 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.

Rekommendationer för fortsatt utredning

Rekommendationer för utredning inför ställningstagande till prostatabiopsering:

- Utredningen bör inledas med MRT (⊕⊕⊕⊕) enligt
-
-
-
- **Figur 4**. utom för män med påvisade metastaser, PSA ≥ 100 eller förväntad kvarvarande livstid under 10 år (⊕). Se även det standardiserade vårdförloppet.
- Om resurserna för MRT är otillräckliga för att erbjuda hela ovanstående patientgrupp MRT prostata som första undersökning, kan männen först bedömas på urologimottagning för att identifiera män med så låg risk för behandlingskrävande prostatacancer att uppföljning med enbart PSA kan vara motiverad (benignt palpationsfynd, ingen misstanke på cancer med TRUL, PSA-ökning < 0,75 µg/l per år, PSA-densitet < 0,1 µg/l/cm^3, ingen betydande ärftlighet, allvarlig samsjuklighet:
-
-
-
-

Remissversion

- **Figur 6.**
- Vid PSA-värden över 50 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. (Kommentar: Tidigare PSA > 20. Ändrat för att harmoniera med övrig rekommenation om stadieutredning).
- Systematiska biopsier utan föregående MRT bör endast tas vid kontraindikation för MRT. I dessa fall 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 (⊕⊕).
- Vid palpatoriskt stark misstanke på prostatacancer hos män som på grund av ålder, samsjuklighet eller cancerutbredning inte kan bli aktuella för kurativt syftande behandling bör biopsier riktas mot palpationsfyndet utan föregående MRT.
- 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.
- Vid ett benignt palpationsfynd bör två PSA-värden, tagna med några veckors intervall, bedömas före ställningstagande till prostatabiopsering.
- Om indikationen för biopsi enbart utgörs av måttligt höga PSA-värden, bör man vid påvisad bakteriuri behandla denna och ta ett nytt PSA-värde efter ett par månader, innan man tar ställning till behov av prostatabiopsering.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopseras oberoende av PSA-värde (⊕⊕⊕) och resultat av MRT prostata (⊕⊕).
- TRUL och mellannålsbiopsi bör genomföras enligt avsnitt 0 Transrektala prostatabiopsier (⊕⊕) med antibiotikaprofylax eller -behandling (⊕⊕⊕⊕) och lokalbedövning (⊕⊕⊕⊕).
- 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.

Remissversion

Rekommendationer för fortsatt utredning efter MRT prostata:

- MRT bör bedömas enligt PI-RADS och prostatavolymen beräknas.
- Följande fortsatt handläggning rekommenderas:
  - 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 enbart andra riskfaktorer för cancer, som stigande PSA eller ärftlighet (⊕⊕).
  - 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 och/eller malignitetsmisstänkt palpationsfynd: 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.
- Uppföljning efter MRT utan efterföljande biopsi och efter benigna biopsier bör ske enligt flödesscheman i figur 4 och
-
-
-
-

Remissversion

- **Figur 6.** figur 6.

Prostataspecifikt antigen (PSA)

Allmänna överväganden

Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män [35, 67-70]. 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.

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.

- *Intraindividuell variation*: PSA-värdet kan variera upp till 15 %.
- *Mätmetod*: Variationen mellan olika laboratorier i Sverige är omkring 5 %, med undantag för de som använder Siemens Advia Centaur (ca 15 % lägre värde än övriga analysmetoder).
- *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

Remissversion

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*: Akut urinretention ökar PSA-värdet måttligt. Om palpationsfyndet är benignt bör man vänta minst en vecka innan ett PSA-prov tas.
- *Biopsi*: Efter mellannålsbiopsier bör man vänta minst 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.

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 [71].
- 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.

PSA-densitet

Hos män utan prostatacancer är korrelation stark mellan prostatavolym och PSA-värde. 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 [72-75]. 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 [76]. 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 [77-80].

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

Remissversion

50 % vid f/tPSA < 0,1 [81, 82]. En låg kvot innebär en högre risk för kliniskt betydelsefull cancer och vice versa [74, 83]. PSA-kvoten har inget tilläggsvärde om man känner till PSA-densiteten [84].

Andra diagnostiska test

Det finns flera kommersiellt tillgängliga test som kan vägleda beslutet om prostatabiopsier. Evidensen är otillräcklig för att de är kostnadseffektiva som tillägg till en MRT-baserad 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) [64, 84]. 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 [64, 84]. 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 [85]. En prospektiv norsk studie har rapporterat effekterna av en övergång till rutinmässig ”reflextestning” med Stockholm3-testet för män som i primärvården lämnade PSA-prov med resultat > 1,5 µg/l [86], men brister i redovisningen gör att resultaten är svåra att värdera.

”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 [87]. Det saknas studier som direkt jämför dessa tester med Stockholm3-modellen, men deras kliniska värde förefaller vara i samma storleksordning som Stockholm3-testets blodprovsdel [87]. En kombination av PHI och kliniska variabler ter sig jämförbar med den fullständiga Stockholm3-modellen [88]. En prospektiv studie av PHI-testet som ”filter” inför beslut om undersökning med MRT och biopsi [86, 89], men men brister i redovisningen av patientselektionen gör resultaten svåravärderade. En liknande, restrospektiv studie har publicerats för 4KS [90].

Urinproven PCA3 (Progensa) och SelectMDx ger också kompletterande information om sannolikheten att med systematiska prostatabiopsier påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [91, 92].

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 [93].

Bilddiagnostik

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.

Magnetresonanstomografi (MRT)

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) [94, 95]. 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 [96]. Vid ett multiparametriskt protokoll läggs ytterligare en funktionell metod till det biparametriska protokollet, vanligen dynamisk kontrastförstärkning (DCE) (⊕⊕⊕) [97]. Bedömningen av lokal stadieindelning med MRT är osäker [98].

Indikationer

- Inför ställningstagande till förstagångsbiopsi: se avsnitt 0 Biopsistrategi efter föregående MRT.
- Kvarstående cancermisstanke efter en omgång benigna systematiska biopsier (⊕⊕⊕): se avsnitt 0 Systematiska transrektala biopsier. Man bör vänta minst 6 veckor, gärna 2-3 månader, 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.

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*?

Remissversion

- 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.

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 (MRT bör inte utföras förrän ett par månader efter biopsin för att undvika artefakter)
- Eventuell förekomst av höftprotes
- Eventuell misstanke på kontraindikation (se ovan)

Patientförberedelserna syftar till att optimera undersökningskvaliteten:

- Patienten bör rekommenderas att tömma ändtarmen före undersökningen eftersom avföring och gas i ändtarmen kan ge påtagliga artefakter som kan maskera tumörer i dorsala delar av perifera zonen, främst vid DWI. Det finns viss evidensen för att rekommendera ett milt laxermedel, men studierna är av låg kvalitet [99, 100].
- Patienten ombeds avhålla sig från sexuell aktivitet med utlösning 3 dagar före undersökningen så att perifera zonen och vesikler är väl fyllda, eftersom detta kan förbättra diagnostiken av tumörer i perifera zonen och vesiklar (⊕⊕) [101, 102].

Remissversion

Utförande av MRT

För god sensitivitet och specificitet krävs specifik kompetens, nära samarbete mellan erfarna röntgenläkare och urologer, samt standardiserade undersöknings- och svarsprotokoll [97, 103, 104].
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 bättre detektera tumörer. Att kalkylera ett högt b-värde är ett fullgott alternativ [94].
- Om patienten har höftledsprotes bör dynamisk kontrast ges, eftersom metallen stör den diffusionsviktade sekvensen. Som alternativ kan man använda en diffusionssekvens med reducerat ”Field of View”, vilket ger mindre störning från metall.
- Vid PSA-värden över 50 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.

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

Remissversion

enligt den föregående PI-RADS-versionen visar endast måttlig överensstämmelse både avseende tumörfynd för respektive PI-RADS-score [105] och mellan olika bedömare, både vana och mindre vana [106, 107].

Vanligaste felkällorna vid negativt utfall efter riktade biopsier är felaktig PI-RADS-bedömning eller missad tumör vid biopsitagningen [108], där inlärningskurvan hos både radiologer och urologer är en viktig faktor [109].

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)

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.

Transrektala prostatabiopsier

Rekommendationer om överväganden inför prostatabiopsering:

- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopseras oberoende av PSA-värde (⊕⊕⊕) och resultat av MRT prostata (⊕⊕).
- Vid palpatoriskt stark misstanke på prostatacancer hos män som på grund av ålder, samsjuklighet eller cancerutbredning inte kan bli aktuella för kurativt syftande behandling bör biopsier riktas mot palpationsfyndet utan föregående MRT.
- Systematiska biopsier utan föregående MRT bör endast tas vid kontraindikation för MRT. I dessa fall 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 (⊕⊕).

Remissversion

- Vid ett benignt palpationsfynd bör två PSA-värden, tagna med några veckors intervall, bedömas före ställningstagande till prostatabiopsering.
- Om indikationen för biopsi enbart utgörs av måttligt höga PSA-värden, bör man vid påvisad bakteriuri behandla denna och ta ett nytt PSA-värde efter ett par månader innan man tar ställning till behov av prostatabiopsier.

Rekommendationer för genomförandet av prostatabiopsering:

- 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/) [110].Applicering kan ske exempelvis med fuktad kompress i samband med prostatapalpation [111].
- Peroralt antikoagulans bör sättas ut före biopsin. Behovet av ersättning med lågmolekylärt heparin bör värderas, helst med behandlingsansvarig läkare.

Remissversion

- 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.
- Återbesök för PAD-svar bör erbjudas senast andra kalenderveckan efter biopsin.

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 [112, 113]. 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 0 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) [112, 113]. Att undvika systematiska biopsier hos de övriga innebär också en minskning av risken för överdiagnostik (⊕⊕⊕⊕) [113]. 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

Remissversion

tillräckligt låg
(< 10 %) för att man ska kunna avstå från biopsi (⊕⊕⊕) [77-80, 114-116]. Om man avstår från att biopsera dessa män slipper omkring en tredjedel av män med PSA 3–10 µg/l biopsi [77-80, 117]. Eftersom bedömningen av PI-RADS varierar mellan olika bedömare, bör man följa upp både utfallet av riktade biopsier mot PI-RADS 3 och 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 [113]. 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 [77-80]. 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 PSA-densitet omkring 0,15 – 0,20 µg/l/cm^3 (⊕⊕) [77-79]. 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.

Kompletterande systematiska biopsier rekommenderas vid PI-RADS 3 hos män med PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3 eftersom dessa mer sannolikt påvisar cancer med Gleasonsumma ≥ 7 än de riktade biopsierna [114] (⊕⊕).

Efter benigna dorsala systematiska och ev riktade biopsier vid PI-RADS 1-3 och PSA-densitet > 0,15 µg/l/cm^3, bör ventrala systematiska biopsier övervägas (ju högre PSA-densitet, desto större anledning att ta ventrala biopsier).

Kompletterande systematiska biopsier rekommenderas även 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 rimligt att redan i första biopsiomgången komplettera de riktade biopsierna med systematiska, om det är angeläget att påvisa en liten cancer med Gleasonsumma ≥ 7 (⊕).

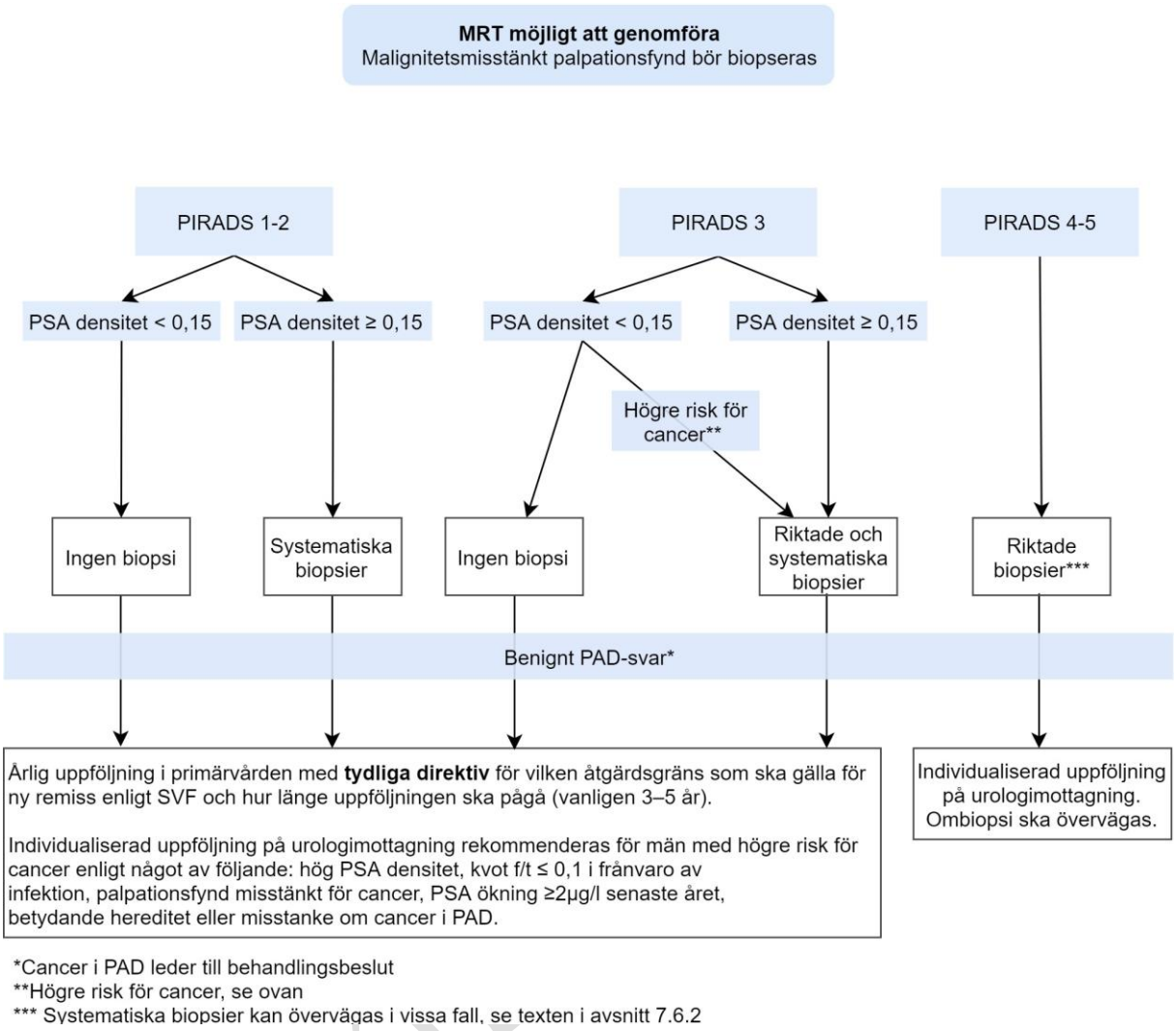
Remissversion

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 komplettera de riktade biopsierna med systematiska (⊕).

Minst 3 biopsier bör riktas mot cancermisstänkta områden på MRT (⊕⊕). Om det cancermisstänkta området är litet eller svåråtkomligt, bör minst 4 biopsier tas. Biopsierna kan riktas visuellt (”kognitiv fusion”), efter överlagring av MRT-bilderna i ultraljudsvyn (”TRUS/MRT-fusion”, ”fusionsbiopsi”) eller med patienten i MRT-kameran (”in-bore”, mindre vanligt). Lokalisationen för tagna riktade biopsier bör anges enligt sektormallen i figur 5 och bilaga 4, PAD-mall mellannålsbiopsi.

Figur 4. Diagnostik som inleds med MRT.

Remissversion



*Cancer i PAD leder till behandlingsbeslut
**Högre risk för cancer, se ovan
*** Systematiska biopsier kan övervägas i vissa fall, se texten i avsnitt 7.6.2

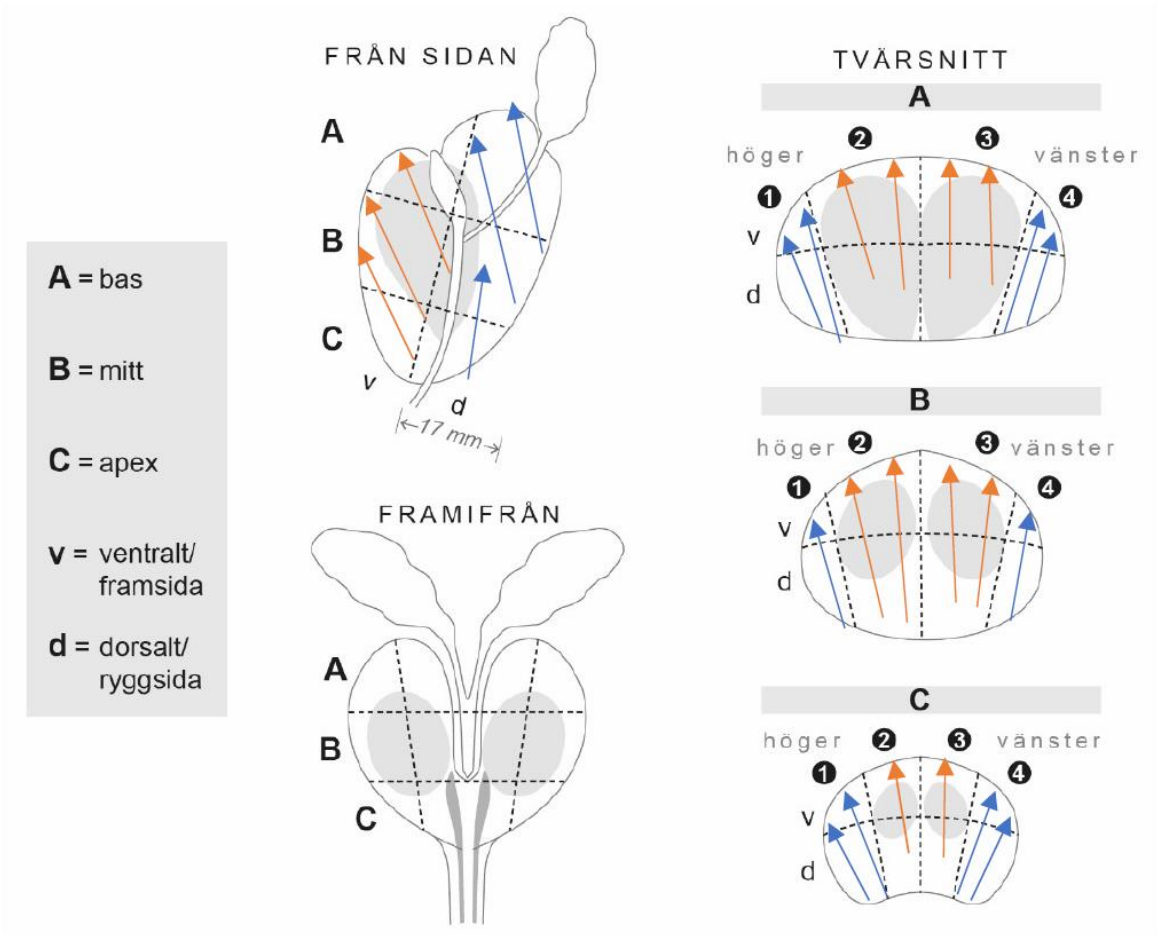
Systematiska transrektala biopsier

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 0 Uppföljning. Vid högre PSA bör MRT utföras.

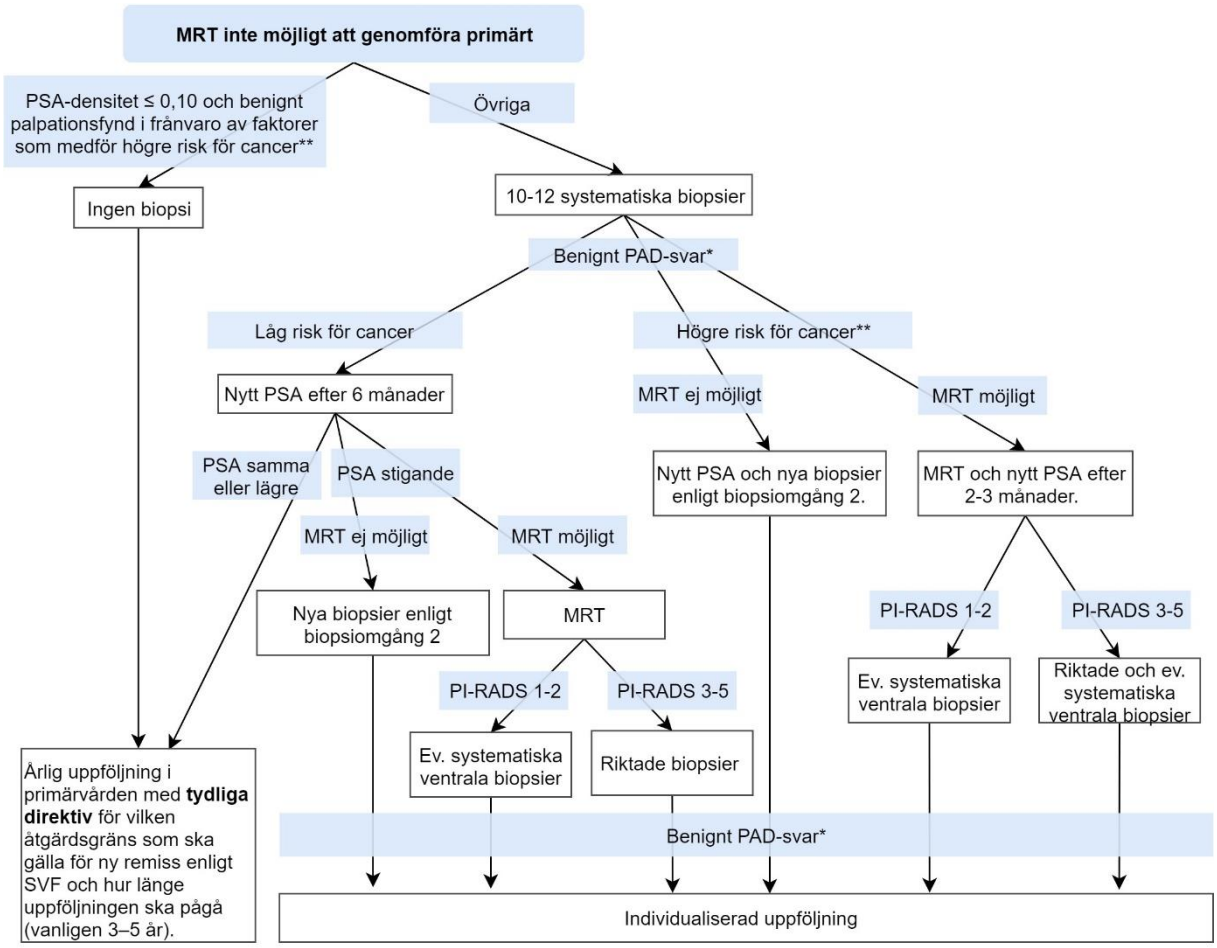
- Om MRT inger tumörmisstanke (PI-RADS 4–5):
    - 3–4 riktade biopsier från samtliga misstänkta områden.
- Om MRT inte inger tumörmisstanke (PI-RADS 1–3):
    - Vid riskfaktorer enligt ovan: systematiska biopsier enligt mallen för omgång 2 (röda pilar, Figur 5) samt riktade biopsier mot eventuell PI-RADS 3.
    - I frånvaro av riskfaktorer enligt ovan: Remiss till primärvården för uppföljning enligt rekommendationerna i kapitel 0 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 [118].

Remissversion

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

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 % [119], medan andelen efter transperineala biopsier har rapporterats vara under 1 % [120]. Detektionen av cancer med transperineala biopsier har rapporterats vara densamma som med transrektala biopsier [121]. Transperineala biopsier utförs ofta i narkos eller spinalanestesi [120], men de kan också utföras i lokal anestesi [122]. Denna teknik kommer troligen att bli allt vanligare om antibiotikaresistensen fortsätter att öka.

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 [123, 124].

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

Remissversion

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.

Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet

Rekommendationer (⊕)

- Alla cancerpatienter bör träffa en kontaktsjuksköterska i samband med diagnos.
- Vårdenheter som utreder eller behandlar patienter med prostatacancer bör kunna hänvisa till en kurator. (Har stått även i tidigare versioner av NVP, men har nu flyttats hit, eftersomd det är en rekommendation).
- Kontaktsjuksköterskans namn bör dokumenteras i patientens journal.
- Min vårdplan bör upprättas i samband med diagnosbeskedet.
- Rehabilitering bör inledas redan i samband med diagnosbeskedet.
- Närstående bör, efter patientens medgivande, erbjudas delaktighet och stödinsatser, samt information om patientens sjukdom, dess förväntade förlopp, planerad behandling och rehabilitering. (Har stått även i tidigare versioner av NVP, men har nu flyttats hit, eftersomd det är en rekommendation).

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.

Kurator

Kuratorer har kompetens för att genom en psykosocial anamnes identifiera riskfaktorer för en svår stressreaktion, kartlägga och stärka skyddande faktorer, samt för att ge individanpassat stöd och behandling för stressrelaterade problem. Många kuratorer har idag även vidareutbildning inom psykoterapi och kan erbjuda bedömning, behandling och rekommendationer vid psykisk ohälsa. Kuratorn erbjuder även stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal med patienter och deras närstående, samt ger information om och samordnar samhälleliga insatser.

Psykosocialt stöd

Att utredas för cancer, få ett cancerbesked och behandlas för cancer utgör en betydande psykisk stress för de allra flesta patienter och deras närstående. Såväl patienten som de närstående kan drabbas av en akut stressreaktion. Oftast kan de med tiden anpassa sig till den nya livssituationen, men många behöver sjukvårdens stöd. Behovet av psykosocialt stöd behöver värderas fortlöpande under cancerprocessen: under utredningsfasen, vid diagnosbeskedet, under behandlingens

olika skeden och under rehabiliteringsprocessen. Besked om återfall eller sjukdomsprogress utlöser ofta en kraftig stressreaktion.

I samband med en akut stressreaktion är det ofta svårt att tillgodogöra sig information. Sjukvårdspersonal måste därför ofta upprepa informationen, och aktivt försäkra sig om att patienten har tillgodogjort sig den. Såväl patienter som närstående bör få information om hur de kan nå kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren för att få stöd eller frågor besvarade.

Oro, nedstämdhet och sorg är vanliga vid akut stressreaktion i samband med ett cancerbesked. Såväl patienter som närstående kan dessutom drabbas av en depression eller ångest, med en förhöjd risk för suicid närmaste tiden efter cancerdiagnos [125]. Det är viktigt att tidigt upptäcka tecken på allvarlig reaktion, så att adekvat psykosocialt stöd, psykologisk behandling och eventuellt läkemedel kan ges.

Det psykosociala omhändertagandet bör ske inom den vårdenhet som ansvarar för utredning, behandling och uppföljning av patientens prostatacancersjukdom, eftersom kunskap om sjukdomen är betydelsefull för att kunna bedöma patientens och närståendes stressreaktioner, t ex för att identifiera överdriven oro.

De psykosociala insatserna bör utgå från samspelet mellan tankar, känslor och relationer i förhållande till individens sociala situation, nätverk och system. Hur människor hanterar sin nuvarande situation påverkas av tidigare erfarenheter.

Det finns ingen enkel mall för vad psykosocialt stöd och behandling ska innehålla; varje patient måste bedömas utifrån sina behov. Grundläggande stöd med empatiskt bemötande, ömsesidig respekt och förtroende mellan personal, patient och närstående underlättar vård och behandling. Klar och tydlig information om sjukdom, behandling och konsekvenser samt öppenhet för frågor är viktigt och kan mildra de psykiska reaktionerna.

Patienter med bakomliggande riskfaktorer för svår stressreaktion bör särskilt uppmärksammas och aktivt erbjudas stöd och behandling. Exempel på sådana riskfaktorer är:

- Ensamstående
- Låg ålder
- Hemmaboende barn under 21 år
- Ekonomiskt belastad situation
- Bristande socialt stöd
- Tidigare psykiatrisk sjukdom
- Beroendesjukdom
- Tidigare negativa erfarenheter av sjukdom i patientens eller närståendes familj

För allmänna råd kring psykosocialt omhändertagande hänvisas till Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

Närstående

Det är viktigt att tidigt kartlägga patientens nätverk. En närstående är en person som patienten själv anser sig ha en nära relation till: partner, barn, vän eller släkting. En närstående påverkas av patientens situation och kan själv behöva hjälp och stöd. Stödet till närstående kan vara direkt avgörande för hur patienten klarar av sin sjukdom, behandling och rehabilitering. Närstående bör få råd om var de kan hitta mer kunskap och stöd genom broschyrer, patientföreningar och internet. Exempel på information:

- RCC broschyr För Dig som är närstående till någon med cancer
- Cancerfondens broschyr Att vara närstående
- www.anhorigasriksförbund.se
- www.cancerfonden/rad-och-stod/cancerlinjen
- www.cancerkompisar.se
- www.1177.se

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 0 Min vårdplan. I Min vårdplan ingår upprepad bedömning av rehabiliteringsbehovet.

Information om prostatacancer till patienter

Rekommendationer (⊕⊕)

- 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 [126] och med revisionen av handboken för vårdpersonal, Din skyldighet att informera [127].

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.

Remissversion

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 0 Patientföreningar).

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 0 Aktiva överlämningar. Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

Remissversion

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.

Remissversion

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

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 Kvalitets- och standardiseringskommittén för urologisk patologi (URO-KVAST) (se bilaga 5, Patologi).

Inledning

Texten i avsnitt 8.1 baseras på de inledande avsnitten i URO-KVASTs riktlinjer (bilaga 5, Patologi). Riktlinjerna uppdaterades våren 2020. Nytt är att den procentuella andelen Gleasonmönster 4 ska anges för cancer med Gleasonsumma 7 och att fynd av cancer med kribriformt utseende ska anges i utlåtandet.

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,

Remissversion

karcinosarkom och sarkom. Den morfologiska bedömningen i denna framställning gäller acinärt adenokarcinom.

Rapportering av cancer i mellannålsbiopsier

Rapportering av cancer bör ske med angivande av tumörutbredning och tumörgrad i varje separat insänd biopsifraktion [128] 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 [128]. 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 tumörområde 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.

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. [129]. Utbredningen av positiv resektionsrand bör rapporteras i mm. Förekomst av mikroskopisk blåshalsinvasion och invasion av vesicula seminalis bör rapporteras.

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

Remissversion

immunhistokemiska färgningar kan leda till överdiagnostik av cancer. Vi rekommenderar därför inte att samtliga biopsier rutinmässigt färgas immunhistokemiskt [130].

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 [118]; se avsnitt 0 Systematiska transrektala biopsier.

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 [131]. 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 [132]. 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.

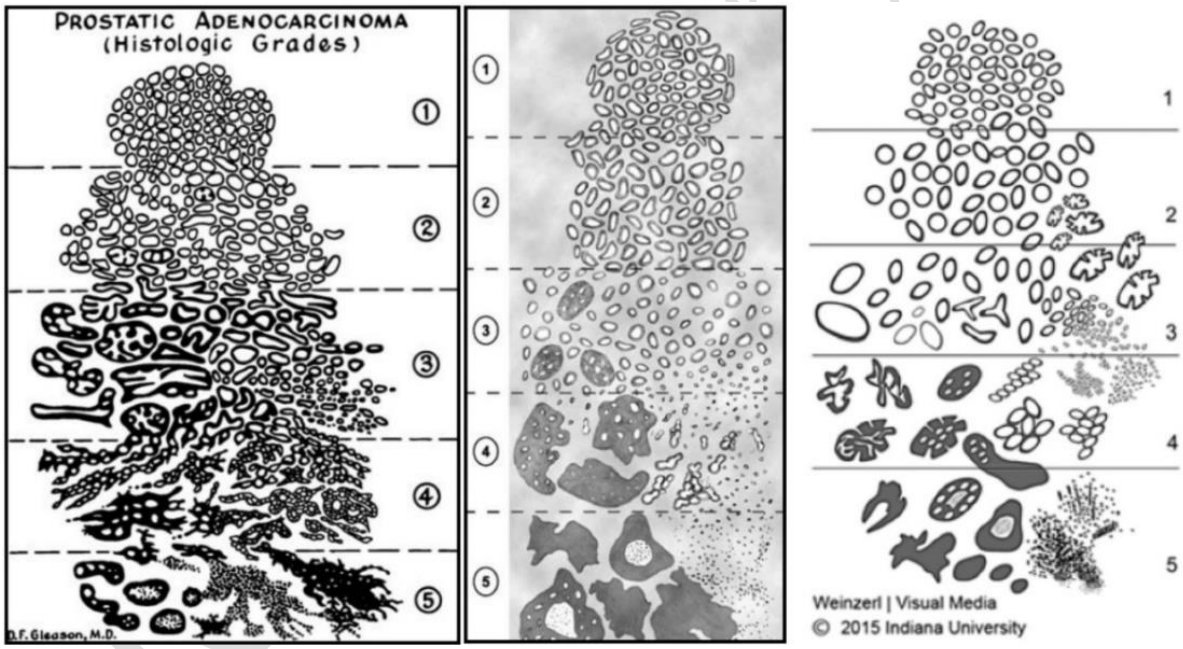
Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 ses oftast i TURP-material och noteras ytterst sällan i den perifera zonen, d.v.s. MNB-material. Rekommendationen är att Gleasonsummorna 1 + 1 = 2, 1 + 2 = 3 och 2 + 1 = 3 inte ska användas i något sammanhang. Gleasonsumman 2 + 2 = 4 bör undvikas i MNB-material, 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 [133]. Samtliga kribriforma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster räknas nu till Gleason grad 4. Mucinös cancer

Remissversion

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.



ISUP arrangerade ännu en expertkonferens år 2019 [134]. Denna resulterade inte i lika stora förslag till förändringar som de båda föregående. URO-KVAST tog hänsyn till de övervägande som gjordes av ISUP när de reviderade de svenska riktlinjerna 2020.

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 [135]. 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.

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

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.

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

Remissversion

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

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 [133]. Denna gradering har i valideringsstudier visat sig prediktera prognos efter prostatektomi [136], strålbehandling [137] och aktiv monitorering [138]. 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 [133].

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

Remissversion

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

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) [133, 139]. 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.

Sällsynta former av prostatacancer

Mer än 99 % av alla maligna tumörer i prostatakörteln utgörs av adenokarcinom, men andra former förekommer [140]. Handläggningen av sällsynta varianter av prostatacancer bör diskuteras på MDK.

Neuroendokrin differentiering

Neuroendokrin differentiering kan ibland diagnostiseras med immunhistokemi i lågt differentierade primärtumörer eller metastaser [140, 141], 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 [142, 143]. En utredning för neuroendokrin differentiering bör övervägas vid progress av prostatacancer med Gleasonsumma 9–10 [142, 143]. Cytostatikabehandling med platinapreparat (karboplatin/cisplatin) och alkaloid (etoposid) kan övervägas [144].

Småcellig prostatacancer

Småcellig prostatacancer utan neuroendokrin differentiering är mycket sällsynt [145, 146] och utgör prostatacancer som morfologiskt är småcellig men de neuroendokrina markörerna är negativa. Den producerar inte PSA och påverkas inte av hormonell behandling [146]. Oftast diagnostiseras den i metastaserat skede. Prognosen är mycket dålig [147]. Man kan överväga att behandla med regimer för småcellig lungcancer [147] (⊕).

Remissversion

Sarkom

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

Utredning för stadieindelning

Rekommendationer

- Nydiagnostiserad prostatacancer bör kategoriseras enligt TNM-systemet och enligt den riskgruppsindelning som anges i avsnitt 8.3 i detta vårdprogram (klinisk praxis).
- Lågrisk- och mellanriskcancer: Ingen metastasutredning (⊕⊕⊕), om inte symtom inger misstanke på skelettmetastaser (⊕⊕).
- Högriskcancer* (OBS ny definition, se avsnitt 0): Skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕). (DT/MR buk behövs inte längre).
- Mycket hög risk*:
  - MRT eller DT av bäckenet plus skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕), eller
  - MRT av bäckenet och det centrala skelettet (⊕⊕), eller
  - PSMA-PET/DT av bäckenet och det centrala skelettet (⊕⊕)
- Vid oklart fynd på skintigrafi eller DT bör PSMA-PET-DT (⊕⊕⊕) eller MRT av skelettet (⊕⊕) utföras, om det är angeläget att påvisa eller utesluta metastasering. I vissa fall kan biopsi vara lämpligare (⊕).
- Iliakal lymfkörtelutrymning i samband med radikal prostatektomi kan övervägas vid cancer med hög och mycket hög risk.

* Om kurativt syftande behandling inte kan bli aktuell, bör metastasutredning enbart utföras om resultatet påverkar behandlingen (⊕⊕). Skelettskintigrafi är ofta motiverad för val av eventuell kompletterande behandling, samt val mellan kastrationsbehandling och bikalutamid.

Remissversion

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

Remissversion

Lokalt stadium (T)

Lokalt stadium (T) bedöms med rektalpalpation och transrektalt ultraljud. MRT kan övervägas vid högrisk och mycket hög risk cancer inför kurativt syftande behandling,

men har bara måttligt värde för att bedöma om begränsad extraprostatisk extension av cancern föreligger eller inte [98].

8.2.3 Regionala lymfkörtlar (N)

Införandet av den nya riskkategorin ”cancer med mycket hög risk” (riskgrupp 5) innebär att de cancrar som är kvar i riskkategorin högriskcancer (riskgrupp 4) har mycket låg sannolikhet för kliniskt betydande lymfkörtelmetastasering som kan detekteras med traditionell bilddiagnostik. I NPCR klassificerades år 2014 till 2019 endast 4 % av fallen med högriskcancer (riskgrupp 4 enligt nuvarande definition) som N1 efter undersökning med DT eller MRT; i den nya gruppen mycket hög risk klassificerades 14 % som N1. Eftersom DT och MR inte bara har låg sensitivitet, utan även låg specificitet för att detektera lymfkörtelmetastaser vid prostatacancer [148, 149], är en betydande andel av fynden dessutom falskt positiva. Utredning av regionala lymfkörtlar med DT eller MR rekommenderas därför inte längre vid högriskcancer, eftersom fynden sällan leder till bättre behandling.

DT och *MRT* har låg sensitivitet och specificitet för detektion av regionala lymfkörtelmetastaser [148, 149].

PET-DT med kolin eller acetat har högre sensitivitet och specificitet än DT och MRT [150]. PET-DT med PSMA har betydligt högre sensitivitet och specificitet, men det saknas ännu evidens för hur PET-fynd som inger misstanke på lymfkörtelmetastaser ska påverka handläggningen [151-153].

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 [154] 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.

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 [155].

Remissversion

Magnetresonanstomografi (MRT) är ett alternativ till skelettskintigram för att utreda skelettmetastasering. Sensitiviteten för MRT är högre än för skelettskintigrafi, DT och kolin-PET-DT [148, 156, 157]. MRT av enbart kotpelare, bäcken och lårben ger tillfredsställande sensitivitet [148, 158]. Det finns protokoll för att utreda T, N och M samtidigt med MRT [158]. MRT är värdefull vid utredning av skelettsmärta och neurologiska symtom.

Datortomografi (DT) har otillräckligt vetenskapligt underlag för att som enda undersökningsmetod utreda skelettmetastasering [159]. DT bör utföras vid utbredd metastasering i rörben för att bidra till bedömningen av frakturrisken (⊕). 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, men specificiteten är tämligen låg [160, 161]. Även PET-DT med PSMA, kolin och acetat är känsligare än skintigrafi [152, 153, 156]. Det saknas ännu evidens för hur små PET-fynd som inger misstanke på skelettmetastaser ska påverka handläggningen.

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.

Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning

Obehandlad prostatacancer utan kända fjärrmetastaser delas in i olika riskgrupper. Indelningen ligger till grund för rekommendationerna om metastasutredning och behandling.

Nytt för i år är uppdelning av den tidigare riskgruppen ”högrisk” i ”högrisk” och ”mycket hög risk”. Orsaken är att den tidigare riskgruppen ”högrisk” omfattade ett mycket brett prognostiskt spektrum. De cancar som är kvar i den nya riskgruppen högrisk (riskgrupp 4) ger sällan upphov till så stora lymfkörtelmetastaser att de med säkerhet med kan diagnostiseras med DT eller MRT. Vårdprogrammsgruppen rekommenderar därför inte utredning av lymfkörtlar för patienter med denna riskgrupp, vilket minskar minskar antal DT buk på denna indikation med ett par tusen per år.

Även riskgruppen ”mellanrisk” omfattar ett mycket brett prognostiskt spektrum. Därför kan det vara aktuellt att även dela upp mellanriskgruppen i två olika riskgrupper [162]. Det saknas emellertid ännu studier som omfattar samtliga viktiga variabler som en sådan klassificering bör baseras på, t ex PSA-densitet, MRT-fynd och histologisk subtyp (kribriform, intraduktal). Vårdprogrammsgruppen har därför valt att avvakta ytterligare forskningsresultat innan mellanriskgruppen delas upp i två olika riskgrupper.

Riskgruppsindelning*		
1	Mycket låg risk	T1c, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA < 10 µg/l och PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3
2	Övrig lågrisk	T1–T2a, Gleasonsumma 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Mellanrisk	T2b-T2c och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19 µg/l
4	Högrisk	Endera T3 eller Gleasonsumma 8 eller ~~Utbredd växt av*~~ Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsier** eller Gleasonsumma 4 + 3 i riktade biopsier från PI-RADS 5** eller PSA 20 - 49 µg/l * Kommentar: Det blir ofta diskussion om vad ”utbredd växt betyder”. Om man har 6/10 kolvar med 4+3 är det tveklöst en cancer som ska föranleda åtminstone neoadj ADT inför RT. När vi nu inte kräver DT kan vi tillåta oss fler 4+3 i högriskgruppen. Det är dessutom få patienter det rör sig om, så vi bör prioritera enkelt budskap (riskgruppsindelningen är svår nog ändå). Detsamma gäller undergruppen T2c, som tidigare (enligt D’Amicos klassifikation) kallsificerades som högriskcancer.
5	Mycket hög risk	Två eller fler högriskfaktorer (se ovan) eller T4 och/eller Gleasonsumma 9–10 och/eller PSA ≥ 50 µg/l

* Klassifikationen baseras på en kombination av D’Amicos klassifikationssystem [163], Cambridge Prognostic Groups [162], en svensk studie baserad på NPCR [164], samt opublicerade data från NPCR om utfallet av DT för metastasutredning (se 8.2.3 Regionala lymfkörtlar (N)).

** Arbiträr definition av vårdprogramsgruppen.

Prostatacancer med Gleasongrad 3 har sannolikt inte biologisk potential att metastasera [165]. Fynd av enbart Gleasongrad 3 i biopsier är därför inte i sig en indikation för behandling [166]. Däremot är utbredningen av Gleasongrad 3 en riskfaktor för samtidig, icke-detekterad cancer med Gleasongrad 4 [164]. Detta innebär att det kan vara rimligt att rekommendera behandling vid utbredd cancer med Gleasongrad 3 hos män med mycket lång förväntad kvarvarande livstid.

Utbredningen av Gleasongrad 4 har stor betydelse för prognosen [167, 168], och bör därför vägas in vid val av utredning och behandling. Det är till exempel värre att ha tio

systematiska biopsier helt utfyllda av Gleasonsumma 3 + 4 = 7, än att ha en enda biopsi med 1 mm Gleasonsumma 4 + 4 = 8.

Gleasonsumman i riktade biopsier kan bli högre än i systematiska biopsier från samma prostata. Orsaken är att riktade biopsier inte lika ofta detekterar cancer med Gleasonmönster 3, vilket gör att Gleasonsumma 4 + 3 och 4 + 4 är vanligare i riktade än i systematiska biopsier. Det är därför inte uppenbart att en liten tumör med Gleasonsumma 4 + 4 i riktade biopsier, eller en enstaka systematisk biopsi med Gleasonsumma 4 + 4 när MR anges som PI-RADS 1-3, ska medföra handläggning som vid högriskcancer.

De studier som ligger till grund för riskgruppsindelningen baserades på systematiska biopsier. Sambandet mellan biopsifynd och prognos ser rimligen något annorlunda ut för riktade biopsier, men det saknas ännu studier som belyser detta. Vid riktade biopsier påverkas den sammanlagda längden cancer i biopsierna av hur många biopsier som tagits, vilket gör att detta inte är någon bra prognostisk markör. Framtida prognostiska markörer för prostatacancer diagnostiserad med riktade biopsier omfattar sannolikt den maximala längden cancer i en enskild biopsikolv, totalt och bland de biopsikolvar med den högsta Gleasonsumman, eftersom dessa bättre avspeglar tumörvolymen.

Remissversion

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 [169, 170]. Exempel på 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.

Om demonstration av bilddiagnostik och patologipreparat inte är nödvändig, kan MDK inför behandlingsbeslut vid icke metastaserad prostatacancer med okomplicerad sjukdomsbild ersättas av ett mottagningsbesök då patienten samtidigt träffar en urolog som utför prostatacancerkirurgi och en prostatacancerprofilerad onkolog. Denna mottagningsform ger patienten möjlighet att få en samlad bedömning av hur de båda metodernas fördelar och nackdelar värderas för just honom.

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

- vid cancer med hög eller mycket hög risk utan metastaser, samt vid 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 planerats 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

Remissversion

- 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.

Remissversion

KAPITEL 10

Primär behandling av prostatacancer utan spridning

Val av behandling

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 fem riskgrupper:

Riskgruppsindelning*		
1	Mycket låg risk	T1c, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA < 10 µg/l och PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm^3
2	Övrig lågrisk	T1–T2a, Gleasonsumma 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Mellanrisk	T2b-T2c och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19 µg/l
4	Högrisk	Endera T3 eller Gleasonsumma 8 eller ~~Utbredd växt av*~~ Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsier** eller Gleasonsumma 4 + 3 i riktade biopsier från PI-RADS 5** eller PSA 20 - 49 µg/l *Kommentar: Det blir ofta diskussion om vad ”utbredd växt betyder”. Om man har 6/10 kolvar med 4+3 är det tveklöst en cancer som ska föranleda åtminstone neoadj ADT inför RT. När vi nu inte kräver DT kan vi tillåta oss några fler 4+3 i högriskgruppen. Det är dessutom få patienter det rör sig om, så vi bör prioritera enkelt budskap.
5	Mycket hög risk	Två eller fler högriskfaktorer (se ovan) eller T4 och/eller Gleasonsumma 9–10 och/eller PSA ≥ 50 µg/l

* Klassifikationen baseras på en kombination av D’Amicos klassifikationssystem [163], Cambridge Prognostic Groups [162], en svensk studie baserad på NPCR [164], samt opublicerade data från NPCR om utfallet av DT för metastasutredning (se 8.2.3 Regionala lymfkörtlar).

** Arbiträr definition av vårdprogramsgruppen.

Remissversion

Utan kurativt syftande behandling är risken att dö i prostatacancer inom 15 år efter diagnos under 5 % vid lågriskcancer och under 15 % vid mellanriskcancer [171]. Hälften av de cancrar som i den citerade studien klassificerades som lågriskcancer skulle nu ha bedömts som mellanriskcancer; detta innebär att prognosen både för män med obehandlad lågriskcancer och mellanriskcancer är ännu bättre idag. Högriskcancer medför betydligt högre risk för död i prostatacancer, 20–30 % inom 5 år [10]. Detta är bakgrunden till att rekommendationerna i 10.1.4 indelas beroende på patientens förväntade kvarvarande livstid.

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.

Bedömning av förväntad kvarvarande livstid

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.

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).

Remissversion

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.

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.

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 (⊕⊕⊕).

Remissversion

- *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.

Behandlingsalternativ vid högriskcancer

- *MDK*: Patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 5 år kan vara aktuella för kurativt syftande behandling (⊕⊕⊕). De bör diskuteras på en multidisciplinär konferens eller bedömas på en multidisciplinär mottagning.
- *T1-2: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling och *radikal prostatektomi* bedöms vara likvärdiga på gruppnivå (⊕⊕). Individuella faktorer bör styra valet mellan dem.
- *T3: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling (⊕⊕⊕), eller inklusion i SPCG-15.
- *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.

Behandlingsalternativ vid prostatacancer med mycket hög risk

- *MDK*: Patienter med förväntad kvarvarande livstid mer än 5 år bör diskuteras på en multidisciplinär konferens (⊕⊕).
- *T1-2: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling och *radikal prostatektomi* bedöms vara likvärdiga på gruppnivå (⊕⊕). Individuella faktorer bör styra valet.
- *T3: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling (⊕⊕⊕), eller inklusion i SPCG-15.
- *T4: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling (⊕⊕).
- *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* rekommenderas enbart för symtomfria patienter med mycket kort förväntad kvarvarande livstid.
- *Aktiv monitorering* rekommenderas inte.
- *Aktuella studier:* SPCG-15.

Remissversion

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 [8, 172]. Den enda randomiserade studie som direkt jämför strålbehandling (extern) med radikal prostatektomi visade efter 10 års uppföljning ingen skillnad i prostatacancerspecifik dödlighet [173].

Det finns observationsstudier som visar lägre risk för metastaser och död i prostatacancer efter operation än efter strålbehandling [9, 174, 175], men skillnaden i behandlingseffekt förklaras helt eller delvis av att de patienter som fick strålbehandling från början hade sämre prognos [176]. Samsjukligheten påverkar endast total dödlighet och inte prostatacancerdödlighet [177]. 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 [178]. Eftersom de ovan nämnda studierna inte var randomiserade, har resultaten påverkats av selektion. De har därför inte lett till någon rekommendation för valet mellan kirurgi och strålbehandling.

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 (stor risk för försämring och svårbehandlade fistlar).
- Betydande infravesikal obstruktion eller residualurin (svår att behandla efter strålning). Neoadjuvant hormonbehandling minskar vanligen prostatavolymen med 20-40 % och kan därmed till viss del minska obstruktion och residualurin.

Remissversion

- Mycket stor prostatavolym (> 70–90 cm^3) orsakad av godartad prostataförstoring (stor strålvolym ökar risken för biverkningar från urinvägar och ändtarm). Neoadjuvant hormonbehandling minskar vanligen prostatavolymen med 20-40 %.
- Proximal uretrastriktur (även om den är åtgärdad, på grund av hög risk för ny striktur).
- Uttalad neuromuskulär funktionsstörning i de nedre urinvägarna eller uttalade trängningsbesvär av andra orsaker (stor risk för biverkningar som är svårare att behandla efter strålbehandling).
- Låg ålder. Vid extern strålbehandling finns på lång sikt en liten men med tiden ökande risk för sekundär malignitet (omkring 0,5 % efter 10 år) och andra senbiverkningar [179]. Denna risk 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, nära sfinktern): 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, särskilt öppen kirurgi. Mycket kraftig bukfetma kan dock medföra anestesiologiska problem vid laparoskopi.

Behandling av män med lokalt avancerad prostatacancer och betydande residualurin:

Inte sällan diagnostiseras en lokalt avancerad prostatacancer hos män med betydande residualurin, eller hos män som drabbats av urinstämma och försetts med en kvarkateter (KAD). I frånvaro av metastaser är kurativt syftande behandling ofta aktuell, men evidensen för lämpligaste handläggning är då svag. Förstahandsval för cancerbehandlingen som sådan är en kombination av hormonbehandling och strålbehandling, men samtidig residualurin och urinvägsobstruktion kräver särskilda överväganden. KAD i urinröret under strålbehandling kan nämligen förvärra den akuta strålreaktionen i urinrör och blåsa.

Vårdprogramsgruppen föreslår följande handläggning, baserad på existerande kunskap och klinisk erfarenhet (⊕⊕, om inget annat anges):

- *Diskussion på MDK* för planering av behandlingen.
- *Urodynamisk utredning* kan vara av värde vid misstanke på underaktiv blåsa eller annan neurogen blåsrubbning, t ex för diabetiker.

remissversion

- *Behandling med GnRH-analog,* minskar oftast tumörstorleken tillräckligt för att patienten ska bli kateterfri och därefter kunna få kurativt syftande strålbehandling. De flesta patienter blir kateterfria efter 2-3 månaders behandling med GnRH-analog [180, 181] (refs), och kan därefter påbörja strålbehandling. Prostatavolymen har då vanligen minskat med 20-40 % [182]. Tumören och prostatavolymen kan fortsätta att minska i storlek även efter mer än tre månaders behandling, upp till omkring sex månader, men reduktion av prostatavolymen är då mindre uttalad [180, 181]. Behandlingen med GnRH-analog bör i denna situation kombineras med bikalutamid, eftersom studierna av effekten av neoadjuvant hormonbehandling inför strålbehandling har gjorts med denna kombination och subgruppsanalyser talar för att effekten är sämre med enbart GnRH-agonist (Se avsnittet om neoadjuvant behandling).
- *TURP.* Om patienten inte blir kateterfri efter några månaders total androgen blockad, kan en TURP utföras. TURP bör i dessa fall inte vara radikal, utan bara avlägsna obstruktionen, om möjligt med bevarande av blåshalsen (⊕). Strålbehandling kan påbörjas 1-2 månader senare. Strålbehandling efter TURP är förenat med en måttligt ökad risk för biverkningar från urinvägarna [183-185], medan TURP efter strålbehandling ger en betydande risk för urinläckage och bör därför undvikas [186]. Om det är angeläget att påbörja strålbehandlingen tidigt (Gleasonsumma 9-10), kan TURP planeras snarast möjligt efter insatt total androgen blockad och strålbehandlingen ges 1-2 månader senare.
- *Suprapubisk kateter:* Patienter med urinretention som inte blir kateterfria efter hormonbehandling eller TURP (eller inte är lämpliga för TURP) bör få en suprapubisk kateter inför strålbehandlingen (⊕). Strålbehandlingen ger oftast tillräcklig reduktion av tumörvolymen för att suprapubiska katetern ska kunna avvecklas avvecklas efter några månader, men patienten bör förberedas på att katetern kan bli permanent [187]
- *Ren intermittent katetrisering (RIK)* är ett alternativ till suprapubisk kateter. RIK kan dock upplevas som obehaglig eller smärtsam under och strax efter strålbehandling ⊕).
- *Strålbehandling* kan temporärt öka infravesikal obstruktion. Patienter med aktuell residualurin eller tidigare kateterbehov bör därför förberedas på att de kan behöva en suprapubisk kateter under och en kort tid efter strålbehandlingen (⊕).
- *Radikal prostatektomi:* Om lokalstatus (palpation, TRUL och MR) talar för att tumören är kirurgiskt resektabel, kan radikal prostatektomi övervägas. Patienten måste informeras om att sannolikheten är stor för att han då behöver kompletterande behandling efter operationen.
- Om kurativt syftande behandling på grund av ålder eller samsjuklighet inte är uppenbart motiverad, kan man inleda med hormonbehandling i 2-6 månader och därefter ta ställning till valet mellan strålbehandling med kurativ intention, strålbehandling för lokal kontroll eller fortsatt hormonbehandling enbart.

Metoder

Aktiv monitorering

Rekommendationer: Var god se överväganden i nedanstående text.

Aktiv monitorering vid lågriskcancer: Aktiv monitoreringbör rekommenderas i de flesta fall. Med modern selektion och monitorering är risken för män med lågriskcancer att drabbas av metastaserad sjukdom under 1 % på 10 års sikt [188, 189]. Även män med mellanrisk prostatacancer kan vara aktuella för aktiv monitorering, men kunskaperna om aktiv monitorering för denna patientgrupp är begränsad [190].

Aktiv monitorering vid mellanriskcancer: Evidensläget är klart sämre än för lågriskcancer, inte minst vad gäller indikation för behandling. Patienterna bör därför erbjudas inklusion i SPCG-17. Aktiv monitorering är främst aktuellt vid ett mycket litet inslag av Gleasonmönster 4 utan kribriforma mönster och inslag av intraduktal cancer, samt för män med så kort förväntad kvarvarande livstid att kurativt syftande behandling endast skulle vara aktuell vid påtaglig progress. Cancer med kribriforma mönster eller inslag av intraduktal cancer har hög benägenhet att metastasera [191, 192].

Information till patienten. Vid diagnosbesked för lågrisk prostatacancer bör patienten få veta att det som har påvisats i biopsierna inte är farligt. Vid cancer mycket låg risk bör operation och strålbehandling i normalfallet inte ens diskuteras som alternativ till aktiv monitorering. Däremot bör risken för en icke detekterad, mer allvarlig cancer värderas och diskuteras. Patienten ska få information om vad aktiv monitorering och kurativt syftande behandling innebär.

Utredning före aktiv monitorering (⊕⊕ om inget annat anges): Kompletterande utredning bör genomföras 2-6 månader efter att diagnosen har ställts. Ju längre förväntad kvarvarande livstid patienten har, desto viktigare är det att man försäkrar sig om att patienten inte har en icke detekterad, allvarlig prostatacancer. Utredningen bör baseras på MRT, följd av riktade och eventuellt även systematiska biopsier (⊕⊕⊕) [193]:

- Efter primär diagnostik med systematiska dorsala biopsier utan föregående MRT: MRT bör utföras och riktade biopsier tas mot tumörmisstänkta områden (PI-RADS 4-5, eventuellt även mot PI-RADS 3); vid mycket hög PSA-densitet bör även ventrala biopsier tas (Figur 5.). Om MRT på grund av kontraindikationer inte kan utföras, bör ventrala biopsier tas om PSA-densiteten är över 0,15 µg/l/cm^3 (⊕⊕⊕)[194].
- Efter primär diagnostik med MRT och riktade biopsier, utan systematiska biopsier: Områden med PI-RADS 4-5 bör ombiopseras (inte nödvändigt vid mycket liten PI-RADS 4, ⊕). Vid PSA-densitet över 0,15 µg/l/cm^3 bör även dorsala systematiska biopsier tas. Vid mycket hög PSA-densitet bör både dorsala och ventrala biopsier tas (Figur 5.) (⊕).

Remissversion

- Efter primär diagnostik med MRT och riktade plus systematiska dorsala biopsier: Områden med PI-RADS 4-5 bör ombiopseras (inte nödvändigt vid mycket liten PI-RADS 4, ⊕). Vid mycket hög PSA-densitet bör även ventrala biopsier tas (Figur 5.) (⊕).
- Omgranskning av PAD kan övervägas, särskilt vid utbredd cancer.

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

- Perineural infiltration av cancern (ökar risken för återfall efter radikal prostatektomi) [195]
- PSA-densitet > 0,2 µg/l/cm^3 [75, 80].
- Kvot f/tPSA < 0,1 i frånvaro av infektionsanamnes och inflammation [196].
- Ventral cancer vid kontraindikation för MRT (svår att följa med biopsier).
- Känd mutation i BRCA2 talar starkt emot aktiv monitorering, eftersom cancern är genetiskt instabil och tidigt utvecklar metastatisk potential [49, 65].

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. Risken för metastaserad sjukdom är kraftigt ökad patienten inte följs upp enligt fastlagda riktlinjer [197]. Vi rekommenderar PSA-prov var 4:e månad första året, därefter halvårsvis, och palpation minst årligen. Ställningstagande till systematisk ombiopsi med minst 10 kolvar bör göras med 2-3 års intervall, så länge kurativt syftande behandling skulle kunna vara aktuell. Ökning av PSA-värdet under en 2-årsperiod med > 2 µg/l (> 1 µg/l med 5-alfareduktashämmare) bör i första hand föranleda MRT, följd av riktade och/eller systematiska biopsier. Om MRT anger PI-RADS 1-2, PSA-densiteten är < 0,15 µg/l/cm^3 och PSA-värdet ökat < 1 µg/l under de senaste 2 åren (< 0,5 µg/l vid behandling med 5-alfareduktashämmare), är det rimligt att avstå från ombiopsi [80, 198-201]. Tillväxt av en biopsiverifierad cancertumör med MRT bör i de flesta fall leda till riktade biopsier, men i vissa fall till behandling (se nedan). Kunskaperna aktiv monitorering med MRT är bristfällig [200]. Uppföljning med enbart MRT och riktade biopsier bör därför endast utföras inom ramen för forskningsprojekt (SPCG-17).

5-alfareduktashämmare (⊕⊕⊕): Progress av lågriskcancer bromsas av dutasterid [19], sannolikt även av finasterid. Båda preparaten ökar sensitiviteten för PSA-testning att upptäcka cancer med Gleasonsumma 7–9 [18, 202]. Vid samtidig benign prostataförstoring bör man därför överväga behandling med 5-alfareduktashämmare.

Indikationer för kurativt syftande behandling (⊕⊕): Ju längre patientens förväntade kvarvarande livstid är, desto lägre bör 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 fynd av Gleasongrad 4 hos patienter med omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid. För

Remissversion

patienter med förväntad livstid över 10 år rekommenderas kurativt syftande behandling vid:

- Biopsifynd:
  - Fynd av Gleasongrad 5.
  - Mer än några få millimeter Gleasongrad 4.
  - Fynd av perineural infiltration av cancern [195]
  - För övrigt friska män under 60 års ålder: mycket utbredd Gleasongrad 3, eftersom sannolikheten är stor för icke-detekterad Gleasongrad 4 [164].
- PSA-utveckling:
  - Ökning av PSA-värdet under en 2-årsperiod med > 2 µg/l (> 1 µg/l med 5-alfareduktashämmare) [203] bör föranleda behandling för män vars tidigare biopsifynd legat på gränsen till en behandlingsrekommendation. För övriga män bör sådan PSA-ökning föranleda MRT, följd av riktade och/eller systematiska dorsala och ventrala biopsier.
  - Ett enstaka ökat PSA-värde bör *inte* föranleda behandling, utan följas upp med ett nytt PSA-prov inom någon månad.
- Progress enligt MRT: Kunskaperna om betydelsen av förändringar över tid för lesioner på MRT är bristfällig [200]. Tillväxt av en biopsiverifierad cancertumör med MRT bör i första hand leda till riktade biopsier, men om även andra faktorer talar för behandling (t ex ökande PSA-värden), är det rimligt att rekommendera behandling även utan biopsi.
- 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.

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

Exspektans

> **Rekommendationer:** Var god se överväganden i nedanstående text.

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 hinna 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 män med förväntad överlevnad >10 år bör istället aktiv monitorering övervägas.

För något årtionde sedan innebar exspektans ofta att man avvaktade med behandling tills cancern orsakade symtom (”symtomstyrd behandling”), men numera finns det god

Remissversion

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 [204-206]. Det finns även evidens för att lokal strålbehandling förlänger livet för män med lokalt avancerad och spridd sjukdom [172, 207-209]. En svensk observationsstudie har visat att dödligheten i prostatacancer är betydande så sent som 15-20 år efter påbörjad exspektans [210]. 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 (ofta förenad med högre Gleasonsumma) och då åtminstone överväga att påbörja hormonell behandling, eventuellt i kombination med lokal strålbehandling.

Uppföljning (⊕⊕): Ansvarig för uppföljningen bör vara en urolog, men kontrollerna kan i många fall utföras av en sjuksköterska vid en urologisk 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. Uppföljningen bör individualiseras och planeras i samråd med patienten.

Vi rekommenderar PSA-prov halvårsvis och palpation årligen för patienter med en palpabel tumör och förväntad kvarvarande livstid mer än 5 år. Symtomfria patienter med en icke palpabel lågriskcancer och stabilt PSA-värde, liksom patienter med kortare förväntad kvarvarande livstid än 5 år, behöver inte palperas. Även dessa män bör erbjudas telefonkontakt med en läkare eller en sjuksköterska med högst 12 månaders intervall.

Män med en icke palpabel lågriskcancer som följts utan progress under 10 år har sannolikt inte högre risk att i framntiden drabbas av en allvarlig prostatacancer än män med ett motsvarande högt PSA-värde utan påvisad cancer. Dessa män kan därför följas upp i primärvården med enbart årliga PSA-prov, under förutsättning att kurativt syftande behandling inte bedöms kunna bli aktuell vid progress och att en specifik gräns anges för PSA, över vilken patienten bör återremitteras till urolog.

Radikal prostatektomi

Rekommendationer

- *Trombosprofylax* (⊕⊕⊕): Vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer är risken för tromboembolism så liten att trombosprofylax inte rekommenderas [211]. 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 [211].
- *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.

Remissversion

- *Iliakal lymfkörtelutrymning* upp till uretärkorsningen kan övervägas vid cancer med hög och mycket hög risk.

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 [212, 213]. 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 [213-217].

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 [218]; 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 och för återinläggning inom 90 dagar (från 7 till 14 % i LAPPRO-studien) [219, 220]. Fynd av multipla lymfkörtelmetastaser kan påverka handläggningen vid recidiv, men ingreppet har sannolikt inget terapeutiskt värde [221].

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 [218, 222]. 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,

Remissversion

svensk multicenterstudie hade något färre män erektil dysfunktion ett år efter en robotassisterad operation (70 %) än efter en öppen operation (75 %) [217].

Primär extern strålbehandling

Rekommendationer

- Vid mellanriskcancer rekommenderas ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy/7 fraktioner eller hypofraktionerad behandling med 60 Gy/20 fraktioner (⊕⊕⊕).
- Vid hög och mycket hög risk rekommenderas, om enbart extern strålbehandling bedöms vara lämpligare än kombinerad extern behandling och brakyterapi, 78 Gy/39 fraktioner tillsammans med 2–3 års neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling (⊕⊕⊕).
- Vid T3b bör sädesblåsorna inkluderas i strålvolymen (⊕⊕).
- Vid T4 rekommenderas 78 Gy/39 om en helhetsbedömning inte talar för en lägre dos.
- Strålbehandling av iliakala lymfkörtelstationer bör ske inom ramen för klinisk forskning.
- Dosplanering bör baseras på DT eller MRT efter att metallmarkörer implanterats med antibiotikaprofylax (⊕⊕).
- MRT bör användas för definition av strålvolymen.

Fyra randomiserade studier har visat att strålbehandling mot primärtumören som tillägg till hormonbehandling minskar dödligheten vid högriskcancer (huvudsakligen T3, en mindre andel T2 och T4) [172, 207, 208, 223]. Stråldosen som gavs i dessa studier är något lägre än dagens standard. Patienter med T4-tumörer utgjorde en mindre grupp i dessa studier, men resultaten för dem har inte redovisats separat. Eftersom andra studier visat att strålbehandling mot primärtumören förlänger överlevnaden vid fjärrmetastaserad sjukdom, oavsett T-stadium [224, 225], förlänger strålbehandling mot primärtumören sannolikt överlevnaden även för män med T4 N0/N1.

Måttlig hypofraktionering med 2,5–3,4 Gy/fraktioner (en dos varje vardag i 4-5 veckor) har i flera randomiserade studier visats ha lika god effekt och ge samma grad av biverkningar som standardbehandlingen 78 Gy/39 fraktioner för män med mellanriskcancer (en liten andel av männen i studierna hade högriskcancer) [226-230].

Ultrahypofraktionering med 42,7Gy/7 fraktioner (en dos varannan vardag under 15–17 dagar) gav i en stor, randomiserad, skandinavisk studie samma effekt och biverkningar efter 5 år för män med mellanriskcancer (en liten andel hade högriskcancer) som 78 Gy/39 fraktioner [231]. Neoadjuvant eller adjuvant hormonbehandling gavs inte i studien.

Remissversion

Tidiga biverkningar: Under den senare delen av behandlingen och de följande månaderna får många patienter övergående irritativa urinvägsbesvär och lindriga till måttliga besvär från ändtarm och analkanal, som ökad gasbildning, lösare avföring, slembildning eller blödning. Symtomen brukar vara som mest intensiva i slutet av strålbehandlingen och de första veckorna därefter. Strålbehandling kan tillfälligt öka infravesikal obstruktion. Patienter med residualurin eller tidigare kateterbehov bör därför förberedas på att de kan behöva en suprapubisk kateter under och en kort tid efter strålbehandlingen (⊕).

Sena biverkningar definieras som besvär som uppstår mer än 6 månader efter avslutad strålbehandling. Samma typ av ändtarmsbesvär som kan uppkomma i det tidiga skedet, men även avföringsinkontinens och smärta, kan uppkomma lång tid efter behandlingen. Sena biverkningar från urinvägarna kan yttra sig som trängningsbesvär, minskad blåsvolym och hematuri. Långtidsuppföljning från flera stora studier med strålbehandling i de doser som rekommenderas i vårdprogrammet [226, 227, 232, 233] visar att andelen patienter som drabbas av biverkningar är mindre än förr [234, 235], men jämförelserna försvåras av att de rapporterats med olika graderingssystem.

Extern strålbehandling med modern teknik ger sena, måttliga ändtarmsbesvär hos 10–20 % av patienterna, medan svåra ändtarmsbesvär drabbar 1–10 % [226, 227, 231]. Besvären kan minska över tid; punktprevalensen efter 5 år är 1–2 %. Sena ändtarmsbiverkningar kan minskas eller elimineras genom att gel eller annan substans injiceras mellan prostata och rektum (”rectal spacing”) [236].

Måttliga eller svåra urinvägsbiverkningar är ungefär lika vanliga som ändtarmsbesvär.

Patienter som behandlas med perorala antikoagulantia har en ökad risk för blödning efter strålbehandlingen, men transfusionskrävande blödning är sällsynt [237, 238]. Strålbehandling av iliakala lymfkörtlar ger ofta övergående lös avföring [239].

Successivt tilltagande erektionssvikt har rapporterats hos 20–80 % av patienterna efter strålbehandling [232, 240-242]. 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.

Inför en kurativt syftande strålbehandling definieras anatomiska strukturer i närheten som riskerar att skadas av behandlingen. Vid prostatabestrålning rör det sig i första hand om ändtarmen och de nedre urinvägarna enligt ovan. STandardisering av Riskorgan inom STrålbehandliNG (STRÅNG) är ett nationellt initiativ som skapar konsensusdefinitioner av riskorgan vid strålbehandling. Läs mer här.

Brakyterapi: allmänna principer

Brakyterapi innebär att strålkällan placeras mycket nära eller i tumören, i detta fall i prostatakörteln. Tekniken ger en hög stråldos till prostata medan dosen till omgivande vävnader, rektum och blåsa, kan hållas låg. Den högre biologiska stråldosen till

Remissversion

prostata och urinrör ger en liten ökning av risken för biverkningar från urinröret, jämfört med enbart extern strålbehandling till samma dos. Risken för rektala biverkningar blir däremot lägre [243].

Två tekniker med olika fysikaliska egenskaper används, högdosrat (HDR) och lågdosrat (LDR).

Vid HDR 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 LDR är väsentligen densamma: 50–90 korn av isotopen jod-125 placeras permanent i prostatakörteln.

Förutsättningar för att ge prostatabrakyterapi är generellt:

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

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.

Remissversion

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. Enligt flera observationsstudier är effekten jämförbar med extern strålbehandling och radikal prostatektomi för män med lågrisk eller mellanrisk prostatacancer med måttligt inslag av Gleasonmönster 4 [244-246].

Biverkningar: Patienterna kan återgå till sin normala livsföring några dagar efter implantationen. De flesta patienterna får tömningsbesvär och täta urinträngningar under några månader till 1 år efter behandlingen, med maximum efter 1–2 månader [246]. Patienter med urineringsbesvär eller infravesikalt avflödeshinder före behandlingen har hög risk att drabbas av svåra sådana biverkningar.

Urinretention drabbar en liten andel av patienterna. De bör behandlas med RIK eller kvarkateter (helst suprapubisk). Retentionen hävs vanligen spontant efter några månader. TURP bör inte utföras inom 6 månader och helst inte inom 12 månader efter implantationen. Övriga tidiga och lokala biverkningar är sällsynta.

Risken för bestående biverkningar är sannolikt något mindre än efter extern strålbehandling och radikal prostatektomi, med undantag för tätare urinträngningar [246, 247]. 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 flera år efter behandlingen (”IPSS flare”).

Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling

Rekommendation

- Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling kan vara lämpligt i vissa speciella situationer då ingen av standardmetoderna för kurativt syftande behandling är lämplig, till exempel vid bäckenreservoar efter kolektomi, eller när kirurgi av något skäl inte är lämpligt vid inflammatorisk tarmsjukdom eller njurtransplantat (⊕).
- I övriga situationer bör HDR brakyterapi enbart ges inom ramen för forskningsprojekt.

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 [248-254]. Randomiserade studier av utfall jämfört mot andra strålbehandlingstekniker saknas dock och uppföljningstiderna är kortare än i

Remissversion

motsvarande studier för LDR. En japansk retrospektiv långtidsuppföljning med 524 patienter och nästan 6 års uppföljning i median visar lovande resultat [255]. 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 [256]. Behandlingen bör förutom i särskilda situationer endast erbjudas inom ramen för vetenskaplig studie. Ett nationellt protokoll är under utarbetande.

Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Rekommendationer

- Högdosrat brakyterapi (HDR) i kombination med extern strålbehandling bedöms ge åtminstone lika god effekt som 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. En retrospektiv studie talar för att 15 Gy HDR brakyterapi givet som en fraktion ger likvärdig effekt efter 5 års uppföljning vid mellanriskcancer [257]. 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).

En randomiserad studie av Hoskin [243] 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. En svensk registerstudie visade lägre risk för död i prostatacancer efter kombinationsbehandling med HDR jämfört med enbart extern behandling [258]. Skillnaden var mer uttalad vid högriskcancer och vid lågt differentierad cancer. Flera observationsstudier med långtidsuppföljning talar för att effekten av kombinationsbehandling med HDR är åtminstone lika god som av extern strålbehanmdling, inte minst vid högriskcancer [259-264].

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 [232, 265, 266]. 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.

Remissversion

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.

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 [267]. Den första behandlingsenheten för protonstrålning i Norden, Skandionkliniken i Uppsala, öppnade 2015. I dagsläget behandlas inte prostatacancer på Skandionkliniken.

Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer

En registerstudie talar emot överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning i frånvaro av kliniskt påvisad metastasering [268]. Strålbehandling av de iliakala lymfkörtelstationerna bör därför endast ges i kontrollerade studier.

Fokal behandling

> **Rekommendationer**
>
> 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.

Fokal behandling med följande tekniker har rapporterats:

- *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

Remissversion

låg- eller mellanriskcancer. Resultatet efter HIFU för högriskcancer var betydligt sämre [269]. En observationsstudie med fokal HIFU inleddes 2020 på Akademiska sjukhuset, Uppsala. Behandligen ges till män med en unilateral, lokaliserad prostatacancer (T1c-T2a, 1-2 synliga MR-lesioner) med Gleasonsumma 7 (3+3 och 4+4 i utvalda fall) och PSA < 20 µg/l. Lesionen får inte vara belägen > 4 cm från rektalväggen (för att tillräckligt hög temperatur i tumören ska kunna uppnås) eller i apex nära sfinktern (för att undvika urininkontinens). Behandlingen vägleds av bildfusionsteknik och ges med 6-7 mm säkerhetsmarginal utanför den på MR synliga lesionen.

- *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 [270].

- *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 [270].

- *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 [271, 272].

- *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 [273].

- *Radiofrekvensablation (RFA)* genererar värme med växelström. Elektroder placeras transperinealt i tumören. Långtidsresultat saknas [270].

- *Brakyterapi,* såväl lågdosrat som högdosrat, kan ges fokalt. Långtidsresultat saknas [274].

Remissversion

Neoadjuvant och adjuvant behandling

Neoadjuvant hormonbehandling inför kirurgi

Rekommendationer

- Neoadjuvant hormonbehandling bör inte ges inför radikal prostatektomi.

Flera randomiserade studier har utvärderat effekten av hormonell behandling inför radikal prostatektomi [275]. 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.

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 [276]. Adjuvant behandling med bikalutamid efter radikal prostatektomi ledde emellertid inte till förlängd överlevnad, vare sig vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom [277]. 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

Utredning och behandling av misstänkt lokalt återfall efter kurativt syftande behandling. [278, 279].

Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi

Rekommendationer

- Adjuvant strålbehandling 64–70 Gy/32–35 fraktioner bör övervägas vid utbredd cancerväxt i resektionsränderna (mer än omkring 10 mm totalt) i frånvaro av påvisad lymfkörtelmetastasering (⊕⊕), särskilt vid cancer med Gleasonmönster 5 i resektionsränderna [280-283] (⊕). I övriga fall bör patienten rekommenderas

Remissversion

observavtion opch ställningstagande till strålbehanding vid ett eventuellt återfall (⊕⊕⊕).

- 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 [284, 285] 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. Tekniken är densamma.

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 [286-288]. 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 [289]. 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 [290]. 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 [287, 288, 291]. Även för dessa minskade postoperativ strålbehandling risken för återfall, men man kan ur studierna inte utläsa hur höga PSA-värden de hade.

En meta-analys av tre randomiserade studier visade ingen fördel för adjuvant jämfört med strålbehandling först vid stigande PSA för patienter med riskfaktorer för återfall (huvudsakligen pT3 och/eller cancer i resektionsranden); däremot behandlades många i onödan i den grupp som fick adjuvant strålbehanding [292].

De randomiserade studierna inkluderade inte patienter med påvisad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar för att patienter med 3–4 eller fler

Remissversion

lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom [293-295] som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser [296-298] (⊕). 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 [239].

Neoadjuvant hormonbehandling inför 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 åtminstone delvis är hormon-oberoende och fördröjning av strålbehandlingen därmed skulle kunna försämra behandlingsresultatet (⊕).
- Effekten av GnRH-analogen bör kontrolleras med blodprov för testosteron och PSA innan strålbehandlingen påbörjas (⊕⊕).

Neoadjuvant kombinerad androgen blockad har i flera randomiserade studier visats förlänga cancerspecifik, metastasfri och sjukdomsfri överlevnad för män med mellan- eller högriskcancer [208, 275, 299-303]. I samtliga studier utom en [302] användes dock extern strålbehandling i doser som i dag betraktas som inadekvata (≤ 70 Gy mot prostatakörteln). Det har därför ifrågasatts om neoadjuvant hormonbehandling har gynnsam effekt i samband med strålbehandling med de högre doser som ges i dag [304]. Man får också väga in biverkningarna av neoadjuvant kastrationsbehandling, bland annat sexuell dysfunktion och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom [305, 306]. Vidare hade en betydande andel av den cancer som i dag klassificeras som mellanriskcancer klassificerats som lågriskcancer då de randomiserade studierna genomfördes (beroende på förändrade kriterier för Gleasongradering år 2005); många av de patienter som numera diagnostiseras med mellanriskcancer har alltså en cancer som inte hade uppfyllt inklusionskriterierna i de studier som har visat förlängd överlevnad av neoadjuvant hormonbehandling. En sekundär analys av en randomiserad studie och två observationsstudier talar för att neoadjuvant hormonbehandling inte bör användas strålbehandling vid liten till måttlig tumörbörda av Gleasonmönster 4 [307-309].

Den neoadjuvanta hormonbehandingen bör ges i form av GnRH-analog tillsammans med bikalutamid, eftersom det är denna kombination som har använts i de

Remissversion

randomiserade studierna [208, 275, 299-303]. Utfallet var sämre för de patienter som inte fick bikalutamid under hela den neoadjuvanta behandlingen [310, 311]. Om adjuvant bikalutamid planeras, kan för enkelhetens skull dosen 150 mg ges från ”flare-profylaxen”, en vecka före injektionen med GnRH-agonist, fram till och under den adjuvanta behandlingen. Bröstbestrålning behövs endast inför singelbehandling med bikalutamid, det vill säga inte vid neoadjuvant behandling tillsammans med GnRH-agonist.

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 [277, 291, 312-314]. Vid adjuvant behandling rekommenderas i första hand bikalutamid på grund av att det ger mindre biverkningar än GnRH-analoger.

Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika

Rekommendationer

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

Den nordiska randomiserade studien SPCG-12 påvisade ingen effekt av adjuvant docetaxel för män med hög risk för metastatiskt återfall efter radikal prostatektomi [315].

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 [316, 317]. 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

Remissversion

biokemiskt återfall hos patienter som fick tillägg av adjuvant docetaxel och estramustin [318]. 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) [319].

En randomiserad studie har rapporterat att neoadjuvant docetaxel (6 cykler med 75 mg/m^3) i kombination med GnRH-agonist inför radikal prostatektomi minskade risken för de sekundära effektmåtten metastasering och död hos män med hög risk för återfall [320]. Eftersom så många som en fjärdedel av patienterna fick allvarliga biverkningar, bedömde forskarna bakom studien att behandlingen inte bör användas för rutinbruk; vårdprogramsgruppen delar denna uppfattning.

Annan neoadjuvant och adjuvant behandling

Rekommendationer

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

Primär hormonell behandling vid M0

Rekommendationer

- Låg- och mellanriskcancer ska inte föranleda hormonbehandling (⊕⊕⊕⊕).
- Högriskcancer: I första hand bikalutamid, i andra hand GnRH-analog (⊕⊕⊕⊕). Män med symtom av cancern 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.
- Rekommendationer för behandling med enbart bikalutamid:
  - Symtom som skulle kunna bero på cancern bör medföra prostatapalpation och blodprover, samt och/eller DT buk-torax och/eller skelettskintigrafi snarast möjligt (⊕⊕).
  - Vid klinisk progress (symtom som bedöms bero på cancern, palpatorisk progress av primärtumör eller radiologisk progress):
    - Byte till GnRH-agonist (bikalutamid ges parallellt 3 veckor) (⊕⊕).
    - DT buk-torax och skelettskintigrafi (⊕⊕).

Remissversion

- Utvärdering av behandlingseffekt efter 1-3 månader: Blodprover och klinisk bedömning (⊕⊕).

- Vid stigande PSA utan symtom eller radiologisk progress:
  - Så länge PSA är < 2 µg/l: Fortsatt behandling med bikalutamid (⊕).
  - Vid långsam ökning av PSA > 2 µg/l (dubbleringstid > 10 månader): DT buk-torax och skelettskintigrafi bör utföras då PSA ökat med 5-10 µg/l över det lägsta värdet (⊕). Alternativt byts till GnRH-agonist (bikalutamid ges parallellt 3 veckor) (⊕). Vid fortsatt behandling med bikalutamid hos patienter med PSA över 5-10 µg/l bör bilddiagnostiken upprepas när PSA ökat ytterligare 5-10 µg/l (⊕).
  - Vid snabb ökning av PSA > 2 µg/l (dubbleringstid < 6 månader): Byte till GnRH-agonist (bikalutamid ges parallellt 3 veckor). Överväg DT buk-torax och skelettskintigrafi (⊕⊕).
  - Vid medelsnabb ökning av PSA (dubbleringstid 6-10 månader): Individuell värdering för val mellan ovanstående (⊕).
  - Efter byte till GnRH-agonist bör behandlingseffekten utvärderas efter 2-3 månader med blodprover och, vid behov, klinisk bedömning (⊕⊕)

Rekommendationerna baseras i huvudsak på tre stora randomiserade multicenterstudier: EPC [277, 321], EORTC [204] och MRC [205].

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 [277]. 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 [321]. I EORTC-studien gav tidig behandling förlängd överlevnad för patienter med en dubbleringstid för PSA < 1 år eller PSA > 50 µg/l [204]. MRC-studien visade liknande resultat [205].

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.

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 [322]. Vid fjärrmetastasering är medianöverlevnaden endast 6 veckor kortare vid behandling med bikalutamid än vid kastrationsbehandling [323]. 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 [322].

Biverkningar: De flesta patienter utvecklar gynekomasti och bröstömhet. Alla patienter bör därför rekommenderas förebyggande bröstbestrålning (12–16 Gy x 1) (⊕⊕⊕) [324, 325]. 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 [326, 327]. 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.

Omvårdnad och rehabilitering inför kurativt syftande behandling

Biverkningar

Rekommendationer

- Enheter som utför kurativt syftande behandling bör ha strukturerade rehabiliteringsprogram för biverkningar från urinvägar, tarm och sexualfunktion (klinisk praxis). Se även kapitel 0 Omvårdnad och rehabilitering.

Risker för olika biverkningar beskrivs i patientinformationen om tidigt upptäckt prostatacancer (bilaga) och handläggningen av dem i kapitel 0 Omvårdnad, 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

Remissversion

sjuksköterskekontakter. Män som har behov av ytterligare professionell hjälp bör få möjlighet till samtal med en sexologiskt utbildad person.

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 [328].

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.

Remissversion

KAPITEL 11

Utredning och behandling av misstänkt lokalt återfall efter kurativt syftande behandling

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 (⊕).
- Strålbehandling med kurativ intention bör övervägas snarast möjligt efter att stigande PSA har konstaterats hos män med ≥ 10 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕).
- PSMA-PET-DT kan övervägas vid hög risk för spridd sjukdom, om strålbehandling skulle bli aktuell i frånvaro av metastasmisstänkta fynd (⊕⊕). Följande bör övervägas inför ställningstagande till PSMA-PET-DT:
  - Strålbehandling bör erbjudas i frånvaro av metastasmisstänkta fynd på PSMA-PET-DT, det vill säga även vid frånvaro av upptag i prostatabädden, eftersom undersökningen inte kan utesluta ett lokalrecidiv (⊕⊕).
  - Riskfaktorer för spridd sjukdom är (ju fler, desto större sannolikhet): PSA som inte går under 0,1 µg/l efter operationen trots ingen eller minimal cancer i resektionsranden, snabb ökning av PSA-värdet (dubbleringstid < 6 månader), PSA-värde > 1 µg/l, inväxt i sädesblåsor (pT3b) och betydande inslag av Gleasonmönster 5 (⊕⊕⊕).
- Andra modaliteter för bilddiagnostik än PSMA-PET-DT bör inte användas vid biokemiskt återfall efter radikal prostatektomi, när PSA-värdet är så lågt att strålbehandling kan bli aktuell (⊕⊕).
- 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, dubbleringstid > 6 månader) eller behandling med bikalutamid (⊕⊕). Se texten nedan för valet mellan dessa alternativ.
- För biokemiskt återfall efter postoperativ strålbehandling rekommenderas behandling med bikalutamid (⊕⊕).
- För överväganden kring progress under behandling med bikalutamid för ett biokemiskt återfall utan kända metastaser, se rekommendationerna i avsnitt 0 Primär hormonell behandling vid M0.

Remiss

Bakgrund och utredning

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 [329, 330].

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 [331-333]. 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.

Chansen till bot minskar med stigande PSA-värden [334-336]. Handläggningen bör därför planeras snarast möjligt när ett återfall har konstaterats. Sannolikheten för komplett remission efter strålbehandling kan uppskattas med hjälp av nomogram (www.nomograms.org).

Vid de PSA-nivåer som är aktuella när man tar ställning till en kompletterande strålbehandling tillför DT, MR och skelettskint sällan relevant information. Den nya undersökningsmetoden PSMA-PET-DT finns nu vid samtliga svenska universitetssjukhus. Undersökningen har hög sensitivitet och specificitet för att detektera kvarvarande cancer vid biokemiskt återfall efter kirurgi eller strålbehanding. Två meta-analyser visar att PSMA-PET-DT kan ofta kan lokalisera återfallet vid låga PSA-värden [151, 337, 338].

- PSA< 0,2–0,5 µg/l: 33-34 %
- PSA 0,2–0,5 µg/l: 46-50 %
- PSA 0,5–0,9 µg/l: 57-63 %
- PSA 1–2 µg/l: 68-82 %

En annan meta-analys, som omfattade senare studier med känsligare PET-kameror, redovisade fynd som vid spridning hos en tredjedel av patienterna vid PSA-värden < 0,2 µg/l (Luiting et al BJUI 2020), men denna höga andel kan bero på selektion av patienterna. En meta-analys av studier med enbart histopatologisk verifikation visade en sensitivitet på 63 % vid PSA-värden < 2 µg/l och ett positivt prediktivt värde för PSMA-upptag i en misstänkt metastas på 99 % [339].

Fynd på PSMA-PET-DT påverkar tämligen ofta behandlingsvalet, men det saknas ännu evidens för vilken nytta en eventuell eventuell ändring av behandlingen, baserad på fynd vid PSMA-PET-DT, har för patienterna. saknas ännu evidens för patientnyttan av den ändrade behandlingen. Patienter med otvetydig metastasering på PSMA-PET-DT, som utan denna undersökning skulle ha genomgått lokal strålbehandling men efter undersökningen istället får systemisk behandling, har dock sannolikt stor nytta av att inte få den lokala strålbehandlingen.

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 Carlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Solna (stefan.carlsson@ki.se).

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 [333]. Beroende på hur dessa prognostiska faktorer fördelar sig varierar chansen för komplett remission efter strålbehandling från 20 till 80 % [334, 335]. Den minskar med ökande PSA-värde [334, 335]. 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 [340].

Kompletterande behandling med bikalutamid 150 mg dagligen under 2 år från start av den postoperativa strålbehandlingen ökar medianöverlevnaden med 8 procentenheter efter 12 år [340]. Gynnsam effekt sågs huvudsakligen för män med PSA > 0,7 µg/l vid start av strålbehandlingen och/eller cancer med Gleasonsumma 8–10 [340]. En annan studie har redovisat att kompletterande behandling med GnRH-analog under 6 månader minskade andelen patienter som utvecklade metastatisk sjukdom inom 10 år, från 31 till 25 %, men det var ingen signifikant förlängd total överlevnad [341]. 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 [342]. Observationsstudier talar dock för att patienter med mer än 3–4 lymfkörtelmetastaser har spridd sjukdom och därför sannolikt ingen effekt av lokal strålbehandling [293-295], medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling kan vara av värde vid 1–2 metastaser [295] (⊕⊕).

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 (⊕).

Remissversion

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 [278, 279, 318, 329, 330, 343, 344] . För patienter med mindre än 10 års förväntad kvarvarande livstid rekommenderas därför i sådana fall exspektans i första hand; ofta kan man avvakta många år innan behandling är motiverad. Vid dubbleringstid för PSA under 6 månader rekommenderas omedelbar hormonell behandling [278, 279, 345]. Vid en långsammare ökning rekommenderas behandling först vid PSA 5–10 µg/l [278, 279]. Vid Gleasonsumma 6 och dubbleringstid över 2 år är det rimligt att avvakta med behandling tills PSA-värdet är ännu högre [278].

Patienter med påvisade fjärrmetastaser eller palpabelt lokalt återfall bör erbjudas hormonell behandling.

När lymfkörtelmetastaser påvisats vid operationen (pN1) ger tidig kastrationsbehandling längre överlevnad än om behandlingen påbörjas först vid skelettmetastasering [276], men det finns inga studier som jämför omedelbar hormonbehandling med initial exspektans följd av hormonbehandling vid måttligt högt PSA-värde eller kort dubbleringstid. Det är därför rimligt att väga in biverkningar och att individualisera tidpunkten för start av hormonbehandlingen enligt ovanstående överväganden.

Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning bör väljas i första hand för hormonbehandling av ett biokemiskt återfall utan påvisade fjärrmetastaser.

Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling

Rekommendationer

- Kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling bör utföras endast inom ramen för ett prospektivt protokoll med formaliserad uppföljning av effekt och biverkningar.
- Vid rimlig sannolikhet för ett isolerat lokalt återfall hos patienter med mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid, är det lämpligt att så snart ett biokemiskt återfall har konstaterats diskutera handläggningen på en multidisciplinär konferens och med en enhet som har erfarenhet av kompletterande lokalbehandling med kryoterapi, kirurgi eller brakyterapi (⊕⊕).
- Om kompletterande lokalbehandling bedöms kunna bli aktuell, bör utredningen inledas med PSMA-PET-DT (⊕⊕). (kommentar: Tidigare annan ordning, (biopsi först, PET/DT sedan) Tidigare ospecifikt PET/DT, nu PSMA-PET/DT). Om metastasering inte påvisas bör MRT prostata och därefter ultraljudsledda prostatabiopsier utföras. Kompletterande lokalbehandling bör endast ges om prostatabiopsier påvisar ett lokalt återfall (⊕⊕).
- Om kompletterande lokalbehandling inte är aktuell rekommenderas initial exspektans vid långsamt stigande PSA-värden upp till 10 µg/l (⊕⊕), medan tidig

Remissversion

hormonell behandling med bikalutamid rekommenderas vid snabbt stigande PSA-värden (dubbleringstid < 6 månader), Gleasonsumma 8–10 och påvisad metastasering (⊕⊕).

- För överväganden kring progress under behandling med bikalutamid för ett biokemiskt återfall utan kända metastaser, se rekommendationerna i avsnitt 0 Primär hormonell behandling vid M0.

Bakgrund

Sambandet mellan stigande PSA-värden och återfall är inte lika entydigt efter strålbehandling som efter radikal prostatektomi. Symtomgivande återfall är vanligen förknippade med stigande PSA-värden, men förekommer även vid mycket låga PSA-värden. 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 [346]. En ”PSA bounce” innebär inte en ökad risk för återfall [347, 348]. Patienterna bör informeras om ”PSA bounce” före behandlingen.

Enligt Phoenixdefinitionen innebär en ökning av PSA-värdet med > 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 % [349, 350], men med de högre stråldoser som ges i dag kan andelen numera vara mindre.

Det saknas jämförande studier mellan olika behandlingar och studier av deras effekt på överlevnad och livskvalitet vid återfall efter strålbehandling [351]. 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 [349]. 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 [351].

I Sverige finns endast 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 vid en svensk enhet.

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 [349, 351, 352]. 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 [349]. Behandlingen ges ibland fokalt (mot halva prostatan) och kan i så fall upprepas.

Remissversion

Kryoterapi används sedan 2008 vid Skånes universitetssjukhus för lokala återfall efter strålbehandling för prostatacancer. Resultaten för de 30 första patienterna har rapporterats [353].

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 % [354]. Även risken för rektalskada är mindre vid dessa enheter, bara några få procent.

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 [355-358].

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 [343, 345]. Patienter med Gleasonsumma ≤ 6 och lång dubbleringstid av PSA har däremot god chans till många års symtomfrihet [359]. För denna patientgrupp är det därför rimligt att avvakta tills PSA-värdet är över 10 µg/l innan en hormonell behandling påbörjas [359], särskilt vid en förhållandevis kort förväntad överlevnad. Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser påvisats.

Remissversion

KAPITEL 12

Primär behandling av prostatacancer med spridning

Oligometastatisk prostatacancer

Rekommendationer

- Handläggningen bör diskuteras på MDK.
- Män med oligometastatisk prostatacancer bör om möjligt erbjudas inklusion i prospektiva studier.
- *Primärt oligometastatisk prostatacancer:*
  - Hormonbehandling bör ges (⊕⊕⊕), med undantag för de patienter med cN1M0 som selekteras för radikal prostatektomi med eller utan lymfkörtelutrymning (t ex män med T2 och urinretention) och därefter har PSA < 0,1 µg/l (⊕⊕).
  - Män med mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid bör erbjudas strålbehandling mot primärtumören (⊕⊕⊕), under förutsättning att de inte har samsjuklighet som kraftigt ökar risken för biverkningar av strålbehandlingen.
  - Kompletterande behandling med docetaxel bör övervägas enligt avsnitt 12.2 (⊕⊕⊕).
  - Om strålbehandling mot primärtumören inte är lämplig (t ex på grund av analfistlar eller urinretention), kan radikal prostatektomi med lymfkörtelutrymning övervägas om spridningen är begränsad till regionala lymfkörtlar (cN1M0) och patienten har minst 5 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕).
- *Oligometastatiskt återfall* bör föranleda hormonbehandling (⊕⊕⊕). Vid enbart regional spridning bör bikalutamid ges (⊕⊕). Vid fjärrspridning bör i första hand kastrationsbehandling ges (⊕⊕⊕), men bikalutamid kan övervägas om det finns flera prognostiskt gynnsamma faktorer (⊕⊕).
- *Oligometastatiskt återfall:* För patienter som inte kan inkluderas i någon prospektiv studie, kan strålbehandling av metastaserna, alternativt iliakal lymfkörtelutrymning, övervägas om det är särskilt angeläget att fördröja start av hormonbehandling (⊕⊕). Kategoriseringen av sjukdomen som oligometastatisk bör i så fall baseras på PSMA-PET-DT.
- *Aktuell studie:* Den svenska randomiserade studien Hypo-M1/SFUO-4 jämför fraktioneringen 57 Gy i 19 fraktioner (en fraktion varje vardag) med 36.6 Gy i 6 fraktioner (en fraktion varannan dag).

Introduktion

Begreppet oligometastatisk sjukdom introducerades 1995 som ett stadium mellan lokaliserad och fjärrspridd cancersjukdom [360]. Det saknas en allmänt vedertagen definition av hur många metastaser som kan omfattas av begreppet ”oligometastatisk”, men oftast avses upp till 3-5 metastaser [361]. En expertpanel gjorde nyligen en

systematisk översikt av området och definierade olika kliniska situationer då oligometastatisk sjukdom kan uppstå [361]. Följande avsnitt handlar om patienter som för första gången får konstaterat metastatisk sjukdom och inte tidigare fått systemisk behandling, antingen i samband med prostatacancerdiagnosen (synkron oligometastatisk sjukdom) eller i ett senare skede (> 6 månader från diagnosen = metakron oligometastatisk sjukdom).

Primär spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0)

Det finns inga resultat från randomiserade studier som specifikt studerat effekten av behandling av regionalt lymfkörtelmetastaserad prostatacancer (cN1M0). Det är dock rimligt att extrapolera resultaten från den meta-analys som visar att strålbehandling av primärtumören som tillägg till hormonbehandling förlänger överlevnaden hos män med ett fåtal skelettmetastaser [209]. En icke-randomiserad jämförelse i STAMPEDE-studien talar för att strålbehandling mot primärtumör och iliakala lymfkörtelstationer som tillägg till hormonbehandling förlänger tiden till återfall med ett par år för män med prostatacancer cN1M0 [344]. Även flera observationsstudier talar för en gynnsam effekt av att behandla primärtumören vid regionalt lymfkörtelmetastaserad prostatacancer, antingen med radikal prostatektomi och iliakal lymfkörtelutrymning [293, 362-364], eller med extern strålbehandling [365, 366], men resultaten kan ha påverkats av selektion.

Oligometastatiskt återfall med lymfkörtelmetastaser (cN1M0)

En betydande andel av patienterna i de randomiserade fas-2-studierna STOMP och ORIOLE hade återfall med enbart regionala lymfkörtelmetastaser (cN1M0) efter radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling (flertalet var opererade). Båda studierna redovisas mer i detalj nedan i avsnittet Oligometastatiskt återfall (M1). Subgruppsanalyser för patienter med cN1M0 i STOMP, såväl enligt ”intention att behandla” som för patienter som behandlades enligt protokoll, visade att behandling av metastaserna med antingen kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling förlängde tiden till start av hormonbehandling med nio månader (riskkvoter 0,46 och 0,40, $p < 0,05$) [367]. Någon motsvarande subgruppsanalys har inte redovisats från ORILOE. Ingen av studierna har skiljt upp resultaten för primärt opererade och primärt strålbehandlade patienter.

Det finns flera observationsstudier av iliakal lymfkörtelutrymning vid återfall med enbart regionala lymfkörtelmetastaser efter radikal prostatektomi [368]. I en studie av 189 patienter med upp till 10 års uppföljning fick samtliga patienter någon kompletterande behandling efter lymfkörtelutrymningen [369]. Studierna är heterogena och saknar lämpliga kontrollgrupper; det går därför inte att basera några rekommendationer på dem. Motsvarande finns även observationsstudier av strålbehandling mot återfall i lymfkörtlar [370]. En systematisk översikt med meta-analys av 10 studier omfattande 653 patienter med upp till 5 metastaser enligt PET/DT som fått stereotaktisk strålbehandling mot metastaserna. I de 5 studier i vilka inga patienter fick samtidig

hormonbehandling var 33 % utan biokemiskt recidiv, 39 % utan radiologisk progress och 52 % utan hormonbehandling efter 2 år. Allvarliga biverkningar var sällsynta [371].

Primär oligometastatisk fjärrspridning (M1)

Protokollen för de randomiserade studier som har rapporterat resultat för strålbehandling av primärtumören vid spridd prostatacancer omfattade subgruppsanalys av oligometastatisk sjukdom (1-4 fjärrmetastaser, utan visceral metastasering) [224, 225]. I STAMPEDE randomiserades hälften av patienterna till kompletterande strålbehandling av primärtumören (36 Gy/6 fraktioner med en veckas intervall, eller 55 Gy/20 fraktioner varje vardag); alla fick hormonell behandling med eller utan docetaxel. Efter tre år levde 81 % av de patienter med oligometastatisk sjukdom som fick strålbehandling mot primärtumören och 73 % av de som inte fick det (risk-kvot 0.68, 95 % konfidensintervall 0.52 – 0.90). HORRAD omfattade betydligt färre patienter med oligometastatisk sjukdom, men den relativa riskreduktionen var identisk för de som fick strålbehandling mot primärtumören (70 Gy/35 fraktioner eller 57,76 Gy/19 fraktioner) [224, 225]. En metaanalys av dessa båda studier visade att strålbehandling mot primärtumören ledde till en absolut överlevnadsvinst på 7 % efter tre år [209]. De strålbehandlingsrelaterade biverkningarna var måttliga i båda studierna.

Definitionen av oligometastatisk sjukdom i dessa studier var arbiträr och avspeglar sannolikt inte någon biologisk gräns. Man bör notera att definitionen baserades på fynd vid skelettscintigrafi och skiktröntgen. Den kan därför inte direkt överföras till fynd vid PET-DT, som har högre sensitivitet metastaser (särskilt PSMA-PET-DT). Det finns inga resultat från randomiserade studier av prostatektomi vid fjärrmetastaserad prostatacancer.

Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning (M1)

Nya bilddiagnostiska metoder med högre sensitivitet, framför allt PSMA-PET-DT, ökar antalet patienter med oligometastatiskt återfall av prostatacancer [152]. Två randomiserade fas-2-studier studier, STOMP och ORIOLE, har värderat behandling av metastaserna vid oligometastatiskt återfall av prostatacancer [367, 372].

STOMP inkluderade 62 patienter med 1-3 metastaser enligt kolin-PET-DT, varav 21 hade cN1M0. De flesta hade både opererats och genomgått postoperativ strålbehandling mot prostatabädden. Behandling av metastaserna med antingen kirurgi eller stereotaktisk strålbehandling gav vid en första analys en icke-signifikant förlängd tid till insättning av hormonbehandling, jämfört med enbart observation [367]. En uppdaterad analys visade frihet från hormonbehandling hos 34 % av patienterna i behandlingsgruppen och hos 8 % i kontrollgruppen (riskkvot 0,57 med 95 % konfidensintervall 0,38–0,84) [367]. ORIOLE inkluderade 54 patienter med 1-3 metastaser enligt DT/MR plus skelettscintigrafi, majoriteten med kirurgi som primärbehandling [372]. Efter stereotaktisk strålbehandling av metastaserna hade 19 % av patienterna progress inom 6 månader, jämfört med 61 % av patienterna i kontrollgruppen (ingen behandling, p=0,005).

En randomiserad studie (SABR-COMET) inkluderade 99 patienter med oligometastatisk cancer (1-5 metastaser), varav 16 med återfall av prostatacancer [373]. De patienter som fick stereotaktisk strålbehandling av metastaserna hade längre medianöverlevnad än de som enbart fick standardbehandling (50 jämfört med 28 månader, p=0,006). Resultaten för patienterna med prostatacancer redovisades inte separat. En större andel av patienterna i strålbehandlingsgruppen hade prostatacancer (21 jämfört med 6 %). Eftersom prostatacancer har en förhållandevis god prognos, kan detta ha bidragit till den längre överlevnaden i strålbehandlingsgruppen.

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 (⊕).
- Patienter med symtomgivande fjärrmetastasering bör behandlas snarast möjligt. Tidigt insatt behandling minskar risken för komplikationer som ryggmärgskompression och uretärobstruktion (⊕⊕⊕) [205].
- 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 eller GnRH-analog (⊕⊕⊕). Patienter med svåra smärtor, obstruktion av övre urinvägar eller neurologiska symtom bör i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-antagonist (⊕⊕⊕). För symtomfria patienter med begränsad metastasering är bikalutamid ett alternativ (⊕⊕).
- ”Flareprofylax” med bikalutamid 150 mg x 1 bör ges under 4 veckor med start en vecka före första injektionen av GnRH-analog (⊕⊕).
- För överväganden kring progress under behandling med enbart bikalutamid, se rekommendationsrutan i avsnitt 0 Primär hormonell behandling vid M0.
- Vid behandling med kirurgisk kastration, GnRH-analog eller GnRH-antagonist bör risken för osteoporosrelaterade frakturer bör värderas, och bentäthetsmätning eller osteoporosbehandling övervägas (⊕⊕). Fysisk aktivitet bör rekommenderas, helst inom ramen för professionellt ledda, strukturerade träningsprogram (⊕⊕⊕). Se avsnittet 0 Skeletthälsa .
- Tillägg av docetaxel vid start av kastrationsbehandling bör erbjudas patienter med nydiagnostiserad fjärrmetastaserad sjukdom med gott allmäntillstånd och ringa samsjuklighet (⊕⊕⊕). Osteoporosbehandling bör ges under kortisonbehandlingen.

Remissversion

- Tillägg av abirateron med prednisolon 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).
- Vid tillägg av abirateron med prednisolon bör antingen DXA beställas eller behandling ges för osteoporos.
- 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.

Det finns nu god evidens för att tillägg av docetaxel eller någon av de nya hormonbehandlingarna till kastrationsbehandlingen förlänger överlevnaden för män med fjärrspridning av prostatacancer. För män med eller oligometastatisk spridning ger tillägg strålbehandling mot primärtumören förlängd överlevnaden.

Tillägg av docetaxel (75 mg/m^2 var 3:e vecka vid 6 tillfällen, med prednisolon 5–10 mg) eller abirateron med prednisolon 5 mg inom 3 månader efter start av kastrationsbehandlingen förlänger medianöverlevnaden med omkring ett år eller mer (⊕⊕⊕⊕) [374-379]. Överlevnadsvinsten är sannolikt likvärdig för tillägg av docetaxel och för abirateron med prednisolon [380]. Subventionen för abirateron är för denna indikation begränsad begränsad till patienter för vilka docetaxel inte är lämpligt. Liknande resultat har publicerats för tillägg av enzalutamid och apalutamid, men när detta vårdprogram skrivs har TLV inte godkänt subventionering för dem på denna indikation.

För män med nydiagnostiserad oligometastatisk prostatacancer (1–3 skelettmetastaser utan visceral metastasering) har 2 studier visat att tillägg av 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 [209, 224, 225]. I en av studierna (STAMPEDE, [209]) erhöll 18 % av patienterna både kompletterande strålbehandling av primärtumören och docetaxel. Eftersom dessa patienter inkluderades i slutet av studieperioden och därför har kort uppföljning, går det inte att dra några slutsatser om en kombination av docetaxel och strålbehandling av primärtumören är mer eller mindre effektiv än enbart strålbehandling som tillägg till kastrationsbehandlingen.

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 DT. 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, eftersom de patienter som ingick i de aktualla studierna enbart utreddes med skelettskintigrafi och DT och deras metastasutbredning ser helt annorlunda på PSMA-PET-DT.

Medianöverlevnaden är endast 6 veckor kortare vid behandling med bikalutamid än vid kastrationsbehandling för män med fjärrmetastaserad prostatacancer och en subgruppsanalys visade ingen signifikant skillnad för män med PSA < 400 µg/l vid start av behandling [323]. För patienter med begränsad, icke-symtomgivande skelettmetastasering är initial behandling med bikalutamid därför ett alternativ till kastration på grund av lindrigare biverkningar. Värdet av kompletterande systemisk eller lokal behandling är inte studerat för män som behandlas med bikalutamid istället för med kastrationsbehandling.

Olika typer av kastrationsbehandling

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.

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 [381] 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 [382, 383], men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastrationsnivå” är inte klart definierat.

Medicinsk kastration med GnRH-antagonist

Degarelix (Firmagon®) finns för närvarande endast som subkutan injektion med 1 månads intervall [384, 385]. 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 [382, 383], 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 [386].

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 [387]. 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 [388].

Intermittent behandling med GnRH-analog

Intermittent behandling med GnRH-analog har väsentligen likvärdig effekt som kontinuerlig kastrationsbehandling [389]. 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 [389]. Vanligen utgör emellertid denna tidsperiod en mycket liten andel av behandlingen. En nackdel är att behandlingen kräver mer resurser för uppföljning.

Parenteral östrogenbehandling

Parenteral östrogenbehandling ger kastration genom negativ återkoppling på hypofysnivå. Polyestradiolfosfat 240 mg intramuskulärt var 4:e vecka har lika god effekt på metastaserad prostatacancer som kombinerad androgen blockad och kirurgisk kastration [390, 391], men detta preparat marknadsförs inte längre. En pågående randomiserad studie jämför östrogenplåster med GnRH-analog för män med avancerad prostatacancer [392].

Biverkningar: Östrogenplåster har gynnsammare biverkningsprofil och ger bättre livskvalitet än GnRH-analog [393]. Parenteral östrogenbehandling minskar libido, men ger inte osteoporos [391]. Svettningar och värmevallningar är sällsynta [390, 391, 393]. Profylaktisk strålbehandling av brösten bör erbjudas inför behandlingen, för att

Remissversion

förebygga tillväxt av brösten. Parenteral östrogenbehandling ger något ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och, efter flera års behandling av män med känd kardiovaskulär sjukdom, något ökad kardiovaskulär dödlighet [390, 391, 394].

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. Det är önskvärt att enheter som behandlar denna patientgrupp kan hänvisa till professionellt ledda, strukturerade träningsprogram [395]. 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 [396].

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.

Remissversion

KAPITEL 13

Kastrationsresistent prostatacancer

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 DT torax-buk och primärtumören palperas (⊕⊕).
- 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 0 Neuroendokrin differentiering).
- Patienterna bör om möjligt inkluderas i kliniska studier och lämna biobanksprover.
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

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

Remissversion

långvarig remission under hormonell behandling, än vid lågt differentierad och vitt metastaserad sjukdom [397-399]. Även i kastrationsresistent skede är cancercellerna under påverkan av såväl androgenberoende som androgenoberoende biologiska mekanismer [400, 401], och åtminstone en del cellkloner växer sannolikt snabbare med tillgång till androgener.

Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0)

Rekommendationer

- Vid lokal progress av primärtumören bör lokal strålbehandling övervägas för patienter som tidigare inte erhållit strålbehandling (⊕⊕).
- Uppföljning bör ske med blodprover var 3-4:e månad och klinisk utvärdering åtminstone halvårsvis (⊕⊕). Prostata bör palperas.
- Vid avsaknad av symtom bör DT torax-buk och skelettskintigrafi utföras när PSA stiger över 10 µg/l. Om metastaser inte påvisas bör ny bilddiagnostik planeras efter 3-6 månader, beroende på hur snabbt PSA-värdet stiger (⊕⊕).
- Om patienten utvecklar symtom bör DT torax-buk och skelettskintigrafi ombesörjas snarst möjligt (⊕⊕⊕).
- Tillägg av bikalutamid 150 mg dagligen (kombinerad androgen blockad) bör prövas om patienten inte får någon annan tilläggsbehandling (⊕⊕).
- Vid progress under kombinerad androgen blockad bör bikalutamid sättas ut (⊕⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

Allt fler män har kastrationsresistent prostatacancer utan känd spridning (CRPC M0). Flertalet har metastaser som inte kan detekteras med dagens rutinmetoder för bilddiagnostik (oftast DT och skelettscintigrafi) [402]. Det kliniska värdet av känsligare bilddiagnostisk, som MRT helkropp och PET-DT, är ännu oklart. Studier av naturalförloppet har visat att dubbleringstiden för PSA och PSA-värdet är de markörer som bäst förutser tid till första påvisbara metastas [403-405].

Tre nya perorala antiandrogener har visats förlänga tiden till fjärrmetastasering (påvisad med DT, MR eller skelettscintigrafi) och total överlevnad för män med CRPC M0, PSA ≥ 2 µg/l och PSA dubbleringstid < 10 mån: apalutamid [406] enzalutamid [407] och darolutamid [408]. I studierna med apalutamid och darolutamid tilläts regionala lymfkörtelmetastasr upp till 2 cm, medan enzalutamidstudien endast omfattade patienter utan någon påvisbar metastas. I apalutamidstudien hade tre fjärdedelar av patienterna genomgått radikal prostatektomi eller kurativt syftande strålbehandling; i de två andra studierna framgår inte tidigare behandling av primärtumören. Medianöverlevnaden för män som fick aktiv substans och placebo var

Remissversion

i enzalutamidstudien 67 och 56 månader [407] och i apalutamidstudien 74 och 60 mån (ASCO 2020). I darolutamidstudien rapporterades vid ASCO 2020 en statistiskt signifikant riskkvot på 0,69 för död (medianöverlevnaden var inte nådd vid analys).

TLV har när detta vårdprogram skrivs ännu inte fattat beslut om de nya studieresultaten ska medföra subventionering för enzalutamid, apalutamid eller darolutamid på indikationen CRPC M0.

Små observationsstudier talar för att strålbehandling av primärtumören vid CRPC M0 minskar risken för lokala symtom och möjligen ökar tid till metastasering (⊕⊕) [409-411]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att medge rekommendationer om stråldos eller fraktioneringsmönster.

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 upp till en tredjedel av patienter som behandlats med bikalutamid. Sänkningen är vanligen måttlig och varar oftast bara några månader, men kan i enstaka fall vara mycket uttalad och kvarstå under mer än ett halvår. Ju längre behandlingstid med antiandrogen, desto större sannolikhet för en gynnsam utsättningseffekt [412].

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 0 - 0 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 med prednisolon 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

Remissversion

enbart om cytostatika inte har kunnat eller inte kan användas, se även andra restriktioner i avsnittet om radium-223, se avsnitt 0) (⊕⊕⊕⊕).
- Behandling med abirateron med prednisolon efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt [401, 413] (⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i Patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

Det finns nu flera godkända, effektiva behandlingar för män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC = ”metastatic castration resistent prostate cancer”): cytostatika (docetaxel, kabazitaxel), hormonbehandlingar (abirateron med prednisolon, enzalutamid) och en radionuklid (radium-223). Endast tre av dem (docetaxel, abirateron med prednisolon, 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 [401, 413]. 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 [413-415]. Flera prospektiva studier pågår, men resultat saknas ännu. De retrospektiva studier som publicerats är för små för att säkra slutsatser ska kunna dras [399]. 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 [416-420].

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).

Remissversion

NPCR har i samverkan med RCC i samverkan utvecklat ett uppföljningsverktyg för män med spridd prostatacancer: INCA Patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC, tidigare benämnt PPC). IPÖ PC 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 IPÖ PC. IPÖ PC är också ett viktigt verktyg för utvärdering och kvalitetssäkring av behandlingen – lokalt, regionalt och nationellt.

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.

Remissversion

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 (IPÖ PC).

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 (IPÖ PC), 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.

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 [421, 422]. 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 [423]. 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.

Remissversion

Hormonellt verkande behandlingar

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 [417, 424].

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 med prednisolon, kan byte av prednisolon till dexametason (0.5 mg) övervägas (⊕⊕). I en liten fas-2-studie (n=26) medförde bytet sjunkande PSA-värden hos nästan hälften av patienterna [425].

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 [426, 427].

Remissversion

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.

Cytostatika

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 [418, 419, 428, 429]. Evidensen för veckovis behandling är något svagare än för 2- och 3-veckorsschema [418, 419, 428, 429]. Effekten var god i alla åldersgrupper och oberoende av om patienterna hade smärtor eller inte när behandlingen påbörjades [418, 419, 428, 429]. Efter de första cyklerna kan man ibland se en övergående ökning av PSA (”flare”) som inte beror på progress av sjukdomen [421, 422].

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.

Remissversion

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.

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) [430]. Dosering med 20 mg/m^2 ger likvärdig effekt och mindre biverkningar än 25 mg/m^2 [431]. Kabazitaxel har inte bättre effekt än docetaxel som första linjens behandling för mCRPC [432]. Kabazitaxel förlänger medianöverlevnaden med 2,6 månader för män i gott allmäntillstånd med progress efter tidigare behandling med docetaxel och abirateron/enzalutamid, jämfört med sekvensbehandling med enzalutamid/abirateron [433]. Abirateron och enzalutamid uppvisar emellertid korsresistens, och det finns evidens för att sekvensbehandling inte ger kliniskt betydelsefull effekt. Studien ger därför inte något besked om kabazitaxel för denna patientgrupp är bättre än radium-223 eller återbehandling med docetaxel.

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 eller 25 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.

Remissversion

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 [430].

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.

Övrig cytostatikabehandling

Det finns ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Exempel är KEES [434] (kombination av ketokonazol, etoposid, estramustin, sendoxan och prednisolon givet peroralt) och sendoxan [435] 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 [144].

Radionuklidbehandling

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 [436]. Ingen statistiskt signifikant effekt påvisades för patienter med färre än 6 metastaser eller med normala alkaliska fosfataser (s-ALP) [436]. Kombination av radium-223 med abirateron och prednisolon ger påtagligt ökad risk för frakturer [437]. 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). För män med hög risk för frakturer bör den möjliga nyttan med radium-223 vägas mot en eventuell, behandlingsrelaterad riskökning för frakturer.

Indikationer:

Remissversion

- 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.
- Patienter som primärt behandlats med abirateron och prednisolon som tillägg till kastrationsbehandlingen, kan vid progress till kastrationsresistent sjukdom erbjudas radium-223, under förutsättning att de har minst 6 sklerotiska skelettmetastaser och skelettsymtom, men inga viscerala metastaser.

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

Frakturprofylax: Behandling med zoledronsyra 4 mg bör ges var 4:e eller 12:e vecka (vid njursvikt: denosumab 120 mg var 4: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 [436]. 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.

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)

Remissversion

[438]. Dexametason är sannolikt mer effektivt än prednisolon [439, 440]. 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 [441].

Framtiden

Under senare år har genetiska analyser av primärtumör och metastaser av prostatacancer visat att sjukdomen är heterogen, inte bara mellan individer utan även inom en och samma individ, både vid diagnos och över tid [442]. Såväl androgenberoende och androgenoberoende mekanismer som styr tillväxt och resistensutveckling av prostatacancer har kartlagts. Detta har lett till nya, riktade behandlingar och nya biomarkörer som eventuellt kan förutse behandlingssvar. Dessutom testas många nya målriktade terapier med olika verkningsmekanism (hormonbehandlingar, immunterapier, PARP-hämmare, lutetium-177-PSMA m.m.). Dessutom pågår flera sekvens- och kombinationsstudier av redan godkända preparat.

I Sverige pågår PROBIO-studien, som utvärderar om behandling styrd av analys av cirkulerande tumör-DNA kan förlänga överlevnad för män med mCRPC. För översikt av pågående kliniska studier, se www.cancercentrum.se/cancerstudier och www.clinicaltrials.gov/.

Lutetium-177-PSMA är en ny behandling som i observationsstudier har visats ge tydlig effekt hos 50-75 % av patienter med Mcrpc [443, 444]. En randomiserade studie som jämför lutetium med kabazitaxel presenterades på virtuella ASCO-mötet i maj 2020. Alla patienter hade behandlats med docetaxel och 90 % hade fått antingen enzalutamid eller abirateron. PSA sjönk påtagligt hos 66 % av patienterna som fick lutetium och 37 % av dem som fick kabazitaxel. Riskkvoten för progression var 0,69 (95% CI 0,5-0,95). Resultat från denna och andra avslutade studier förväntas under 2021 eller 2022. I avsaknad av påvisad överlevnadsvinst bör lutetium-177-PSMA inte ges utanför kliniska prövningar [445].

Immunterapi är testat i ett flertal studier vid kastrationsresistent metastaserad prostatacancer, men utan påvisad effekt [446-448]. Immunoterapi kan vara effektiv för de fåtal patienter vars sjukdom har påvisad instabilitet i DNA (mikrosatellitinstabilitet) eller mutationer i DNA-reparationsgener [449], men behandlingen är inte godkänd i Europa.

PARP-hämmare är en ny målinriktad behandling för män med mCRPC, i de fall cancern har påvisade mutationer i DNA-reparationsgener. Olaparib ökar progressionsfri överlevnad för patienter som tidigare behandlats med antingen enzalutamid eller abirateron: 7,4 jämfört med 3,6 månader för kontrollgruppen, som istället erhöll enzalutamid/abirateron (den av dem som de tidigare inte behandlats

Remissversion

med) [60]. God effekt observerades framför allt hos de knappt 10 % av patienterna som hade en mutation i generna ATM eller BRCA1/2. När detta vårdprogram skrivs är PARP-hämmare ännu inte godkända av TLV för subventionering för behandling av män med mCRPC.

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.

Remissversion

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 (⊕⊕).
- 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.

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 (⊕⊕⊕⊕).

Remissversion

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 [438]. Andra studier tyder på att dexametason 0,5 mg dagligen är mer effektivt [439, 440]. 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.

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 [146, 450] (⊕⊕). 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.

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 [147]. Vanligen ges 8 Gy i en fraktion [147]. Ytterligare strålbehandling mot samma område ger smärtlindring hos drygt hälften av patienterna [451]. Om den första strålbehandlingen gav god smärtlindring

Remissversion

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 0 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.

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 [452]. 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 [453]. 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.

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 0 Palliativ strålbehandling mot primärtumören). Om cancern

Remissversion

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).

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 (⊕⊕) [454]. 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.

Remissversion

KAPITEL 15

Omvårdnad, rehabilitering och behandling av biverkningar

Rekommendationer

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

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 0 Lagstöd.

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner 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.

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/.

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

Remissversion

dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

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.

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.

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.

Sexualitet

Sexuell rehabilitering

Behandling av prostatacancer kan påverka det sexuella välbefinnandet och den sexuella funktionen, vilket i sin tur kan påverka livskvaliteten och relationen till en eventuell partner [455-458]. Inför behandling ska därför patienten och den eventuella partnern informeras, såväl muntligt som skriftligt (se bilaga patientinformation om sexualitet), om de olika behandlingarnas påverkan på sexuell funktion och om hur den sexuella rehabiliteringen kan planeras.

Sexuell rehabilitering innebär samordnade och multidisciplinära åtgärder för att främja patientens möjlighet att återvinna bästa möjliga sexuell funktion och sexuella välbefinnande [457, 458]. Rehabiliteringen bör utgå från patientens behov genom

Remissversion

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, t.ex. yngre, ensamstående och homo- och bi- och transsexuella män [459].

Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård

Enheter som behandlar män med prostatacancer bör antingen själv ha eller kunna hänvisa till vårdpersonal med sexologisk utbildning. Samverkan kan ske med sexualrådgivare/sexolog som finns inom externa team för cancerrehabilitering, men det kan vara en fördel att det finns en sexualrådgivare eller 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 [460].

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 [461]. Kastrationsbehandling minskar vanligen den sexuella lusten kraftigt (se nedan).

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 [462].

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 [457, 458, 463, 464]. Omkring en fjärdedel får ett mindre urinläckage i samband med penetration eller orgasm (klimakturi) [462]. En del män och deras partner upplever detta som besvärande [465]. Klimakturi brukar försvinna eller minska och orgasmupplevelsen förbättras under det första året. Användning av penisring kan minska klimakturin genom komprimering av uretra. Vid mycket besvärande klimakturi kan kirurgisk åtgärd vara aktuellt [466, 467].

Även efter strålbehandling kan orgasmen förändras och upplevas som smärtsam. Mängden ejakulat minskar ofta och blodtillblandning i ejakulatet förekommer [468]. Klimakturi är ovanligt [469].

Penisförändring

Efter operation upplever många patienter en penisförkortning. Denna upplevelse förknippas ofta med minskad självkänsla [470]. Vid mätning av sträckt penis under

Remissversion

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. [471]. Penis förkortas sällan hos patienter som fortsätter att ha en god erektion direkt efter operationen [470]. Det finns måttlig evidens för att regelbundet bruk av vakuumpump kan motverka penisförkortningen [472].

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 [456]. Om erektionsförmågan före strålbehandlingen var god och GnRH-analog inte har givits, fungerar vanligen behandling med PDE5-hämmare väl [473-475].

Behandling av erektil dysfunktion

Behandling av erektil dysfunktion kan påbörjas tidigt efter operation men bör individualiseras i samråd med patienten [457, 458]. 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 [457, 458].

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.

Remissversion

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.

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 [476]. Patientinformation om bäckenbottenträning finns RCC:s webbplats.

Hjälpmedel och implantat

Förutom farmakologisk behandling kan vakuumpump användas för att få erektion [452, 453, 477]. 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 [472]. 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.

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).

Remissversion

Kastrationsbehandling och sexualitet

Kastrationsbehandling minskar oftast sexuell lust och funktion kraftigt. Ofta försvinner både lust och erektionsförmåga helt, vilket försvårar sexuell rehabilitering [305, 474]. Omkring en femtedel av männen har en viss bevarad lust och fortsatt sexuell aktivitet [478]. Dessa män bör erbjudas sexuell rehabilitering.

Den sexuella lusten kan återvända successivt om den hormonella behandlingen avslutas. Ju längre hormonbehandlingen har pågått och ju äldre mannen är, desto mindre är chansen att lusten återkommer [479]. Hos män med kvarvarande nedsättning av den sexuella lusten mer än 3 månader efter avslutad hormonbehandling bör plasmatestosteron kontrolleras, se avsnitt 0 Substitution med testosteron.

Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer

Män som har bristande sexuell lust eller andra symtom på hypogonadism som inte kan relateras till kastrationsbehandling bör få kontrollerat p-testosteron. P-testosteron bör tas som fastevärde på morgonen. Diagnosen hypogonadism bör konfirmeras med ett ytterligare prov taget på samma sätt [480]. 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) [480-483]. 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.

Remissversion

- 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.

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 [212, 484].

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

Uroterapi

Rehabiliteringen bör inledas så lång tid som möjligt före ingreppet med information om och instruktion i bäckenbottenträning, så att patienterna kan träna redan preoperativt [485]. 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 [486]. 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.

Farmakologisk behandling

Patienter med trängningsinkontinens bör få prova antikolinergika [487, 488]. 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.

Remissversion

Duloxetin kan prövas vid besvärande ansträngningsläckage [489]. 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.

Implantatkirurgi

De som 1 år efter en radikal prostatektomi fortfarande har läckage som minskar livskvaliteten påtagligt, bör erbjudas kontakt med en urolog som utför implantatkirurgi. Kontakten bör initieras redan 6 månader efter operation, om läckaget fortfarande är mycket stort och någon förbättring inte skett den senaste månaden. Målet med implantatkirurgi är inte komplett kontinens (även om sådan uppnås för en del patienter), utan socialt acceptabel kontinens. Patienter med verifierat urinläckage under 20 ml per dygn är därför sällan aktuella för kirurgisk behandling.

Innan implantatkirurgi övervägs bör man förvissa sig om att patienten har fått optimal uroterapi. Det är därför viktigt att se till att patienter med stort urinläckage tidigt påbörjar uroterapeutisk behanding och får information om möjligheten till implantatkirurgi. Inför kontakt med implantatkirurg bör patienten utföra

- blöjvägningstest under minst 2 dygn med olika grader av fysisk aktivitet
- dryck- och urinlista under dessa dygn

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. Omkring 3 % av de män som opererats med radikal prostatektomi genomgår implantationskirurgi, men andelen som skulle kunna få bättre livskvalitet genom en sådan insats är sannolikt större [490].

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.

Remissversion

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.

Behandling av trängningar och trängningsinkontinens

Trängningar och trängningsinkontinens kan lindras genom aktiv rehabilitering med bäckenbottenträning och ”blåsträning” (⊕⊕⊕) [491]. 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 (⊕⊕⊕) [492-494]. Var god se Bilaga 13 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall. Injektioner av botulinumtoxin i urinblåsan vid strålcystit är otillräckligt utvärderat. För enstaka patienter med svåra symtom kan urinavledning vara aktuell.

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 (⊕⊕) [493, 495].

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 [496] kan minska tarmbesvären.

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 (⊕⊕⊕)[497].

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,

Remissversion

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 [498].

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.

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 [499], metronidazol (tablett), hyperbar syrgasbehandling (HBO) (⊕⊕) [493], laserbehandling eller etsning med formalin (⊕) [498]. Var god se Bilaga 13 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall. Tidigare har det varit vanligt att använda steroidklysma men evidensen för detta är svag.

Remissversion

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 [500, 501] och hos omkring 1 % efter robotassisterad kirurgi med fortlöpande suturteknik [501, 502]. Risken ökar med fetma, diabetes, rökning, tidigare TURP, stor peroperativ blödning, låg kirurgisk volym och adjuvant strålbehandling [500].

Efter strålbehandling av prostatacancer har uretrastrikturer rapporterats hos upp till 12 % (vanligtvis omkring 5 %) av patienterna, ibland flera år efter avslutad behandling [500]. Risken är störst efter en kombination av brakyterapi och extern strålbehandling [500].

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.

Behandling

Efter radikal prostatektomi räcker det ibland att dilatera med hydrofila katetrar, men ofta krävs en transuretral incision [500]. 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 [500]. Om strikturen är belägen nära sfinktern bör behandling i första hand vara dilatationer, eftersom incision innebär en hög risk för inkontinens.

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.

Remissversion

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.

Biverkningar av kastrationsbehandling

För referenser till detta avsnitt hänvisas till följande översiktsartikel: [503].

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), hydroxy-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 får *ökning av subkutant fett* (ibland påtagligt i brösten, lipomasti) och därmed sammanhängande *viktuppgång*. Muskelmassa och *fysisk prestationsförmåga* kan minska. Dessa bieffekter motverkas av regelbunden motion.

Risken för *kardiovaskulär sjukdom, slaganfall (stroke)* och *diabetes mellitus typ 2* ökar. Eventuella symtom på dessa sjukdomar bör uppmärksammas.

Psykiska biverkningar, kognitiva eller affektiva, är vanliga. Livsglädjen, liksosom initiativ- och viljekraft kan minska. Symtom på depression bör uppmärksammas och åtgärdas.

Osteoporos. Se nästa avsnitt, 15.12 Skeletthälsa

Skeletthälsa

Rekommendationer om utredning och behandling av osteoporos

Värdering av frakturrisk med FRAX vid start av kastrationsbehandling.

Bentäthetsmätning (DXA): Vid start av kastrationsbehandling för män med flera riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer (se nedan) eller ≥ 15 % frakturrisk enligt FRAX, övriga efter 3 års behandling (⊕⊕). Upprepa mätningen efter 2-3 år, om inte behandling för osteoporos har påbörjats (⊕⊕).

Remissversion

Råd om fysisk träning: samtliga patienter med kastrationsbehandling bör få individanpassade råd om fysisk träning (⊕⊕⊕).

Behandlingsindikationer:

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

Behandling (enligt Läkemedelsverkets rekommendation år 2020):

-Råd om fysisk träning.

-Rökare bör råd om och hjälp att sluta röka och personer med riskkonsumtion av alkohol hjälp att minska alkoholintaget.

-Årlig i.v. infusion zoledronsyra 5 mg eller veckotablett alendronat 70 mg. Vid kontra-indikationer, t.ex. glomerulär filtration < 35 ml/min, ges istället denosumab 60 mg (Prolia®) 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 bikalutamid övervägas.

-Vid mycket uttalad osteoporos eller multipla frakturer bör endokrinolog konsulteras.

Rekommendationer förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer

- Värdera behovet av behandling för osteoporos.
- Högdosbehandling med zoledronsyra (4 mg i.v. var 4:e eller 13:e vecka) eller denosumab (120 mg s.c. var 4:e vecka) bör övervägas för patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer och mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕⊕). Patienter med osteolytiska metastaser, genomgången patologisk fraktur eller mycket utbredd skelettmetastasering har sannolikt större nytta av behandlingen än de som saknar dessa riskfaktorer (⊕).
- Tandstatus bör värderas (helst av sjukhustandvården) och eventuell tandsanering göras före högdosbehandling med zoledronsyra eller denosumab (⊕⊕⊕).
- Tillskott av vitamin D och kalcium ska ges (⊕⊕⊕).
- S-kalcium ska följas (⊕⊕⊕).

Remissversion

Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer

Kastrationsbehandling (GnRH-analoger, GnRH-antagonister, orkidektomi) minskar successivt bentätheten och ökar därmed risken för frakturer. Behandling med

parenteralt östrogen och perorala antiandrogener ger inte osteoporos [504]. Risken för fraktur kan värderas på internet med FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), en fritt tillgänglig multivariabel modell för beräkning av den absoluta risken för höftfraktur och den totala risken för osteoporosfraktur inom 10 och 15 år för män i den allmänna populationen. Bentätheten (kalkhalten) är starkt associerad med risken för frakturer. Bentäthet mäts med ”dual X-ray absorptiometry” (DXA).

Inför behandling med zoledronsyra och denosumab i de doser som används vid denna indikation bör den behandlande läkaren värdera tandstatus (⊕⊕). Patienter med dålig tandstatus bör remitteras till sjukhustandläkare för åtgärd före start av behandling (⊕⊕).

Riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer

Starka riskfaktorer	Svaga riskfaktorer
Hög ålder	Rökning, hög alkoholkonsumtion
Tidigare lågenergifraktur i överarm, höft, handled, kotkompression, bäcken eller revben	Immobilisering
Ärftlighet för lågenergifraktur	Låg BMI (< 20 kg/m^2), viktnedgång
Peroral kortisonbehandling > 3 månader, motsvarande prednisolon ≥ 5 mg/dag	Fallbenägenhet, t ex vid missbruk eller neurologisk sjukdom

15.12.2 Förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer

Prostatacancer metastaserar oftast till skelettet, vilket kan leda till kotkompressioner, patologiska frakturer och ryggmärgskompression. Skelettmetastaserna är ofta sklerotiska, men blandade sklerotiska och lytiska metastaser är vanligt. Lytiska metastaser leder oftare till patologisk fraktur än sklerotiska.

Högdosbehandling med zoledronsyra minskade risken för skelettkomplikationer hos män med kastrationsresistent skelettmetastaserad prostatacancer med 11 procentenheter, enligt en randomiserad studie med metodologiska svagheter [505]. I FASS anges dosering 4 mg intravent var 4:e vecka, men var 12:e vecka är sannolikt lika effektivt [506]. Högdosbehandling med denosumab (XGEVA® ,120 mg subkutant var 4:e vecka) är mer effektivt än zoledronsyra [145], men kostnaden är betydligt högre. Denosumab kan, till skillnad från zoledronsyra, användas vid nedsatt njurfunktion.

Remissversion

Fysisk aktivitet

Biverkningar av cancerbehandling, inklusive fatigue (uttalad trötthet), sömnstörningar och stress, kan minskas av regelbunden fysisk aktivitet [507, 508].

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 [509].

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 [510]. 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 [511]. Remiss kan skrivas för fysisk aktivitet på recept. Patientens fysiska aktivitet bör följas upp och stimuleras.

På flera sjukhus finns det träningsgrupper för män med kastartionsbehandlad prostatacancer. Fysisk träning minskar deras risk för biverkningar som viktökning, osteoporos, fatigue (uttalad trötthet) och hjärt-kärlsjukdomar [512]. Gruppträning med andra som har samma cancerdiagnos kan ge ökad förståelse för sjukdomen, psykiskt välmående och bättre socialt liv [513]. Träningen bör innehålla både konditionsträning och styrketräning i ett strukturerat, individanpassat program. Även män med skelettmetastaser kan delta [511], men först efter att behandlande läkare har värderat risken för fraktur.

Remissversion

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. Kontaktsjuksköterskan har tillsammans med den behandlande läkaren ansvar för information om egenvård.

Patienter med kastrationsbehandling bör få råd om konditions- och styrketräning, men även andra patientgrupper bör få råd om detta [507].

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 [28, 29]. Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk att dö av rökningsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [10].

Patienter som är rökare bör informeras om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också rådas att ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org/).

Patienter bör vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [514-516].

Patienterna bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [517, 518].

Det vetenskapliga underlaget är svagt för att förändringar i kosten ska kunna påverka förloppet av prostatacancer [7, 519], men många patienter läser om möjliga kostförändringar i massmedia och på internet. Vi har därför 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 0 Omvårdnad, rehabilitering.

Remissversion

KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Uppföljning av män som på eget initiativ PSA-testas och ligger under åtgärdsgränsen genomförs enligt intervallen i avsnitt 0 Individbaserad prostatacancertestning.
- Uppföljning av män med ärftlig riskgrupp genomförs enligt avsnitt 0.
- 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 återremitteras 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 0, 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 0 Ansvar.
- 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.

Remissversion

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.

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.

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

Förslag till uppföljningsintervall

Se även bilaga 12, Uppföljning av män med prostatacancer.

Remissversion

Patienter som har fått kurativt syftande behandling

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Se tabell i bilaga Uppföljning av män med prostatacancer. 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.

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.

Patienter med hormonell behandling

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.

Remissversion

- Under kastrationsbehandling bör osteoporosrisken bedömas (se avsnitt 0 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer). 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 INCA Patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

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 0 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer). 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 0. 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 (IPÖ PC).

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.

Remissversion

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 (IPÖ PC).

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.

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.

Bakgrund och evidensläge

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

Remissversion

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 [520]. 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 vara förtrogna med MRT-bilder av prostata. För att kunna rikta biopsierna visuellt (”kognitivt”) krävs kompetens för att identifiera det misstänkta området på MR-bilderna. 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 0 Magnetresonanstomografi (MRT).

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 baserade på MRT.

Radikal prostatektomi kräver skicklighet, stor erfarenhet och multiprofessionellt samarbete för att både goda onkologiska och funktionella resultat ska kunna uppnås; både enhetens och operatörens operationsvolym påverkar resultaten [521-525]. I NPCR:s årsrapport 2014 framick att cancer i resektionsranden vid pT2 var vanligare vid enheter som utför färre än 50 operationer per år. NPCR:s patientenkät visade att det också var vanligare att män utan erektionssvikt fick allvarlig erektionssvikt efter operation vid sådana enheter. Även andelen återinläggningar inom 30 dagar var större vid enheter som utförde få operationer [523].

Vårdprogramsgruppen rekommenderar:

Remissversion

- att enheten deltar i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 0 Multidisciplinär konferens (MDK),
- att operationerna registreras i NPCR,
- att patienterna fyller i ePROM före operationen,
- att det finns rehabiliteringsprogram för kontinens och sexuell funktion,
- att minst en uroterapeut är fast knuten till enheten,
- att det finns minst två erfarna operatörer vid enheten,
- att alla operatörer utför mer än 25 ingrepp årligen [520],
- att det finns 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:

Vårdprogramsgruppen rekommenderar:

- att enheten deltar i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 0 Multidisciplinär konferens (MDK),
- att uppgifter om strålbehandingen registreras i NPCR,
- att patienterna fyller i ePROM före strålbehandingen,
- att det finns rehabiliteringsprogram för urinfunktion, tarmfunktion och sexuell funktion,
- att enheten genomför minst 50 kurativt syftande externa strålbehandlingar årligen,
- att onkologer som genomför brakyterapi utföra minst 15 behandlingar per år [520],
- att definitionen av målorgan och dosplan bedöms av en erfaren strålonkolog [520].

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.

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 bör först diskuteras vid en multidisciplinär konferens, se kapitel 0 Multidisciplinär konferens (MDK).

Remissversion

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

Remissversion

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.

Patientöversikt prostatacancer (PPC) lanserades 2016. Under 2020 har namnet bytts till INCA patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC). IPÖ PC ger en grafisk presentation av den enskilde patientens sjukdomsförlopp och läkemedelsbehandling, som en styrpanel (”dashboard”). 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.

Remissversion

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 2020 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.

Koll på läget – urologi

1. Kontaktsjuksköterska

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

2. Väntetid till första besök

Definition: Andel män som fått nybesök på specialistklinik p.g.a. misstänkt prostatacancer inom 14 dagar efter utfärdande av remiss.

3. Väntetid till cancerbesked

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

4. 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).

5. 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.

6. 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.

7. Intra-/interfasciellt nervsparande resektion

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

Remissversion

8. Negativa resektionsränder

Definition: Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.

9. ePROM baslinjeenkät

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

10. Ej allvarlig urininkontinens efter RP

Definition: Andel män som ej har allvarlig urininkontinens 12 månader efter utförd radikal prostatektomi.

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

Remissversion

(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.

Remissversion

KAPITEL 21

IPÖ prostatacancer (tidigare PPC)

INCA patientöversikt prostatacancer (IPÖ Prostatacancer) är ett grafiskt beslutsstöd som ger vårdpersonal och patienter en samlad bild av sjukdomsförloppet hos varje enskild patient.

I patientöversikten registreras uppgifter prospektivt för män med prostatacancer från diagnos till bot eller start av första hormonbehandling vid sjukdom som ej går att bota. Registreringar sker vid varje mottagningsbesök vid bland annat läkemedelsbehandling, labbsvar, resultat från bildundersökningar, behandlingssvar och patientens hälsotillstånd bedömt med ECOG och elektroniska enkäter (ePROM) med frågor om urinering, potens, smärta, oro med mera. Informationen visas därefter i en grafisk översikt som kan användas som grund för bedömning och utvärdering av behandling och patientens hälsotillstånd. Patientöversikten utgör på så vis en god bas för kommunikation med patienten om hans sjukdom, vilket ökar patientens delaktighet och förståelse för sin sjukdom. Patientöversikten ger bland annat möjlighet att följa upp patienter med aktiv monitorering och användning av nya läkemedel på den enskilda kliniken och jämföra med andra kliniker.

I september 2020 har information om mer än 9 000 män registrerats i patientöversikten. Uppgifterna i patientöversikten kopplas till NPCR för analyser och jämförelse på regional och nationell nivå. För mer information om IPÖ prostatacancer, se https://npcr.se/hem/ipo/

Remissversion

KAPITEL 22

Referenser

1. 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.
2. Trpkov K, Yilmaz A, Bismar TA, Montironi R. 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low-volume/low-grade' prostate cancer? BJU Int. 2010;106(3):304-15.
3. 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].
4. 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.
5. Haggstrom C, Stocks T, Ulmert D, Bjorge T, Ulmer H, Hallmans G, et al. Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer. Cancer. 2012;118(24):6199-206.
6. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol. 2013;63(5):800-9.
7. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. Nutr Metab (Lond). 2014;11:30.
8. 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.
9. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J, et al. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(13):950-8.
10. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. Eur Urol. 2013;63(1):88-96.
11. 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.
12. 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.

Revisjonsversjon

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

Revised version

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. Jama. 2011;305(24):2548-55.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

Peer review version

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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).
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med. 2020;22(1):15-25.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

Revised version

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Warner EW, Yip SM, Chi KN, Wyatt AW. DNA repair defects in prostate cancer: impact for screening, prognostication and treatment. BJU Int. 2019;123(5):769-76.
55. Darst BF, Dadaev T, Saunders E, Sheng X, Wan P, Pooler L, et al. Germline sequencing DNA repair genes in 5,545 men with aggressive and non-aggressive prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2020.
56. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol. 2019;76(6):831-42.
57. Wu Y, Yu H, Li S, Wiley K, Zheng SL, LaDuca H, et al. Rare Germline Pathogenic Mutations of DNA Repair Genes Are Most Strongly Associated with Grade Group 5 Prostate Cancer. European urology oncology. 2020;3(2):224-30.
58. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(5):443-53.
59. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(6):490-503.
60. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-102.
61. Pritzlaff M, Tian Y, Reineke P, Stuenkel AJ, Allen K, Gutierrez S, et al. Diagnosing hereditary cancer predisposition in men with prostate cancer. Genet Med. 2020;22(9):1517-23.
62. Nientiedt C, Endris V, Jenzer M, Mansour J, Sedehi NTP, Pecqueux C, et al. High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naive metastatic prostate cancer -Results from a prospective pilot study using a 37 gene panel. Urologic oncology. 2020;38(7):637 e17- e27.
63. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2018;50(7):928-36.

Preprint version

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

Peer review version

77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen O, Nordstrom T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. Scand J Prim Health Care. 2020;38(3):315-22.
87. 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.
88. 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.

Peer review

89. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to RefIne Mri) study. BMC Med. 2020;18(1):95.
90. de la Calle CM, Fasulo V, Cowan JE, Lonergan PE, Maggi M, Gadzinski AJ, et al. Clinical Utility of 4Kscore, ExosomeDx and Magnetic Resonance Imaging for the Early Detection of High-Grade Prostate Cancer. J Urol. 2020:101097JU0000000000001361.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. Eur Radiol. 2013;23(8):2320-1.
98. 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.
99. Lim C, Quon J, McInnes M, Shabana WM, El-Khodary M, Schieda N. Does a cleansing enema improve image quality of 3T surface coil multiparametric prostate MRI? J Magn Reson Imaging. 2015;42(3):689-97.
100. Coskun M, Mehralivand S, Shih JH, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, et al. Impact of bowel preparation with Fleet's enema on prostate MRI quality. Abdom Radiol (NY). 2020.

Peer review

101. Barrett T, Tanner J, Gill AB, Slough RA, Wason J, Gallagher FA. The longitudinal effect of ejaculation on seminal vesicle fluid volume and whole-prostate ADC as measured on prostate MRI. European Radiology. 2017;27(12):5236-43.
102. Medved M, Sammet S, Yousuf A, Oto A. MR Imaging of the Prostate and Adjacent Anatomic Structures before, during, and after Ejaculation: Qualitative and Quantitative Evaluation. 2014;271(2):452-60.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Urological Infections: European Association of Urology (EAU); [2020-10-07]. Available from: https://uroweb.org/guideline/urological-infections/.
111. 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.

Peer review

112. 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.
113. 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.
114. Gortz M, Radtke JP, Hatiboglu G, Schutz V, Tosev G, Guttlein M, et al. The Value of Prostate-specific Antigen Density for Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Lesions on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Strategy to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies. European urology focus. 2019.
115. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;204(1):24-32.
116. Falagario UG, Jambor I, Lantz A, Ettala O, Stabile A, Taimen P, et al. Combined Use of Prostate-specific Antigen Density and Magnetic Resonance Imaging for Prostate Biopsy Decision Planning: A Retrospective Multi-institutional Study Using the Prostate Magnetic Resonance Imaging Outcome Database (PROMOD). European urology oncology. 2020.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: Vård i Norden; 1998.

Revision

124. 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.
125. Carlsson S, Sandin F, Fall K, Lambe M, Adolfsson J, Stattin P, et al. Risk of suicide in men with low-risk prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(7):1588-99.
126. Socialdepartementet. Patientlag (2014:821) Kap 2-9 2014 [2020-10-07]. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821.
127. Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig : handbok för vårdgivare, chefer och personal: aktuell från 1 januari 2015. Stockholm2015.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2020;44(8):e87-e99.
135. 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.

Remissversion

136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Fine SW. Variants and unusual patterns of prostate cancer: clinicopathologic and differential diagnostic considerations. Adv Anat Pathol. 2012;19(4):204-16.
142. Shariff AH, Ather MH. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. Urology. 2006;68(1):2-8.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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

Peer review version

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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208-16.
153. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, Jambor I, Sandell M, Kajander S, et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). European urology oncology. 2020.
154. 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.
155. Ghosh P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies. Semin Musculoskelet Radiol. 2014;18(2):175-93.
156. 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.
157. 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.
158. 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

Peer review version

(MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? The Prostate. 2014;74(5):469-77.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Gnanapragasam VJ, Bratt O, Muir K, Lee LS, Huang HH, Stattin P, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: a validation study. BMC Med. 2018;16(1):31.
163. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama. 1998;280(11):969-74.
164. 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.
165. 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.
166. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. Curr Treat Options Oncol. 2013;14(1):97-108.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
Remiss version

170. 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.
171. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):132-42.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Mommsen S, Petersen L. Transurethral catheter removal after bilateral orchiectomy for prostatic carcinoma associated with acute urinary retention. Scand J Urol Nephrol. 1994;28(4):401-4.
181. Sood R, Singh RK, Goel H, Manasa T, Khattar N, Tripathi MC. Can androgen-deprivation therapy obviate the need of channel transurethral resection of the prostate in advanced prostate cancer with urinary retention? A prospective study. Arab J Urol. 2017;15(4):339-46.

Revised version

182. Lilleby W, Fossa SD, Knutsen BH, Abildgaard A, Skovlund E, Lien HH. Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000;57(2):195-200.
183. Devisetty K, Zorn KC, Katz MH, Jani AB, Liauw SL. External beam radiation therapy after transurethral resection of the prostate: a report on acute and late genitourinary toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1060-5.
184. Guilhen M, Hennequin C, Ouzaid I, Fumagalli I, Martin V, Guillerm S, et al. Urinary function and quality of life after radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. Radiat Oncol. 2018;13(1):209.
185. Chao M, Bolton D, Lim Joon D, Chan Y, Lawrentschuk N, Ho H, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Biochemical control and the impact of transurethral resection of the prostate and hydrogel spacer insertion on toxicity outcomes. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019;63(3):415-21.
186. Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;74(2):197-201.
187. Wells P, Hoskin PJ, Towler J, Saunders MI, Dische S. The effect of radiotherapy on urethral obstruction from carcinoma of the prostate. Br J Urol. 1996;78(5):752-5.
188. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjoberg DD, Vickers A, Reuter VE, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer - The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. J Urol. 2019:101097ju0000000000000713.
189. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. Eur Urol. 2020.
190. Klotz L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. BJU Int. 2019.
191. 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.
192. 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.
193. Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. Eur Urol. 2020;77(3):311-7.

Revised version

194. Bratt O, Holmberg E, Andren O, Carlsson S, Drevin L, Johansson E, et al. The Value of an Extensive Transrectal Repeat Biopsy with Anterior Sampling in Men on Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: A Comparison from the Randomised Study of Active Monitoring in Sweden (SAMS). Eur Urol. 2019;76(4):461-6.
195. Wu S, Lin X, Lin SX, Lu M, Deng T, Wang Z, et al. Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol. 2019;53(5):287-94.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. Glass AS, Dall'Era MA. Use of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer active surveillance. BJU Int. 2019;124(5):730-7.
201. Alberts AR, Roobol MJ, Drost FH, van Leenders GJ, Bokhorst LP, Bangma CH, et al. Risk-stratification based on magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density may reduce unnecessary follow-up biopsy procedures in men on active surveillance for low-risk prostate cancer. BJU Int. 2017;120(4):511-9.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer:

Revision

initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol. 1997;79(2):235-46.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Tikkinen KAO, Cartwright R, Gould MK, Naspro R, G. Novara G, Sandset PM, et al. Thromboprophylaxis: European Association of Urology (EAU); [2020-10-07]. Available from: https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus
Remiss version

Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol. 2015;68(2):216-25.
218. 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.
219. 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.
220. Wallerstedt Lantz A, Stranne J, Tyritzis SI, Bock D, Wallin D, Nilsson H, et al. 90-Day readmission after radical prostatectomy-a prospective comparison between robot-assisted and open surgery. Scand J Urol. 2019;53(1):26-33.
221. Preisser F, van den Bergh RCN, Gandaglia G, Ost P, Surcel CI, Sooriakumaran P, et al. Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. J Urol. 2020;203(2):338-43.
222. 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.
223. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2015;33(19):2143-50.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
Peer review version

228. 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.
229. 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.
230. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9).
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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).
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.

Revision

240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. 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.
251. 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.

Peer review version

252. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. Brachytherapy. 2014;13(6):529-41.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. Martell K, Mendez LC, Chung HT, Tseng CL, Alayed Y, Cheung P, et al. Results of 15Gy HDR-BT boost plus EBRT in intermediate-risk prostate cancer: Analysis of over 500 patients. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2019;141:149-55.
258. Pettersson A, Alm D, Garmo H, Hjelm Eriksson M, Castellanos E, Astrom L, et al. Comparative Effectiveness of Different Radical Radiotherapy Treatment Regimens for Prostate Cancer: A Population-Based Cohort Study. JNCI Cancer Spectr. 2020;4(2):pkaa006.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B, Duchesne GM, Millar JL. High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam
Peer review version

radiotherapy in the treatment of prostate cancer. Brachytherapy. 2010;9(1):27-35.
264. 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.
265. 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.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
Peer review version

274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.

Revision

286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet. 2020.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical

Peer review version

prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. Eur Urol. 2013;63(6):998-1008.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. Berlin A, Moraes FY, Sanmamed N, Glicksman R, Koven A, Espin-Garcia O, et al. International Multicenter Validation of an Intermediate Risk Subclassification of Prostate Cancer Managed with Radical Treatment without Hormone Therapy. J Urol. 2019;201(2):284-91.
Peer review version

309. Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, Tighiouart M, Luu M, Rodgers JP, et al. Effect of Androgen Deprivation on Long-term Outcomes of Intermediate-Risk Prostate Cancer Stratified as Favorable or Unfavorable: A Secondary Analysis of the RTOG 9408 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2015083.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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.
317. 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.
318. 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.

Revision

319. 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.
320. Eastham JA, Heller G, Halabi S, Monk JP, 3rd, Beltran H, Gleave M, et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(26):3042-50.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.

Peer review version

329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):104-11.
335. 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.
336. 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.
337. Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. BJU Int. 2020;125(2):206-14.
338. Crocerossa F, Marchioni M, Novara G, Carbonara U, Ferro M, Russo GI, et al. Detection Rate of Prostate-Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. 2020:101097JU0000000000001369.
339. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of (68)Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. J Nucl Med. 2019;60(6):786-93.
340. 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.

Revision

341. 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.
342. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. European urology oncology. 2020.
343. 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.
344. 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.
345. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):727-37.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. Eur Urol. 2012;61(6):1204-11.
350. Solberg A, Haugen OA, Viset T, Bergh A, Tasdemir I, Ahlgren G, 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(1):55-61.
351. 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.

Peer review version

352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8-10.
361. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol. 2020;21(1):e18-e28.
362. Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak J, Zincke H. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology. 1999;54(1):105-10.
363. Steuber T, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. BJU Int. 2011;107(11):1755-61.

Peer review version

364. Moschini M, Briganti A, Murphy CR, Bianchi M, Gandaglia G, Montorsi F, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2016;69(2):193-6.
365. Mallick I, Das A, Arunsingh M. Moderately Hypofractionated Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2019;31(4):260-4.
366. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. Urology. 2001;58(2):233-9.
367. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2018;36(5):446-53.
368. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, de Visschere P, Heidegger I, Kretschmer A, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol. 2019;76(4):493-504.
369. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. Eur Urol. 2020.
370. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, Zilli T, Van As N, Siva S, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. Eur Urol. 2019;76(6):732-9.
371. Yan M, Moideen N, Bratti VF, Moraes FY. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in metachronous oligometastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis on the current prospective evidence. The British journal of radiology. 2020:20200496.
372. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(5):650-9.
373. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol. 2020;38(25):2830-8.
374. 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.

Peer review version

375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. 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

Revision

extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. Urology. 2014;83(5):1122-8.
386. 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.
387. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. . Lancet. 2000;355(9214):1491-8.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. Gilbert DC, Duong T, Kynaston HG, Alhasso AA, Cafferty FH, Rosen SD, et al. Quality-of-life outcomes from the Prostate Adenocarcinoma: TransCutaneous Hormones (PATCH) trial evaluating luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol for androgen suppression in advanced prostate cancer. BJU Int. 2017;119(5):667-75.
394. 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.
395. Geerkens MJM, Pouwels NSA, Beerlage HP. The effectiveness of lifestyle interventions to reduce side effects of androgen deprivation therapy for men with prostate cancer: a systematic review. Quality of life research : an

Revision

international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2019.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(10):1521-37.
402. 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;25(24):7448-54.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(23):2197-206.
Revision

408. Burki T. Darolutamide for non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. Lancet Oncol. 2019;20(3):e139.
409. Akimoto T, Kitamoto Y, Saito J, Harashima K, Nakano T, Ito K, et al. External beam radiotherapy for clinically node-negative, localized hormone-refractory prostate cancer: impact of pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(2):372-9.
410. Botticella A, Guarneri A, Filippi AR, Levra NG, Munoz F, Ragona R, et al. May non-metastatic clinically localized castration-resistant prostate cancer after primary androgen ablation benefit from salvage prostate radiotherapy? J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(11):1955-60.
411. Aizawa R, Takayama K, Nakamura K, Inoue T, Kobayashi T, Akamatsu S, et al. Long-term outcomes of definitive external-beam radiotherapy for non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(4):749-56.
412. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). Cancer. 2008;112(11):2393-400.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.

Peer review version

420. 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.
421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(18):1755-6.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant

Peer Review

prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-54.
431. 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.
432. 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.
433. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(26):2506-18.
434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. 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.
441. 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.

Peer review version

442. 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.
443. Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of (177)Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med. 2020;61(6):857-65.
444. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. J Nucl Med. 2017;58(1):85-90.
445. Hofman MS, et al. Abstract 5500, ASCO 2020. J Clin Oncol, 38:15, suppl.
446. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. J Clin Oncol. 2020;38(5):395-405.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. 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.
453. 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
Peer Review

caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):643-8.
454. 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.
455. 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.
456. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. J Sex Med. 2013;10 Suppl 1:53-64.
457. 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.
458. 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.
459. 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).
460. 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.
461. 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.
462. Jagervall C, Gunnarsson AB, Bruggemann A. [Not Available]. Lakartidningen. 2016;113.
463. 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.
464. Matsushita K, Tal R, Mulhall JP. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. J Sex Med. 2012;9(5):1454-8.
465. 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.
466. El-Khatib FM, Towe M, Choi J, Yafi FA. Management of Climacturia During Inflatable Penile Prosthesis Surgery. Curr Urol Rep. 2019;20(4):16.
467. Yafi FA, Brady J, Wilson SK. A new male sling for minimal to moderate incontinence and climacturia. Int J Impot Res. 2020.

Revision

468. 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.
469. 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.
470. Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E, Nyberg T, Akre O, Steineck G. Self-perceived penile shortening after radical prostatectomy. Int J Impot Res. 2012;24(5):179-84.
471. 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.
472. 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.
473. 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.
474. 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.
475. 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.
476. 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.
477. Lin H, Wang R. The science of vacuum erectile device in penile rehabilitation after radical prostatectomy. Transl Androl Urol. 2013;2(1):61-6.
478. Fode M, Sonksen J. Sexual Function in Elderly Men Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT). Sex Med Rev. 2014;2(1):36-46.
479. Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N. The influence of testosterone suppression and recovery on sexual function in men with prostate cancer: observations from a prospective study in men undergoing intermittent androgen suppression. J Urol. 2012;187(6):2162-6.
480. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(5):1715-44.
Peer review

481. Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. Curr Urol Rep. 2017;18(7):49.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. 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.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. 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.
493. 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.

Revision

494. 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.
495. 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.
496. Läkartidningen. Stor variation i kostråden vid strålbehandling av lilla bäckenet. 2018;115:FALY Stockholm2018 [2020-10-07]. Available from: https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/originalstudie/2018/10/stor-variation-i-kostraden-vid-stralbehandling-av-lilla-backenet/.
497. 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.
498. 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.
499. 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.
500. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. BJU Int. 2012;110(3):304-25.
501. 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.
502. 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.
503. 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.
504. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. Bonekey Rep. 2015;4:716.
505. 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.
506. 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

Remiss version

Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;317(1):48-58.
507. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. J Clin Oncol. 2012;30(30):3697-704.
508. 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.
509. 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.
510. 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.
511. 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.
512. Ostergren PB, Kistorp C, Bennedbaek FN, Faber J, Sonksen J, Fode M. The use of exercise interventions to overcome adverse effects of androgen deprivation therapy. Nature reviews Urology. 2016;13(6):353-64.
513. Berntsen S, Aaronson NK, Buffart L, Borjeson S, Demmelmaier I, Hellbom M, et al. Design of a randomized controlled trial of physical training and cancer (Phys-Can) - the impact of exercise intensity on cancer related fatigue, quality of life and disease outcome. BMC Cancer. 2017;17(1):218.
514. 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.
515. 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.
516. 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.
517. 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.
518. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use
Revision

of agents which possibly counteract with the treatment]. Lakartidningen. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
519. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? Eur Urol. 2013;63(5):810-20.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. 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.
525. 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.

Remissversion

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

Remissversion

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/

Prostatacancerpodden: www.prostatacancerpodden.se

Remissversion

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

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.

Vårdprogramgruppens medlemmar 2020

Ola Bratt, ordförande, professor, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

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

Bengt Friedrich, med.dr., urolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Hampus Nugin, urolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala Örebro

Lennart Åström, med.dr., onkolog, 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, RCC Väst

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

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

Annika Skoog, kontaktsjuksjuksköterska, Helsingborgs lasarett

Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Johan Sällström, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

Inge Nilsson, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

Madeleine Hägglund, koordinator, RCC Uppsala Örebro

Adjungerade experter

Patologi:
Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Remissversion

Bilddiagnostik (PET-DT och skintigrafi):
Jens Sörensen, professor, Bild- och funktionsmedicinskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bilddiagnostik (MRT)
Jonas Wallström, specialistläkare radiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Psykosocialt omhändertagande:
Elisabeth Skeppner, med.dr., kurator, Urologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Sexologi:
Elisabeth Skeppner, med.dr., kurator, Urologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro*
Carina Danemalm Jägervall, sexualrådgivare, uroterapeut, Kirurgkliniken, Växjö

Klinisk kemi (PSA):
Charlotte Becker, med.dr., Skånes universitetssjukhus

Primärvård:
Elinor Nemlander, vårdutvecklingsledare CaPrim, specialistläkare allmänmedicin, Sophiahemmets Husläkarmottagning, Stockholm

Ärftlighet och prostatacancer
Anna Öfverholm, klinisk genetiker, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Adalsteinn Gunnlaugsson, docent, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, har gjort en genomgång av det vetenskapliga underlaget för och skrivit utkastet till det nya avsnittet Oligometastatisk prostatacancer.

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 (ordförande 2016 till juli 2019), Johan Styrke, Eva Johansson, Göran Ahlgren, Thomas Jiborn och Anna-Carin Börjedahl.

Jäv och andra bindningar

Camilla Thellenberg Carlsson har ett uppdrag i Bayers expertråd för Xofigo med arvode till Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus. Några medlemmar i vårdprogramgruppen har av läkemedels-företag arvoderade uppdrag som föreläsare. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan rekvireras från Regionalt cancercentrum i Uppsala Örebro.

Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som år 2012 utsåg Ola Bratt till vårdprogramgruppens ordförande. Från år 2016 till juli 2019 var Ove Andrén ordförande, varfter Ola Bratt åter utseddes till ordförande.

Remissversion

Vårdprogrammet sänds på remiss till professionen och patientföreningar för synpunkter på vårdprogrammets medicinska innehåll. Samtidigt gick remiss till regionernas linjeorganisationer för synpunkter kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser. Efter remissrundan har mindre justeringar gjorts och därefter har vårdprogrammet godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC i samverkan.

Vårdprogrammet sänds på remiss 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
- Distriktssköterskeföreningen
- 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

Remissversion

BILAGA 1

Socialstyrelsens broschyr om PSA-prov

Länk till broschyren på Socialstyrelsens hemsida:
https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2014-8-4.pdf

Under detta vårdprograms giltighetstid kan RCC i samverkan komma att överta ansvaret för broschyren om PSA-prov, vilket i så fall medför att innehållet uppdateras och att broschyren byter namn.

Socialstyrelsen

Om PSA-prov

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



BILAGA 2

Exempel på protokoll för MRT prostata

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)		
T2-viktad sagittal/axial/koronal	TSE/FSE	Beror på fabrikat och magnet-styrka	3	inget	120-200	≤ 0,7/≤ 0,4	**Biparametriskt**	**Multiparametriskt**
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		

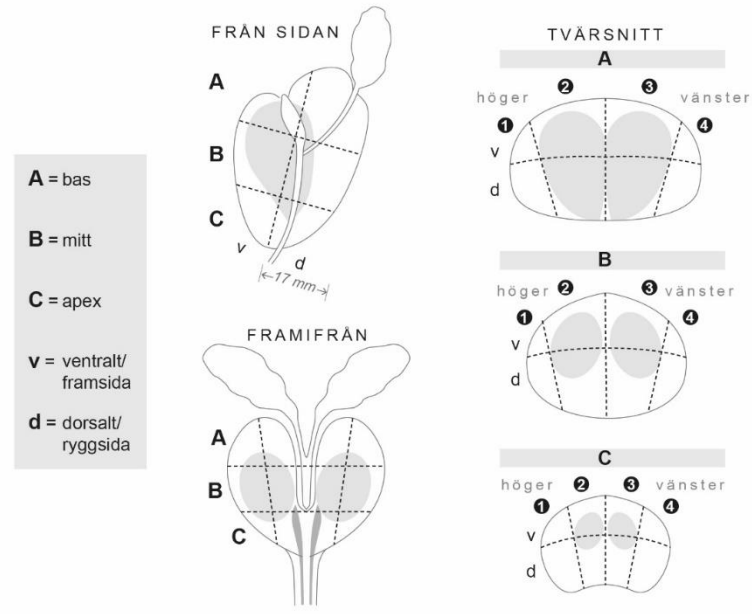
Remissversion

BILAGA 3

Mall för lokalisering av fynd vid MRT 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.

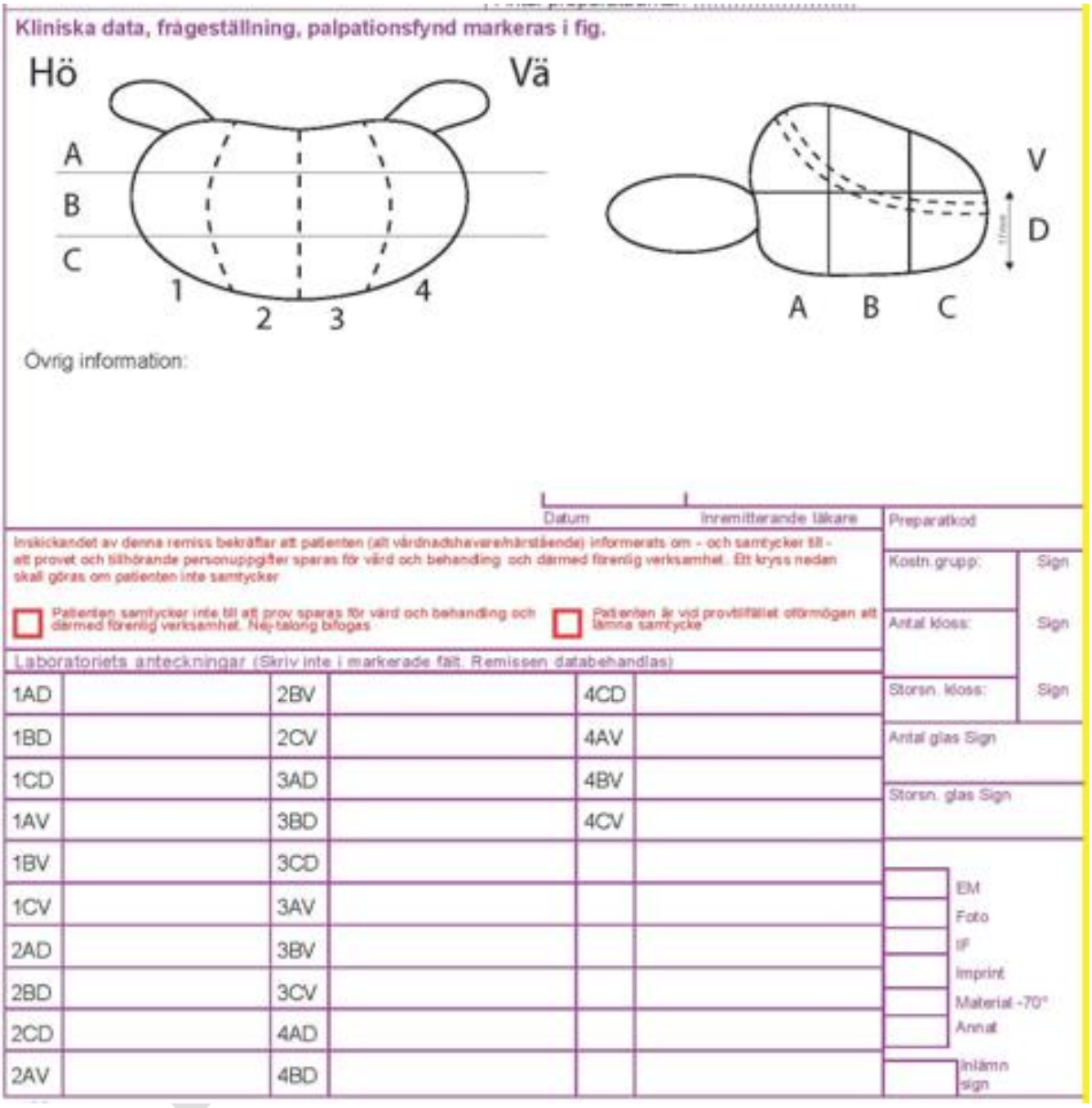
Ange PI-RADS från 1 (normalt fynd) till 5 (stark misstanke om cancer) enligt kriterierna för PI-RADS v2.

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_____

Remiss version

BILAGA 4

Mall för patologiremiss för prostatabiopsier



Kliniska data, frågeställning, palpationsfynd markeras i fig.

Hö Vä

A
B
C
1 2 3 4

V
D
A B C

Övrig information:

Datum Inremitterande läkare

Preparatkod

Kostn. grupp: Sign

Antal kloss: Sign

Storsn. kloss: Sign

Antal glas Sign

Storsn. glas Sign

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

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 4.2	**Fastställt** 200417	**Sida** 1 (20)

Remissversion

I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning 213
II. Klinisk bakgrundsinformation 213
III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet 2
IV. Anamnestisk remissinformation 214
V. Utskärningsanvisningar 214
VI. Analyser 4
VII. Information i remissens svarsdel 217
VIII. Rekommenderade klassifikationssystem 220
IX. Administrativt 226
X. Övrigt 228

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.

Remissversion

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. Vesiklarna kan undersökas antingen genom att bäddas i sin helhet eller genom bäddning av de basala delarna (dvs delarna närmast prostata). De flesta fall av vesikelinvasion av cancer sker genom inväxt genom vesikelbasen men i enstaka fall förekommer isolerad spridning till distala delarna av vesikeln. Det är valfritt om man önskar använda transversell eller longitudinell snittning.

Remissversion

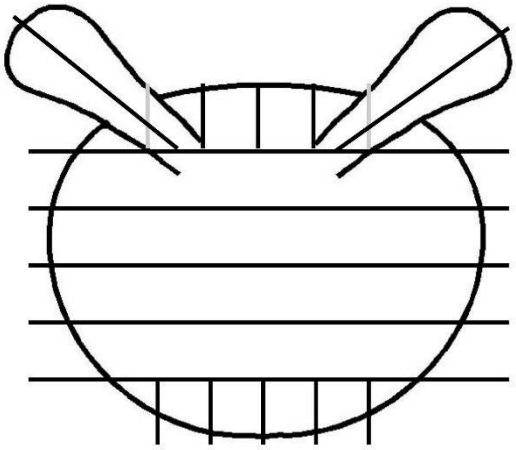


Fig. 1. *Utskärningsschema prostatektomipreparat*

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

Remissversion

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).
- Rapportering av % Gleason grad 4 rekommenderas 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

Remissversion

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 3+4 = 7 (ISUP-grad 2), 10% Gleason grad 4. Cancer i 2/10 biopsier, total cancerlängd 20 mm. 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:

Remissversion

- 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).
- Rapportering av % Gleason grad 4 rekommenderas i fall av cancer med Gleasonsumma 7.
- 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).
- Rapportering av % Gleason grad 4 rekommenderas 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).
    - Rapportering av % Gleason grad 4 rekommenderas 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).

Remissversion

    - 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.

Remissversion

- **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.

Remissversion

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). Sedan dess har ytterligare evidens framkommit som ger stöd för att kribriforma mönster av grad 4 har särskilt dålig prognos. Det rekommenderas därför att man anger förekomst av kribriform morfologi i utlåtandetexten.

Remissversion

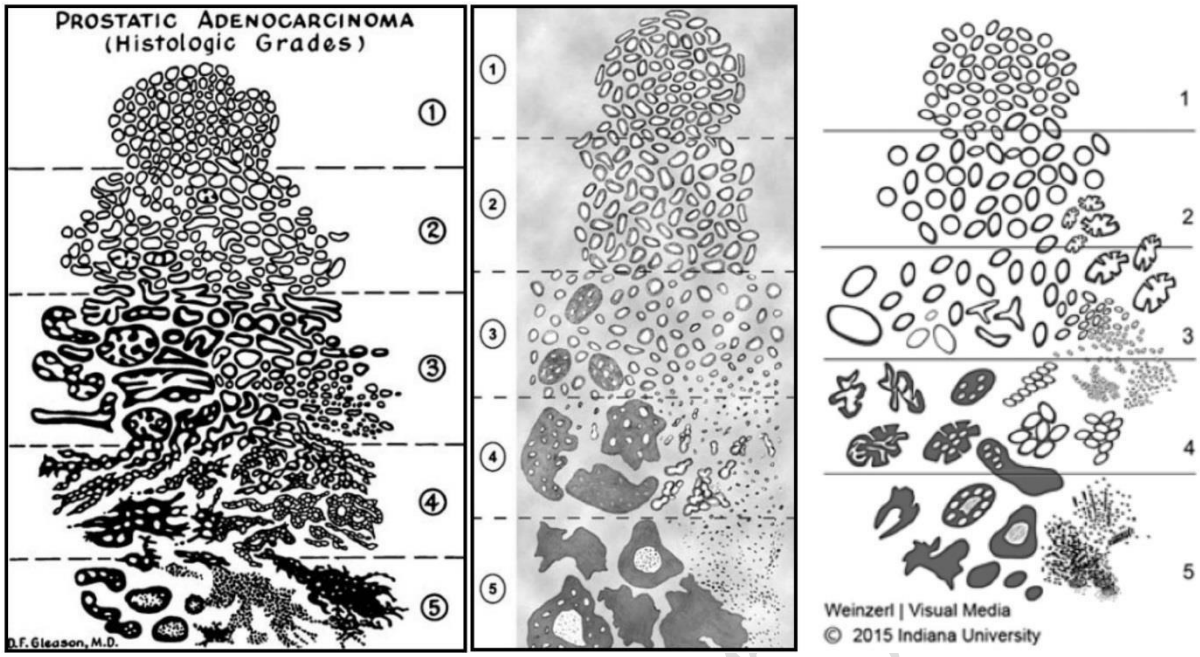


Fig 2. *Till vänster ses Gleasons originalteckning från 1966, i mitten illustreras den modifikation som genomfördes 2005, till höger de förändringar som gjordes i samband med konsensuskonferensen ISUP 2014.*

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.

1.1.1.1 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

Remissversion

- 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.

ISUP-grad	**Gleasonsumma**
1	**≤6**
2	**3+4 = 7**
3	**4+3 = 7**
4	**8**
5	**9-10**

Remissversion

Tab. 1. *Definition av de fem ISUP-graderna.*

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

Rapportering av procentuella andelen grad 4 och gradering av mellannålsbiopsier

WHO-klassifikationen (4e upplagan) föreslår att procentuella andelen av tumören som är Gleason grad 4 (% grad 4) rapporteras för både mellannålsbiopsier och prostatektomipreparat med cancer ISUP-grad 2-3 (Gleasonsumma 7). Syftet är att bättre kunna stratifiera handläggningen av den heterogena gruppen av tumörer med Gleasonsumman 7. Exempelvis kan fall med låg % grad 4 bli föremål för aktiv monitorering.

Det är oklart hur detaljerat de nya gradparametrarna bör rapporteras i mellannålsbiopsier med cancer i multipla fraktioner. I Europa är den vanligaste metoden att ange Gleasonsummorna i varje biopsifraktion och dessutom en sammanfattande Gleasonsumma (s k global Gleasonsumma) under PAD, baserat på all cancer i biopsiserien. Det kan räcka med att översätta den globala Gleasonsumman i PAD-raden till en ISUP-grad och därtill eventuellt ange motsvarande % grad 4.

IX. ADMINISTRATIVT

SNOMED koder

V.g. se WHO boken:

Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter Editors (2016) *WHO Classification of Tumours of the Urinary system and male Genital Organs*; World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon.

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

Remissversion

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 inte finns 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

Remissversion

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

Tab.2. *TNM-klassifikationen av prostatacancer, 8:e upplagan.*

Kvalitetsindikatorer:

- Adenocarcinom uppdelat i MNB och prostatektomi (M81403): %-fördelning av GS angivet som x + y = z.

- % andel av samtliga MNB-remisser med diagnos HGPIN (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)

Remissversion

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: 019-6022176
E-mail: luiza.dorofte@regionorebrolan.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Patologen, Laboratoriemedicin
Ryhov Jönköping /Östersund
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorngustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset, 75185, Uppsala
Tel: 018 611 3836
Email: anca.dragomir@akademiska.se

Rita Pedersen
Klinisk patologi och cytologi, Hallands sjukhus Halmstad, 301 85 Halmstad
Tel: 035 131840
E-mail: rita.pedersen@regionhalland.se

Remissversion

IX. 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, LopezBeltran 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, LopezBeltran 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.

Remissversion

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.

11. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR; ISUP Prostate Cancer Group.
International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol. 2011 Jan;24(1):39-47.

12. Samaratunga H, Samaratunga D, Perry-Keene J, Adamson M, Yaxley J, Delahunt B. Distal seminal vesicle invasion by prostate adenocarcinoma does not occur in isolation of proximal seminal vesicle invasion or lymphovascular infiltration.Pathology. 2010 Jun;42(4):330-3.

13. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D *et al.* Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol* 2016; **29**: 630-6.

Böcker

14. 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.

15. Humphrey PA. Prostate Pathology. American Society of Clinical Pathologists (ASCP) Press, Chicago 2003

Remissversion

16. Referens till Appenidix 1 ”Immunhistochemistry in Prostate Pathology” av Glen Kristiansen, MD; Jonathan I. Epstein, MD, som kan hämtas från Dako´s hemsida.

Webadresser

17. 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

18. 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/

Remissversion

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.

Remissversion

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.

Remissversion

Prostatacancer versus colorectal cancer

Colorectal cancer är CK 20-positiv, CK 7-negativ och CDX2-positiv. CDX2 kan användas för differentiering mot prostata då markören mycket sällan är positiv i prostatacancer, men där finns undantag. Prostein och NKX3.1 är användbara för att fastställa prostataursprung.

Diagnostik av behandlad prostatacancer

Behandlad prostatacancer brukar uppvisa viss förlust av AMACR-uttryck. I fall med uttalad regression är pan-cytokeratiner och basalcellsmarkörer mer användbara till att fastställa förekomst av kvarvarande eller recidiv av prostatacancer.

Av prostatamarkörer med högst specificitet för prostata är de mest sensitiva PSA, AMACR och NKX3.1. Falskt negativa resultat kan dock förekomma i enstaka fall. Om den positiva kontrollen enbart infärgas svagt till måttligt i benigna prostatakörtlar kan lågt differentierad prostata cancer, som oftast har mindre antigen, bli falskt negativa. PSA uttrycket är omvänt korrelerat till Gleasonsumman och en liten andel adenocarcinom men Gleasonsumman 10 kan vara negativa för PSA. Uttryck av AMACR och NKX3.1 verkar inte vara relaterat till Gleasonsumman. En liten andel (färre än 5%) av lågt differentierad prostata-adenocarcinom är helt negativa för alla prostatamarkörer.

Remissversion

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

Remissversion

resektionsränder. pT2.
II) Andra fraktioner.

Remissversion

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

Remissversion

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

Remissversion

BILAGA 7

Exempel på mall för MDK-anmälan

ANMÄLAN MDK **PROSTATACANCER: Kurativ intention** Tidpunkt: Lokal: Anmäl senast till	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

Remissversion

ANMÄLAN MDK PROSTATACANCER: Icke-kurativ Pca Tidpunkt: Lokal: Anmäl senast till	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

Remissversion

BILAGA 8

Patientinformation: Tidigt upptäckt prostatacancer

Allmänt om behandling av tidigt upptäckt prostatacancer

Det finns flera olika möjligheter att behandla prostatacancer. För att du ska kunna få den behandling som är bäst för just dig, bör du känna till lite om vilka fördelar och nackdelar de kan ha. Din kontaktsjuksköterska kan ge dig råd om var du kan få mer utförlig information än den som du får i denna broschyr. Även patientföreningen kan ge stöd (www.prostatacancerforbundet.se.)

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. Vanligen ger de lika goda chanser till bot, men biverkningarna skiljer sig åt. Valet av behandling styrs av hur läkaren bedömer att cancern utvecklar sig, men också av din ålder, dina övriga sjukdomar och dina egna önskemål. Riskerna för olika typer av biverkningar är ofta avgörande.

Du bör få möjlighet att diskutera din behandling både med en prostatacancerkirurg (urolog) och en onkolog. När valet av behandling är särskilt svårt kommer din läkare att diskutera med andra specialister på en behandlingskonferens.

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. De allra flesta män med en lågriskcancer rekommenderas därför aktiv monitorering, inte operation eller strålbehandling.

Om du inte nyligen har genomgått en magnetkameraundersökning av prostata, bör en sådan göras. Efteråt kan det bli aktuellt med en ny omgång vävnadsprover, för att se att du inte har någon allvarlig cancer.

Under uppföljningen kontrolleras blodprovet PSA med ett halvårs mellanrum. Prostatakörteln undersöks med fingret (palpation) en gång per år. Efter några år kan det bli aktuellt med en ny magnetkameraundersökning och ytterligare vävnadsprov.

Två tredjedelar av de män som följs med aktiv monitorering behöver aldrig någon behandling och slipper därmed biverkningar helt.

Remissversion

Hos en tredjedel finner man senare en mer allvarlig cancer. Möjligheten till bot minskar inte påtagligt om en operation eller strålbehandling fördröjs under aktiv monitorering, men behandlingen kan då bli mer omfattande än om den hade getts i ett tidigare skede.

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 göras vanligen med ”robotassisterad titthålsteknik”, via sex små snitt i bukväggen. Den kan också utföras med ”öppen” teknik, genom ett snitt ovanför blygdbenet. Dessa båda metoder ger samma möjligheter till bot och har samma risker för bestående biverkningar. 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. Om cancern är lokalt utbredd eller av en mer allvarlig typ ges hormonbehandling några månader före strålningen, ibland också under 2-3 år efteråt. Hormonbehandlingen gör att cancercellerna blir känsligare för strålningen.

Yttre strålbehandling kan ges med olika schema, bland annat beroende på cancers typ. Behandlingen ges varannan eller varje vardag under 2 ½ till 8 veckor. Varje behandling tar omkring 10 minuter. Behandlingen är helt smärtfri. Före strålbehandlingen för man vanligen in guldkorn i prostatakörteln med en nål, för att öka träffsäkerheten under strålbehandlingen. Någon vecka senare tas bilder med skiktröntgen och/eller magnetkamera för planering av strålbehandlingen. Behandlingen startas omkring en vecka efter bildtagningen.

En kombination av yttre och inre strålbehandling (högdos brakyterapi) används när cancern är av en mer allvarlig typ. För det mesta ges då även hormonbehandling. Yttre strålbehandling ges varje vardag under 2 ½ till 5 veckor. Den kombineras med en eller två inre behandlingar med radioaktivt iridium. Iridium förs kortvarigt in i prostatan med nålar via huden bakom pungen under ryggbedövning eller sövning. Om två inre behandlingar ges, brukar de ges med två veckors mellanrum.

Inre strålbehandling med jodkorn (lågdos brakyterapi, ”seeds”) lämpar sig enbart för män med en liten prostatakörtel, välfungerande urinering och inte alltför allvarlig cancer. Den ges enbart i Jönköping. Radioaktiva jodkorn förs in med nålar i prostatakörteln 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. Man brukar stanna kvar på sjukhuset den följande natten.

Remissversion

Biverkningar vid behandling av tidigt upptäckt prostatacancer

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.

Remissversion

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 och ålder.

Behandling av prostatacancer minskar eller förhindrar möjligheten att bli biologisk förälder. 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.

Biverkningar från urinblåsa och urinrör

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. Därför bör män som redan före behandlingen har svårt att tömma blåsan hellre genomgå operation än strålbehandling.

Efter en strålbehandling kan det komma blod i urinen, eftersom blodkärlen i urinblåsan kan bli sköra av strålningen. En eventuell blödning bör utredas.

Tarmbiverkningar

Remissversion

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. Det kan vara svårt att skilja på gas och annat innehåll i tarmen. I så fall kan det bli läckage av slem och, hos några få på hundra strålbehandlade, även avföring. Slembildningen kan minskas med hjälp av bulkmedel. En eventuell blödning bör utredas.

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 efter en robotoperation än en öppen operation.

Om lymfkörtlar tas bort vid operationen kan du få svullna ben (lymfödem). Om du trots förrebyggande behandling utvecklar lymfödem kan de behandlas på olika vis.

Efter både en operation och en strålbehandling kan det bli en förträngning i urinröret. Detta är ganska sällsynt. Efter en operation kan förträngningen åtgärdas med ett enkelt ingrepp; efter strålbehandling är förträngningen svårare att behandla.

Hormonbehandling med injektioner, som ofta ges tillsammans med strålbehandling, ger svettningar och värmevallningar. De flesta tappar intresset för sexlivet och går 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 tidigt upptäckt prostatacancer blir botade, men alla följs ändå upp med regelbundna PSA blodprover i minst tio år. PSA-värdet i blodproven kan visa om cancern är borta, finns kvar eller har kommit tillbaka. PSA-värdet ökar lång tid innan ett återfall ger symtom.

Ibland behövs ingen behandling för ett ökande PSA-värde, men de flesta som har opererats rekommenderas strålbehandling eller hormonell behandling om PSA ökar.

Vid återfall efter en strålbehandling kan ibland en operation eller en frysbehandling av prostatakörteln vara aktuell. Risken för biverkningar är dock ganska stor, eftersom läkningsförmågan är dålig i bestrålade områden.

Remissversion

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2021

Remissversion

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: https://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, https://www.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, men forskningen har inte lyckats klargöra exakt vad i den västerländska livsstilen och miljön som ökar risken för prostatacancer, eller vad som skyddar mot sjukdomen i Östasien. Det är däremot klarlagt att övervikt ökar risken för att drabbas av allvarlig prostatacancer.

Vi vet inte om förändringar i kosten kan bromsa förloppet av prostatacancer, men vi vet att kosten är viktig för hälsan i allmänhet och för hjärtat och blodkärlen i synnerhet. Läs mer om kostråd på Livsmedelsverkets webbplats http://www.livsmedelsverket.se/.

Remissversion

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. Du kan läsa mer på RCC Sockholm-Gotlands hemsida på internet: länk.

Sådant du kan äta mer av

En del vetenskapliga undersökningar med lågt bevisvärde talar för att följande kostfaktorer minskar risken för att drabbas av prostatacancer. 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.

Remissversion

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. Mjölk, fil och yoghurt, eller motsvarande vegetriska kalkberikade produkter, är för många den största källan till kalk. Två till fem deciliter per dag brukar räcka, beroende på vilken mat man äter för övrigt. Ost till en smörgås innehåller lika mycket kalk som ett glas mjölk. Även bladgrönsaker och nötter är rika på kalk.

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, våren 2021

Remissversion

BILAGA 10

Patientinformation, prostatacancer och sexualitet

Påverkan på sexualiteten vid behandling av prostatacancer

Behandling av prostatacancer påverkar sexlivet mer eller mindre, både fysiskt och psykiskt. Lusten kan tillfälligt minska på grund av trötthet och oro kring cancersjukdomen eller på grund av urinläckage och de flesta drabbas av erektionsproblem. Det finns läkemedel, hjälpmedel och samtalsstöd som kan hjälpa dig att hitta tillbaka till ett sexliv. Prata med din läkare eller kontaktsjuksköterska för att få behandling och råd om egenvård. Många sjukhus har en särskild sexualrådgivare eller sexolog som kan ge ytterligare stöd och behandling, så kallad sexuell rehabilitering. Saknas det sexualrådgivare och sexolog vid ditt sjukhus, kan du på få kontakt med en sådan via internet (www.svensksexologi.se).

Påverkan på sexlivet efter en operation

Nästan alla män förlorar förmågan att få stånd, erektion, efter en operation av prostatan. Det beror på att nerverna som styr erektionen är belägna precis utanpå prostatakörteln. I samband med operationen skadas nervtrådarna alltid mer eller mindre. Nervfunktionen återhämtar sig mycket långsamt. Det kan ta månader för erektionsförmågan att återhämta sig, ibland upp till 3 år. Ofta är nervskadorna för stora för att de ska kunna läka och förmågan att få erektion kan inte komma tillbaka. Chansen att få tillbaka erektionen beror på hur stor prostatatumören är, vilken kirurgisk teknik som använts, hur god erektionen var före operationen och hur gammal man är. Äldre män har sämre återhämtningsförmåga.

Det är bra för erektionsåterhämtningen att tidigt återgå till sexuell aktivitet. Svällkropparna behöver fyllas med blod då och då för att behålla sin funktion. Detta innebär inte nödvändigtvis sexuell aktivitet tillsammans med en partner; stimulering av penis på egen hand är också bra. Du bör inte ha samlag de första tre veckorna efter operationen.

Förmågan till orgasm finns kvar, men den kan kännas annorlunda, särskilt den första tiden efter operationen. Däremot kommer det ingen sädesvätska i samband med orgasm. 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 igen under det första året.

Påverkan på sexlivet av strålbehandling

Strålbehandling av prostatan leder sällan till en försämring av erektionsförmågan i samband med att behandlingen ges, men efter några år behöver cirka hälften av dem som har strålats använda läkemedel för att få god erektion. Hur mycket erektionsförmågan minskar beror på åldern och på hur bra erektionen var före strålbehandlingen.

Förmågan till orgasm finns kvar vid strålbehandling och oftast är känslan oförändrad. Vissa kan ibland känna smärta vid orgasm, vilket brukar vara ett övergående problem. Sädesvätskan minskar i mängd vid orgasm och försvinner ofta helt.

Remissversion

I slutet av stråbehandlingsperioden kan det uppstå besvär från urinblåsan och tarmen. Det kan röra sig om täta trängningar och ibland läckage från blåsan, mer sällan läckage från tarmen. Detta kan innebära att möjligheten till anal stimulering försvåras under och efter strålbehandlingen.

Påverkan på sexlivet av hormonell behandling

Om du får hormonell behandling 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 sex till tolv månader efter avslutad behandling; i så fall återkommer lusten gradvis. Nivån av testosteron kan mätas med ett blodprov.

Påverkan på fertiliteten vid behandling av prostatacancer

Behandling av prostatacancer minskar chansen att bli biologisk förälder. Prata med din läkare eller kontaktsjuksköterska om du planerar att skaffa barn. De kan informera om eventuella följder för fertiliteten innan behandlingen börjar och kan även fungera som stöd om du behöver prata ingående om de konsekvenser för fertiliteten som uppstår av behandlingen.

Fertilitet efter strålbehandling

Mängden sädesvätska minskar och kan ibland försvinna helt. Strålbehandling kan därför leda till bestående infertilitet. Strålbehandlingen kan också leda till nedsatta nivåer av manligt könshormon, testosteron.

Fertilitet efter operation

Efter en operation av prostatacancer kommer det ingen sädesvätska i samband med orgasmen. Du kan därför inte bli biologisk förälder efter operationen

Fertilitet under och efter cytostatika och hormonell behandling

Både cytostatikabehandling och hormonell behandling kan minska produktionen av könshormoner och att till spermieproduktionen upphör. Cytostatika kan återfinnas i sädesvätska upp till fem dygn efter cytostatikabehandling. Därför bör du använda kondom under pågående cytostatikabehandling.

Det finns hjälp att få

Du kan erbjudas nedfrysning av spermier innan behandlingen påbörjas, som senare användas till konstgjord befruktning. Åtgärden får dock bekostas av dig själv om du är över en viss ålder. Åldersgränsen är olika ålder i olika regioner.

► Läs mer på 1177.se. Sök på Fertiliteten efter cancerbehandlingen.

Behandling av erektionsproblem

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.

Remissversion

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.

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 en operation. Om nervtrådarna har kunnat bevaras under en operation, kan nervfunktionen ofta återhämta sig med tiden så att tablettbehandling blir möjlig. Återhämtningen kan pågå under flera år.

För närvarande finns fyra läkemedel i tablettform mot erektionsproblem: 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 fyra tabletter av olika sorter, så att du kan välja den som fungerar bäst för dig. Därefter kan du hämta ut större förpackningar (tolv 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 möjlighet till förstärkning av erektionsförmågan när helst under dygnet. 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 talar dock för att regelbunden behandling inte förbättrar återhämtning av den spontana erektionsförmågan jämfört med dosering 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.

Remissversion

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 mellan låren och under pungen (exempelvis isbitar i en påse) eller 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 man masserar penisen när läkemedlet har förts in i urinröret, eftersom det då kan verka på en större yta. 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

Vakumpump 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 en vakuumpump inte blodfyller de inre delarna av svällkropparna kan erektionen som uppnås med hjälp av en vakuumpump upplevas ”svajig”.

Remissversion

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 via www.prostatacancerforbundet.se. Där kan boken också beställas.

► Läs mer på prostatacancerförbundet.se. Sök på ”Sex, samliv och prostatacancer”

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2021

Remissversion

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.

Remissversion

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.

Remissversion

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

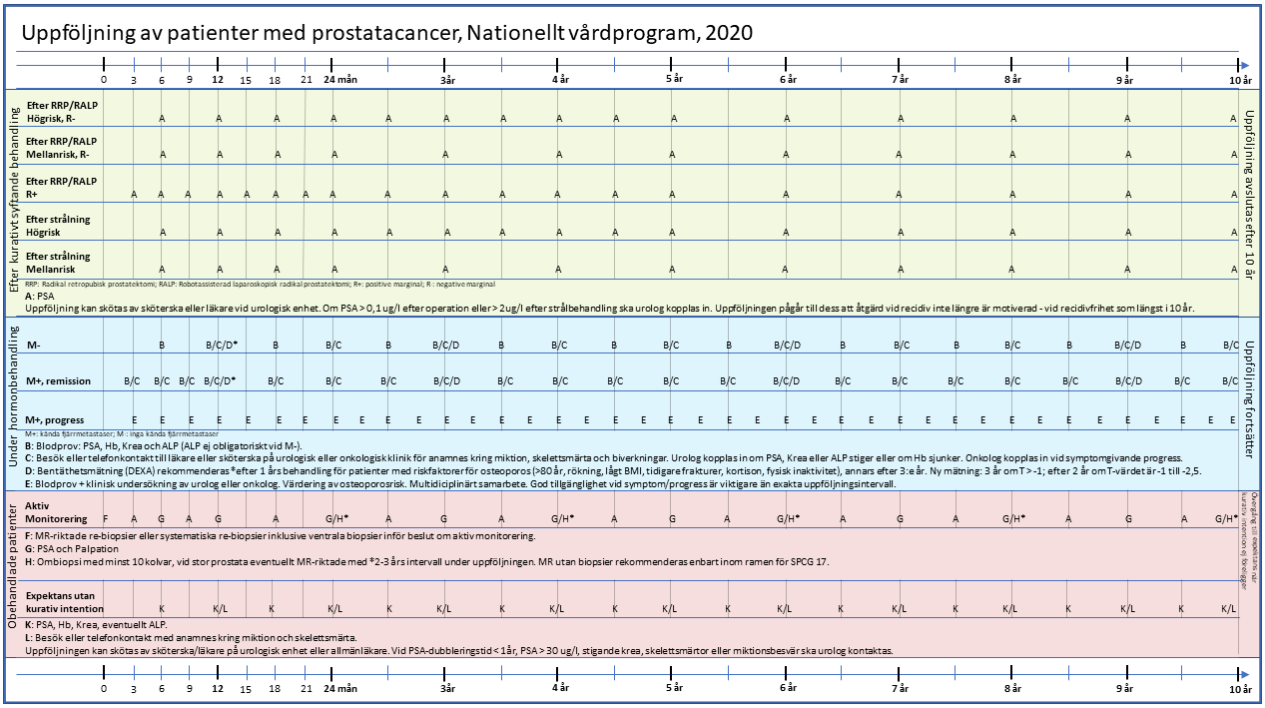
Med tiden kan cancercellerna bli mindre känsliga för den hormonella behandlingen. Då kan det bli aktuellt med tillägg av andra hormonellt verkande läkemedel som kan bromsa sjukdomen. Vanligtvis slutar man aldrig med hormoninjektionerna.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2021

Remissversion

BILAGA 12

Uppföljning av män med prostatacancer



Remiss

BILAGA 13

Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall

Mallen är framtagen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

Bedömningsmall för Hyperbar Oxygenbehandling vid strålningsorsakade mjukdelsskador
Mallen skall användas som stöd för bedömningen av patienter som strålats mot bäckenregionen och där hyperbar oxygenbehandling kan tänkas bli aktuell. En av de mest betydelsefulla orsakerna till symtomutveckling är en fördröjd inflammatorisk reaktion i kapillärer i drabbad vävnad - oblittererande arterit. Hyperbar oxygenbehandling stimmulerar kärlnybildning, och kan reversera effekterna av den inflammatoriska reaktionen i drabbad vävnad. Hyperbar oxygenbehandling ökar inte risken för cancerrecidiv. Behandlingen i tryckkammare pågår under sex veckor (måndag till fredag) och varje behandling varar två timmar. Mer praktisk information om behandlingens utformning fås i muntlig och skriftlig form i samband med läkarbedömningen inför eventuell behandlingsstart. NNT för symtomfrihet / i det närmaste symtomfrihet vid proktit- och cystitrelaterade symtom är 3. Cancerrecidiv är vanligaste orsaken till utebliven behandlingseffekt. Kontakta gärna tryckkammaren vid eventuella oklarheter.

Bedömningsmall för Hyperbar Oxygenbehandling vid strålningsorsakade mjukdelsskador

Namn _____ Personnr _____

Läkare _____ Datum _____

	J	N
1. Strålad mot blåsa eller ändtarm för ≥6 månader sedan	☐	☐
2. Debut av symtom 3-60 månader sedan	☐	☐
3. Cystoskopi / rectoskopi utförd ≤ 6 månader sedan	☐	☐
4. Cancerrecidiv, som förklaring till symtomen, är med rimlig säkerhet utesluten	☐	☐

Nej (N) på någon av ovanstående frågor innebär normalt sett att HBOT inte är indicerad.

5. Förekomst av hematuri (≥4 veckor efter eventuell UVI eller cystoskopi)

Ingen	☐ 0
Mikroskopisk	☐ 2
Macroskopisk	☐ R

6. Förekomst av rectal blödning

Ingen	☐ 0
Symtomgivande microskopisk	☐ 2
Macroskopisk	☐ 2

7. Miktionsmönster

Antal miktioner per dygn ≤8	☐ 0
Antal miktioner per dygn >9	☐ 2

Mikterad volym (medel) >200	☐ 0
Mikterad volym (medel) <200	☐ 2

8. Avföringsmönster

Vanligen normal avföring	☐ 0
Vanligen lös avföring / slem	☐ 2

9. Läckage av urin

Vanligen inte något läckage	☐ 0
Läckage av urin	☐ 2

10. Läckage av faeces

Vanligen inte något läckage	☐ 0
Läckage av faeces	☐ 2

11. Smärta eller sveda (VAS ≥3) vid vattenkastning eller avföring

Vanligen inga smärtor	☐ 0
Smärtor ≥1 gång i veckan	☐ 2

12. Betydelse för normal livsföring

Hur ofta besvären hindrar patienten från att göra saker han/hon annars skulle ha gjort?

Aldrig	☐ 0
Sällan	☐ 1
Ganska ofta	☐ 3
Hela tiden	☐ 4

Bedömning: Remiss om summan är ≥7 (se kommentarer)

SUMMA 0

Instruktioner

1. Strålad mot blåsa eller ändtarm för ≥6 månader sedan
Symtom som uppkommer i samband eller nära anslutning till strålningstillfället bör handläggas individuellt. I de fall patienten strålats inom 6 månader från symtomdebut skall eventuell behandling med hyperbar syrgas diskuteras med tjänstgörande tryckkammarläkare.

2. Debut av symtom 3-60 månader sedan
Se punkt 1 för akuta symtom. Utsikterna att reversera ett tillstånd, som patienten har haft över 5 år, bedöms som mycket små. Normalt är behandling därför inte aktuellt.

3. Cystoskopi / rectoskopi utförd ≤ 6 månader sedan
Cysto- / rectoskopi skall vara utförd under det senaste halvåret. Det finns inget krav på att denna skall visa retning av slemhinnan för att hyperbar syrgasbehandling skall kunna bli aktuell, men andra åtgärdbara orsaker som striktur eller cancerrecidiv skall uteslutas.

4. Cancerrecidiv, som förklaring till patientens symtom, är med rimlig säkerhet utesluten
Sedvanlig utredning, med målsättning att utesluta cancer som förklaring till patientens symtom, skall föregå varje remiss till hyperbar oxygenbehandling.

5 & 6. Förekomst av hematuri eller rectal blödning (≥4 veckor efter eventuell UVI, cystoskopi)
Förekomst av makroskopisk hematuri är en indikation för remiss oavsett poängsumma.
Resten av protokollet skall om möjligt fyllas i, men ligger inte till grund för ställningstagandet.
Bedömning av hematuri kan göras först fyra veckor efter eventuell cystoskopi eller genomgången UVI.

7. Miktionsmönster
En komplett miktionslista omfattande 3 dygn skall fyllas i av patienten. Denna skall bifogas remissen.

Dyngsvolym	Normalt 800-3000ml
Maxvolym	Över 300ml (kvinnor 300, män 350)
Nattvolym	Normalt mindre än 1/3 av dyngsvolymen
Antal miktioner	Normalt 5-8
Mikterad volym (medel)	200-400ml

Observera att patienter med polydypsi (urinproduktion över 3 liter) bör först justera sitt vätskeintag.
Dyngsvolym räknas som miktion 2 på morgonen till miktion 1 dagen därpå.
Nattvolym räknas som sammanlagd volym av de volymer som patienten vaknar och går på toaletten för plus den första miktionen på morgonen.
Maxvolym ses ofta som första miktion på morgonen.

8. Avföringsmönster
Lös avföring, diarré eller förekomst av riklig slempruduktion är tecken till proktitretning och ger poäng.

9 &10. Läckage av urin eller faeces
Läckage av signifikans medför att patienten behöver byta underkläder eller använda inkontinensskydd.

11. Smärta eller sveda (VAS ≥3) vid vattenkastning eller avföring
Smärtorna kan förekomma även mellan miktioner eller avföring, men förvärras i samband med dessa.

12. Betydelse för normal livsföring
Ett grovt mått på hur mycket patientens livsföring påverkas av de besvär han eller hon har. I det fall patienten anger att besvären sällan eller aldrig påverkar livsföringen bör man överväga remissen till hyperbar syrgasbehandling noga. Detta även om patienten uppnår erfoderliga poäng.

Bedömning
Om någon av punkterna 1-4 besvarats med nej (N) skall remiss normalt sett inte skickas. (Se punkt 1)
Om punkten 5 besvarats med "Makroskopisk" = R skall remiss normalt alltid skickas.
Om summan överstiger 6 poäng bör remiss skickas. Vid lägre summor skall remiss normalt sett inte skickas. En ny bedömning kan göras om symtomen skulle förvärras, dock normalt tidigast efter 6 månader.

Remissversion



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

2020-11-16 Version: 4.0 Remissversion

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
2020-03-03	Reviderad version fastställd av RCC i samverkan, se Förändringar jämfört med tidigare version
2020-03-30	Korrigering, se Förändringar jämfört med tidigare version
2021-xx-xx	

Remissversion

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av RCC i samverkan 2020-03-03.

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Introduktion 4
Förändringar jämfört med tidigare version 4
Om prostatacancer 6
Flödesschema för vårdförloppet 7

Kapitel 2
Ingång till standardiserat vårdförlopp 8
Misstanke 8
Undersökning av män utan symtom 8
Välgrundad misstanke – kriterier för start av utredning enligt standardiserat vårdförlopp 8
Remiss till urolog för utredning vid välgrundad misstanke 9
Kommunikation och delaktighet 9

Kapitel 3
Utredning och beslut om behandling 10
Utredningsförlopp 10
Multidisciplinär konferens (MDK) 12
Klassifikation och beslut om behandling 12
Omvårdnad, rehabilitering och understödjande vård 12
Kommunikation och delaktighet 12

Kapitel 4
Indikatorer för uppföljning av standardiserat vårdförlopp 14
Ledtider för nationell uppföljning 14
Ingående ledtider 15
Indikatorer för nationell uppföljning 16
Indikatorer för kvalitet 16

Kapitel 5
Generellt om standardiserade vårdförlopp 18
Nationellt vårdprogram 18
Inklusion i standardiserat vårdförlopp 18
Hantering av återfall (recidiv) 18
Utredningsförloppet 19
Inklusion i kliniska studier 19
Ledtider 19
Koordinatorsfunktion 19
Samarbete över regiongränser 19
Uppdatering 19

Kapitel 6
Arbetsgruppens sammansättning 20

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 region för att skapa en organisation och resurser som möjliggör genomförande.

Förändringar jämfört med tidigare version

Revidering 2020-11-15, remissversion

I denna revidering har följande ändrats:

- Utredningsförlopp:
  - Block C: Justering av när MRT bör omfatta de regionala lymfkörtlarna
  - Riskgruppsindelningen justerad i enlighet med det nationella vårdprogrammet.
- Tabellen med ledtider justerad för att harmonisera med kodningsvägledningen. Ingen ändring i rekommenderad handläggning.
- Indikatorer för kvalitet uppdaterade i enlighet med Koll på läget.
- Arbetsgruppen uppdaterad.

Korrigering 2020-03-30

Utredningsförlopp: Korrigering av felaktig PSA-nivå i definitionen av högriskcancer.

Revidering 2020-03-03

I denna revidering 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 samt för män som behandlas med 5-alfareduktashämmare.
- Remiss till urolog: tillägg kring bl.a. anamnes, läkemedel och kontraindikationer mot MRT.
- Utredningsförlopp:
  - Utredningen inleds med remissgranskning. Män som har utretts tidigare kan planeras för individualiserad utredning.

Remissversion

  - 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.
  - Om kapaciteten för MRT prostata är otillräcklig kan besök på urologimottagning erbjudas utan föregående MRT. Man kan då med anamnes (samsjuklighet, ärftlighet), palpation, ultraljud och beräkning av PSA-densitet avgränsa en grupp med så låg risk för behandlingskrävande prostatacancer att vare sig MRT eller prostatabiopsi är motiverad (se det nationella vårdprogrammet).
  - 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.
- 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.”
- Förtydliganden av vilka patienter som ska avslutas med koden ”Misstanke om cancer avskrivs”
- Indikatorer för kvalitet uppdaterade.
- Standardtext om hantering av återfall införd.
- Arbetsgruppen uppdaterad.

Revidering 2016-10-24

Vid revideringen hösten 2016 gjordes följande större ändringar:

- Ärftlighet lagdes till vid misstanke, hematospermi togs bort och kriterierna för vattenkastningsbesvär förenklades.
- Beskrivningen av initial handläggning av män utan symtom ersattes av en hänvisning till vårdprogrammet.
- Ett förhöjt PSA enligt tabell definierades som välgrundad misstanke efter första provet och skulle inte som tidigare leda till omprov.
- Gränsvärdena för PSA började gälla samtliga män och inte bara män med symtom.
- Utredningen inleddes med förnyat PSA-prov. Blocken omfördelades för att bättre spegla patientens process. Multidisciplinär mottagning infördes som ett alternativ till MDK. Beskrivningen av vilka patienter som ska genomgå bilddiagnostik förenklades.
- Beskrivningen av MDK ersattes av en hänvisning till vårdprogrammet.
- Beskrivningen av beslut om behandling vid låg- och mellanriskcancer ändrades.
- Ledtiderna för nationell uppföljning delades på behandlingsmetod och inte patientgrupp. Fler tidsintervall infördes.
- De ingående ledtiderna räknades om och delades upp på intervall som beskriver hela processen.

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 120 000 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. Två regioner (Skåne och Västra Götaland) påbörjade år 2020 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.

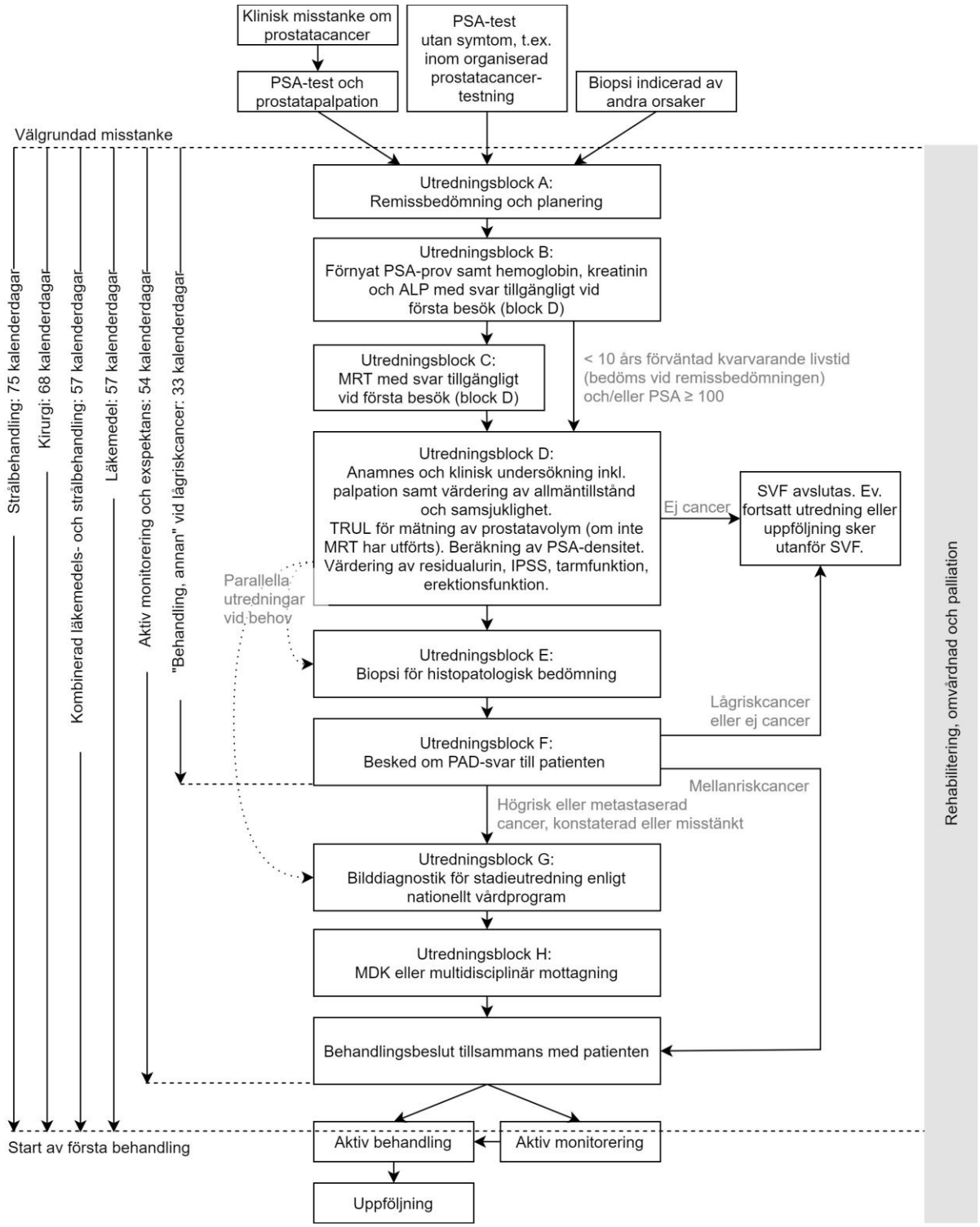
Prostatacancer utan spridning i riskgrupperna hög eller mycket hög risk medför däremot en betydande dödlighet inom 5–10 år från diagnos om den inte behandlas. Bilddiagnostik för stadieutredning är nästan alltid motiverad. De flesta män med högriskcancer kan behandlas med antingen operation, strålbehandling eller 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
- 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 (PSA-prov bör inte tas i samband med symtom som skulle kunna bero på infektion i urinvägar eller genitalia, annat än vid stark klinisk misstanke om prostatacancer).

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. För män som behandlas med 5-alfareduktashämmare (dutasterid och finasterid) ska gränsvärdena i tabellen halveras.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd (förhårdnad i prostatakörteln).
- Urolog bedömer att det finns indikation för diagnostisk prostatabiopsi.

Ålder	Gränsvärden för PSA
< 70 år	≥ 3 µg/l
70–80 år	≥ 5 µg/l
> 80 år	≥ 7 µg/l

Remissversion

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)
  - tidigare sjukdomar och behandlingar, särskilt om patienten nyligen haft en urinvägsinfektion eller tidigare har utretts för prostatacancer
  - höftprotes (kan innebära att kontrast ska ges vid MR)
  - möjlig kontraindikation för MR: elektroniskt implantat (t ex pacemaker), äldre intrakraniella metallclips, metallsplitter, vikt > 140 kg, klaustrofobi
  - 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

<table>
<tr><th colspan="2">Block A, vid urologienhet</th></tr>
<tr><td colspan="2">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 (samsjuklighet, ärftlighet), palpation, ultraljud och beräkning av PSA-densitet avgränsa en grupp med så låg risk för behandlingskrävande 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 urinvägsinfektion eller om han har en komplicerande sjukdom som gör utredning enligt SVF olämplig.</td></tr>
<tr><th>Block B</th><th>Block C</th></tr>
<tr><td>Förnyat PSA-prov samt hemoglobin, kreatinin och ALP med svar tillgängligt vid block D</td><td>MRT med svar tillgängligt i block D
Vid PSA > 50 µg/l eller palpatorisk misstanke om lokalt avancerad cancer bör MRT omfatta de regionala lymfkörtlarna</td></tr>
<tr><th>Block D (första besök i specialiserad vård)</th><th>Block E</th></tr>
<tr><td>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</td><td>Biopsi för histopatologisk bedömning</td></tr>
<tr><th>Block F</th><th>Block G</th></tr>
<tr><td>Besked om PAD-svar till patienten</td><td>Bilddiagnostik för stadieutredning enligt nationellt vårdprogram</td></tr>
<tr><th>Block H</th><td></td></tr>
<tr><td>MDK eller multidisciplinär mottagning</td><td></td></tr>
</table>

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 fattats tillsammans med patienten 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**
Cancer med hög eller mycket hög risk 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. SVF ska avslutas med kod VJ178. Koden kallas ”Misstanke om cancer avskrivs” bör tolkas som ”Misstanke är ej bekräftad”. Gäller även vid histologisk misstanke om cancer eller fynd av prostatisk inraepitelial neoplasi (PIN).

Remissversion

* Definitioner ur vårdprogrammet:

- Mycket låg risk: T1c, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA < 10 µg/l och 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-T2c och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19 µg/l

- Högrisk: En av följande högriskfaktorer: T3, Gleasonsumma 8, Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsier, Gleasonsumma 4 + 3 i riktade biopsier från PI-RADS 5, PSA 20 - 49 µg/l
- Mycket hög risk: Två eller fler av ovanstående högriskfaktorer, eller minst en av följande: T4, Gleasonsumma 9–10, PSA ≥ 50 µg/l.

Multidisciplinär konferens (MDK)

Handläggningen bör diskuteras på en MDK med de deltagare och i de situationer som anges i det nationella vårdprogrammet.

Klassifikation och beslut om behandling

Beslut om behandlingsrekommendation ska fattas vid MDK. Konstaterad prostatacancer ska Gleasongraderas enligt ISUP 2019, 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.

Remissversion

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
- 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 (samma ledtid gäller för kombinerad läkemedels- och strålbehandling)	57 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Start av aktiv monitorering eller exspektans (behandlingsbeslut)*	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.

* Samma ledtid gäller vid enbart palliativ symtomlindrande (ej tumörspecifik) behandling. Koden ska sättas vid datum för behandlingsbeslutet tillsammans med patienten. Själva behandlingen (mot t.ex. illamående, smärta) har ofta startat redan under utredningen.

Remissversion

Ingående ledtider

Ledtiderna för nationell uppföljning bedöms förutsätta följande ingående tider. Syftet med sammanställningen är att göra processen överskådlig, men regionerna 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
Cancer med hög eller mycket hög risk, samt 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 eller 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 avgör vilken behandling som ska ges.

* För män som påbörjar behandling med bikalutamid blir tiden till start av läkemedelsbehandling ett par veckor längre, eftersom de bör få bröstbestrålning före behandlingsstart.

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	
Kontaktsjuksköterska Andel män med nydiagnostiserad prostatacancer som har en namngiven kontaktsjuksköterska.	90 %
Multidisciplinär konferens/mottagning vid M1 Andel män högst 80 år med primärt metastaserad sjukdom (M1), som diskuterats på MDK.	80 %
Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer Andel män högst 80 år med högriskcancer utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Högriskcancer indelas i lokaliserad högriskcancer och lokalt avancerad cancer.	80 %
Intra-/interfasciellt nervsparande resektion Andel opererade män med låg- eller mellanrisktumör som genomgick nervsparande resektion.	80 %
Negativa resektionsränder Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.	90 %
ePROM baslinjeenkät Andel av opererade män som har rapporterad ePROM-baslinjeenkät.	100 %
Ej allvarlig urininkontinens efter RP Andel män som ej har allvarlig urininkontinens 12 månader efter utförd radikal prostatektomi.	

Remissversion

Onkologi	
Strålbehandling rapporterad till NPCR 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.	80%
Kontaktsjuksköterska Andel män som erhållit kurativ primär strålbehandling som har en namngiven kontaktsjuksköterska.	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.	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 fått 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 region 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 regiongränser

För att vården ska vara sammanhållen och utan onödiga väntetider för patienten kommer införandet av standardiserade vårdförlopp att ställa stora krav på samarbete mellan regioner. Vid införandet bör man tidigt identifiera de delar av vårdförloppet som kräver samverkan med andra regioner. 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 valfri region.

Uppdatering

Arbetsgruppen kommer att se över det standardiserade vårdförloppet årligen och uppdatera det vid behov.

Remissversion

KAPITEL 6

Arbetsgruppens sammansättning

Vårdprogramgruppens medlemmar 2020

Ola Bratt, ordförande, professor, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst
Camilla Thellenberg Carlsson, med.dr., onkolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr
Bengt Friedrich, med.dr., urolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr
Hampus Nugin, urolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala Örebro
Lennart Åström, med.dr., onkolog, Gävle sjukhus, RCC Uppsala Örebro
Stefan Carlsson, docent, urolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm Gotland
Marie Hjälm-Eriksson, med.dr., onkolog, S:t Görans sjukhus, 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, RCC Väst
Olof Ståhl, med.dr., onkolog, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd
Fredrik Jäderling, med.dr., radiolog, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Annika Skoog, kontaktsjuksjuksköterska, Helsingborgs lasarett
Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Johan Sällström, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet
Inge Nilsson, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet
Karin Hellström, koordinator, RCC Uppsala Örebro
Madeleine Hägglund, koordinator, RCC Uppsala Örebro

Adjungerade experter som även varit engagerade i SVF

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

Psykosocialt omhändertagande: Elisabeth Skeppner, med.dr, kurator, Urologkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Klinisk kemi (PSA): Charlotte Becker, Skånes universitetssjukhus

Primärvård: Elinor Nemlander, vårdutvecklingsledare CaPrim, specialistläkare allmänmedicin, Sophiahemmets Husläkarmottagning, Stockholm

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se