

Prostatacancer

Nationellt vårdprogram

2022-06-21 Version: 7.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	7
Förändringar och förbättringsområden	7
1.1 Väsentliga nyheter och förändringar	7
1.2 Förbättringsområden.....	10
Kapitel 2	12
Inledning	12
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	12
2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner	12
2.3 Standardiserat vårdförlopp.....	12
2.4 Lagstöd.....	13
2.5 Evidensgradering.....	13
2.6 Vårdprogrammets giltighet för personer med prostata som inte är män	13
2.7 Anpassning till pandemin med covid-19.....	14
2.8 Förkortningar	15
Kapitel 3	17
Mål med vårdprogrammet.....	17
Kapitel 4	18
Bakgrund och orsaker	18
4.1 Incidens, dödlighet och prevalens.....	18
4.1.1 Incidens (antal nya fall)	18
4.1.2 Dödlighet.....	19
4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer)	20
4.1.4 Framtidsprognos	21
4.2 Orsaker och riskfaktorer.....	21
4.3 Naturalförlopp	21
Kapitel 5	23
Primär prevention.....	23
5.1 5-alfareduktashämmare	23
5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin.....	23
5.3 Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer	23
5.4 Tobaksrökning	24
Kapitel 6	25
Testning för tidig diagnostik	25
6.1 Befolkningsbaserad screening	25
6.2 Organiserad prostatacancertestning	25
6.2.1 Kompletterande diagnostiska tester i OPT	26
6.3 Individbaserad 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	Uppföljning av ärftlig riskgrupp.....	30
6.5	Cancergenetisk utredning och genetisk testning.....	31
6.5.1	Testning för BRCA2.....	31
6.5.2	Testning för HOXB13-G84E.....	32
6.5.3	Behandlingsprediktiv genetisk testning.....	32

Kapitel 7..... 34

Klinisk diagnostik..... 34

7.1	Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov, samt kriterier för remiss till standardiserat vårdförlopp (SVF).....	34
7.2	Rekommendationer för fortsatt utredning.....	35
7.3	Prostataspecifikt antigen (PSA).....	35
7.3.1	Allmänna överväganden.....	35
7.3.2	Felkällor vid bedömning av PSA-värden.....	36
7.3.3	5-alfareduktashämmarens effekt på PSA-värdet.....	36
7.3.4	PSA-densitet.....	37
7.3.5	Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA).....	37
7.4	Andra diagnostiska test.....	37
7.5	Bilddiagnostik.....	38
7.5.1	Transrektalt ultraljud (TRUL).....	38
7.5.2	Magnetresonanstomografi (MRT).....	38
7.6	Prostatabiopsier.....	41
7.6.1	Allmänna överväganden.....	44
7.6.2	Infektionsprofylax.....	44
7.6.3	Riktade biopsier efter MRT.....	44
7.6.4	Systematiska biopsier som komplement till riktade biopsier.....	45
7.6.5	Systematiska transrektala biopsier utan samtidiga riktade biopsier.....	46
7.6.6	Transperineala biopsier.....	48
7.7	Diagnosbesked.....	49
7.8	Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet.....	50
7.8.1	Kontaktsjuksköterska.....	50
7.8.2	Kurator.....	50
7.8.3	Psykosocialt stöd.....	51
7.8.4	Närstående.....	52
7.8.5	Min vårdplan.....	52
7.8.6	Information om prostatacancer till patienten.....	52
7.8.7	Aktiva överlämningar.....	53
7.9	Patientföreningar.....	53

Kapitel 8..... 55

Kategorisering av tumören..... 55

8.1	Histopatologi.....	55
8.1.1	Inledning.....	55
8.1.2	Gleasongradering.....	56
8.1.3	Rapportering av procentuell andel grad 4.....	58
8.1.4	Gradgrupper.....	61
8.1.5	Perineural infiltration (PNI).....	61
8.1.6	Extraprostatisk extension (EPE) samt invasion av sädesblåsorna (SVI) och andra organ.....	62
8.1.7	Immunhistokemi.....	62
8.1.8	Prostatisk intraepitelial neoplas (PIN).....	62
8.1.9	Inflammation i prostatabiopsier.....	62
8.1.10	Sällsynta former av primär prostatacancer.....	63
8.1.11	Patologens rapportering.....	63
8.2	Utredning för stadiindelning.....	64
8.2.1	TNM-klassifikation enligt UICC (8:e upplagan, 2017).....	65
8.2.2	Lokalt stadium (T).....	66
8.2.3	Regionala lymfkörtlar (N).....	67

8.2.4	Fjärrmetastasering (M)	67
8.3	Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning	68

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	Behandlingsval vid icke spridd prostatacancer	73
10.1.4	Kirurgi eller strålbehandling?	75
10.2	Metoder	78
10.2.1	Aktiv monitorering	78
10.2.2	Exspektans	80
10.2.3	Radikal prostatektomi	81
10.2.4	Primär extern strålbehandling	82
10.2.5	Brakyterapi: allmänna principer	85
10.2.6	Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling	86
10.2.7	Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling	86
10.2.8	Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling	86
10.2.9	Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling	87
10.2.10	Strålbehandling med protoner	87
10.2.11	Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer	87
10.2.12	Fokal behandling	88
10.3	Neoadjuvant och adjuvant behandling	89
10.3.1	Neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling inför och efter kirurgi	89
10.3.2	Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi	89
10.3.3	Hormonbehandling i samband med strålbehandling	91
10.3.4	Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika	92
10.3.5	Annan neoadjuvant och adjuvant behandling	93
10.4	Primär hormonell behandling vid M0	93
10.4.1	Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid)	94
10.5	Omvårdnad och rehabilitering i samband med kurativt syftande behandling	95
10.5.1	Biverkningar	95
10.5.2	Information och stöd till patienten	95

Kapitel 11	97
Lokalt återfall efter kurativt syftande behandling	97

11.1	Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi	97
11.1.1	Bakgrund och utredning	98
11.1.2	Strålbehandling	99
11.1.3	Exspektans och hormonell behandling	100
11.2	Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling	101
11.2.1	Bakgrund	101
11.2.2	Exspektans och hormonell behandling	102
11.3	Omvårdnad och rehabilitering i samband med besked om återfall	102

Kapitel 12	104
Primär behandling av prostatacancer med spridning	104

12.1	Oligometastatisk prostatacancer (inklusive cN1M0)	104
12.1.1	Introduktion	106
12.1.2	Primär spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0)	106
12.1.3	Primär oligometastatisk fjärrspridning (M1)	106
12.1.4	Oligometastatiskt återfall med lymfkörtelmetastaser (cN1M0)	107
12.1.5	Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning (M1)	107

12.2	Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1)	108
12.3	Olika typer av kastrationsbehandling	111
12.3.1	Kirurgisk kastration	111
12.3.2	Medicinsk kastration med GnRH-analog	111
12.3.3	Medicinsk kastration med GnRH-antagonist	111
12.3.4	Kombinerad androgen blockad	112
12.3.5	Intermittent behandling med GnRH-analog	112
12.3.6	Parenteral östrogenbehandling	112
12.3.7	Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom	113

Kapitel 13 114

Kastrationsresistent prostatacancer 114

13.1	Definition och initial handläggning	114
13.2	Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0)	115
13.3	Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC)	117
13.3.1	Neuroendokrin differentiering	118
13.3.2	Uppföljning och utvärdering av behandling	119
13.3.3	Avslutande av sjukdomsspecifik behandling	119
13.3.4	Hormonellt verkande behandlingar	120
13.3.5	Cytostatika	120
13.3.6	Radionuklidbehandling	121
13.3.7	PARP-hämmare	122
13.3.8	Kortison, progesteron, östrogen	123
13.3.9	Framtiden	123
13.3.10	Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent prostatacancer	124

Kapitel 14 125

Palliativ vård och insatser 125

14.1	Palliativ strålbehandling mot primärtumören	125
14.2	Palliativ strålbehandling mot skelettmetastaser	126
14.3	Ryggmärgskompression	126
14.4	Obstruktion av nedre urinvägar	126
14.5	Obstruktion av övre urinvägar	127
14.6	Behandling med kortison	127

Kapitel 15 128

Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling 128

15.1	Kontaktsjuksköterska	128
15.2	Min vårdplan	128
15.3	Aktiva överlämningar	129
15.4	Fortlöpande cancerrehabilitering	129
15.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	129
15.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	129
15.5	Sexualitet	130
15.5.1	Sexuell rehabilitering	130
15.5.2	Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård	130
15.5.3	Sexuell lust	130
15.5.4	Orgasm, ejakulation och urinläckage vid sex	130
15.5.5	Penisförändring	131
15.5.6	Erektill dysfunktion	131
15.5.7	Kastrationsbehandling och sexualitet	132
15.5.8	Infertilitet	133
15.6	Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer	133
15.7	Urinläckage efter radikal prostatektomi	134

15.7.1	Uroterapi	134
15.7.2	Farmakologisk behandling	134
15.7.3	Implantatkirurgi.....	134
15.8	Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling	135
15.8.1	Urinvägsbesvär	135
15.8.2	Tarmbesvär	136
15.9	Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos	137
15.9.1	Diagnostik	137
15.9.2	Behandling	138
15.10	Fistelbildning efter strålbehandling	138
15.11	Lymfödem och bensvullnad av venös stas	138
15.11.1	Behandling	138
15.12	Biverkningar av kastrationsbehandling.....	139
15.13	Förebyggande av skelettkomplikationer	139
15.13.1	Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer	140
15.13.2	Förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer	141
15.14	Fysisk aktivitet	141
Kapitel 16		142
Egenvård		142
Kapitel 17		143
Uppföljning		143
17.1	Mål med uppföljningen.....	143
17.2	Behovsbedömning för rehabilitering.....	144
17.3	Självrapportering av symtom.....	144
17.4	Specifika rekommendationer om uppföljning.....	144
17.4.1	Patienter som har fått kurativt syftande behandling.....	144
17.4.2	Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling.....	145
17.4.3	Patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser	145
17.4.4	Patienter med fjärrmetastaser	146
17.5	Ansvar	146
17.5.1	Remissinnehåll vid överlämning av uppföljningsansvar	146
17.6	Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning	147
17.7	Bakgrund och evidensläge.....	147
Kapitel 18		148
Underlag för nivåstrukturering		148
Kapitel 19		150
Kvalitetsregister		150
Kapitel 20		151
Kvalitetsindikatorer och målnivåer		151
20.1	Koll på läget – urologi	151
20.2	Koll på läget – onkologi.....	152
Kapitel 21		154
IPÖ prostatacancer		154
Kapitel 22		155
Referenser		155

Kapitel 23	202
Förslag på fördjupning	202
Kapitel 24	204
Vårdprogramgruppen	204
24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	204
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2021.....	204
24.3 Adjungerade experter	204
24.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	205
24.5 Jäv och andra bindningar.....	205
24.6 Vårdprogrammets förankring	205
Bilaga 1	207
Broschyr om PSA-prov	207
Bilaga 2	208
Exempel på protokoll för MRT prostata.....	208
Bilaga 3	209
Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata.....	209
Bilaga 4	210
Mall för patologiremiss för prostatabiopsier	210
Bilaga 5	211
Patologi.....	211
Bilaga 6	212
Frågeformulär: urinsymtom, tarmbesvär och sexuell funktion	212
Bilaga 7	215
Patientinformation: Tidigt upptäckt prostatacancer.....	215
Allmänt om behandling av tidigt upptäckt prostatacancer	215
Aktiv monitorering.....	215
Operation	216
Strålbehandling	216
Biverkningar vid behandling av tidigt upptäckt prostatacancer	216
Sexuella förändringar	216
Biverkningar från urinblåsa och urinrör.....	217
Tarmbiverkningar.....	217
Övriga biverkningar	217
Uppföljning och kompletterande behandling.....	218
Bilaga 8	219
Patientinformation: Egenvård	219
Motion	219
Rökning.....	219
Alkohol	219
Kost.....	219
Komplementär och alternativ medicin.....	220

Bilaga 9	221
Patientinformation: Prostatacancer och sexualitet	221
Påverkan på sexualiteten vid behandling av prostatacancer	221
Påverkan på sexlivet efter en operation	221
Påverkan på sexlivet av strålbehandling	221
Påverkan på sexlivet av hormonell behandling.....	222
Påverkan på fertiliteten vid behandling av prostatacancer	222
Fertilitet efter strålbehandling	222
Fertilitet efter operation.....	222
Fertilitet under och efter cytostatika och hormonell behandling	222
Det finns hjälp att få.....	222
Behandling av erektionsproblem	223
Läkemedel i form av tabletter	223
Läkemedel som injektion i penis svällkroppar.....	224
Läkemedel som förs in i urinröret eller droppas i urinrörsmynningen	224
Vakumpump, vibrator, penisring och penisstöd	225
Implantat (protes)	225
Mer information.....	225
 Bilaga 10	 226
Patientinformation: Hormonell behandling	226
När används hormonell behandling?	226
Olika typer hormonell behandling för prostatacancer	226
Biverkningar av kastrationsbehandling (medicinsk och kirurgisk)	227
Hormonbehandling i kombination med strålbehandling	227
Behov av stöd	227
Vad kan du göra själv?	228
Senare tillägg av annan behandling	228
 Bilaga 11	 229
Uppföljning av män med prostatacancer.....	229
 Bilaga 12	 230
Information om patient- och närståendeföreningar Skriven av	
Prostatacancerförbundet.....	230
 Bilaga 13	 231
Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall	231

KAPITEL 1

Förändringar och förbättringsområden

1.1 Väsentliga nyheter och förändringar

Nedan beskrivs kort nyheter och förändringar i version 7.0 av vårdprogrammet.

Informationsbroschyr om PSA: Broschyren om fördelar och nackdelar med PSA-prov har reviderats, se [Bilaga 1](#). Den ges nu ut av 1177 och Regionala cancercentrum i samverkan (tidigare Socialstyrelsen). Brochyren kommer inte längre att tryckas upp centralt, istället har varje huvudman ansvar för att den distribueras i pappersform eller används digitalt.

Utredning och behandling av personer med prostata som inte är män. Det finns mycket lite forskning och erfarenhet om prostatacancerrelaterade frågor för personer med prostata som inte är män. Vårdprogramsgruppen rekommenderar att varje sjukvårdsregion bildar en grupp som ansvarar för att samla kunskap och erfarenhet om utredning och behandling av denna patientgrupp. Var god se [Kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering](#).

Registrering av MRT, biopsi, patologisvar på INCA-plattformen för diagnostik: Bedömning av MRT prostata, prostatabiopsiering och PAD-svar för prostatabiopsier kan kvalitetssäkras genom registrering i IPÖs nya moduler.

MRT för bedömning av lokal tumörutbredning: Fynd som starkt talar för extraprostatisk cancerväxt (EPE/SVI 5) medför klassificering av cancer som högrisk. I avsnitt [8.2.2 Lokalt stadium \(I\)](#) och på beskrivs hur misstanke på extraprostatisk cancerväxt på MRT bör bedömmas och beskrivas.

Prostatabiopsier, märkning av preparaten: I avsnitt [7.6 Prostatabiopsier](#) anges nya riktlinjer för hur biopsipreparaten bör märkas så att det tydligt framgår vilka biopsier som riktats mot en misstänkt tumör och vilka som är systematiska.

Prostatabiopsier, förebyggande av infektioner: För att minska risken för infektion bör rektum desinficeras med jod-povidon inför biopsin, se [7.6.2 Infektionsprofylax](#). Transperineal biopsiering bör övervägas. Kompetens för att ta transperineala prostatabiopsier bör finnas i samtliga regioner. Se [7.6.6 Transperineala biopsier](#).

Patologi: Avsnittet har uppdaterats, bland annat med beskrivning av kribriforma mönster och bedömning av extraprostatisk extension. Gleasongraderingen av preparat från radikal prostatektomi har anpassats till WHO's och ISUP's rekommendation att ett tredje mönster av högre grad ska ingå i Gleasonsumman som sekundärt mönster om det omfattar >5% av cancer. Se [8.2.1 Gleasongradering](#).

Bedömning inför kurativt syftande behandling: Patienterna bör inför behandlingsdiskussionen besvara NPCRs elektroniska enkät om urinvägsfunktion (omfattar IPSS), tarmfunktion och sexuell funktion (ePROM kurativ i IPÖ).

Aktiv monitorering: Aktiv monitorering av mellanriskcancer är främst aktuell vid låg PSA-densitet, icke palpabel och icke synlig tumör, vilket nu är specificerat i vårdprogrammet. Det är inte nödvändigt att palpera prostata vid monitorering av prostatacancer med mycket låg risk och PI-RADS 1-2 enligt MRT. Se [10.2.1 Aktiv monitorering](#).

Strålbehandling: Ultrahypofraktionerad och hypofraktionerad extern strålbehandling kan användas även vid högriskcancer. Extern strålbehandling med fokal boost mot tumör synlig på MRT kan övervägas som alternativ till HDR brakyterapi vid högriskcancer. Se [10.2.4 Primär extern strålbehandling](#).

Strålbehandling: Prerektal spacer kan övervägas för patienter med ökad risk för rektala biverkningar. Vårdprogramsgruppen följer MTP-rådet rekommendation, som innebär först införa metoden i Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Region Uppsala och Region Västerbotten med strukturerad uppföljning och att tills vidare endast använda den inom ramen för kliniska prövningar i övriga regioner. Se [10.2.4 Primär extern strålbehandling](#).

Strålbehandling: Strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna kan övervägas för män med cancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk utan eller med ett fåtal påvisade regionala lymfkörtelmetastaser enligt PSMA-PET-CT. Se [10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer](#).

Hormonbehandling i samband med primär strålbehandling: Många förändringar har gjorts, se [10.3.3 Neoadjuvant, konkomitant och adjuvant hormonbehandling i samband med strålbehandling](#). I korthet:

- 6 månaders hormonbehandling bör påbörjas samtidigt som strålbehandlingen vid prognostiskt ogynnsam mellanriskcancer (dvs ges konkomittant och adjuvant), inte som tidigare 3 månader före.
- De prognostiskt ogynnsamma faktorerna är: två mellanriskkriterier (T2b-c, Gleasonsumma 7, PSA 10-20 µg/l) eller Gleasonsumma 4+3=7 eller mer än hälften av systematiska biopsier med cancer. Små fynd av Gleasonsumma 4+3=7 eller utbredd Gleasonsumma 3+3=6 som enda riskfaktor motiverar sannolikt inte hormonbehandling.
- Adjuvant hormonbehandling under 2-3 år rekommenderas inte längre för all högriskcancer, endast vid påtagligt stor tumörvolym och vid mycket hög risk.
- Följande undergrupp till mycket hög risk rekommenderas nu adjuvant behandling med både GnRH-analog i 3 år och abirateron plus prednisolon i 2 år: N1 eller två av faktorerna T3-4, PSA > 40 µg/l, Gleasonsumma 8-10.

Återfall efter kurativt syftande behandling, omvårdnad: Besked om återfall innebär ofta en minst lika svår kris- eller stressreaktion som ett diagnosbesked. Vårdprogrammet lyfter nu fram behovet av psykococialt stöd för män med nyligen konstaterat återfall. Se [11.3 Omvårdnad och rehabilitering i samband med besked om återfall](#).

Återfall efter radikal prostatektomi, initial observation för vissa grupper: Låga, långsamt ökande PSA-värden efter mer än 2-5 år hos män med omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid bör medföra upprepade PSA-prov med några månaders mellanrum för bedömning av PSA-dubblingstid inför ställningstagande till strålbehandling. Se [11.1 Återfall \(stigande PSA\) efter radikal prostatektomi](#).

Postoperativ strålbehandling, lägre stråldos för lågriskgrupp: Vid PSA ≤ 0,5 µg/l och Gleasonssumma 6-7 bör strålbehandlingen ges till 64 Gy i 32 fraktioner. Vid högre PSA eller Gleasonssumma bör 70 Gy ges i 35 fraktioner. Se [11.1.2 Strålbehandling](#).

Postoperativ strålbehandling, adjuvant hormonbehandling: Strålbehandling mot prostatabädden bör kombineras med 2 års med bicalutamid vid PSA $\geq 0,7$ $\mu\text{g/l}$ (indikationen Gleasonsumma 8-10 har tagits bort). Vid andra riskfaktorer för mikrometastatisk sjukdom bör 6 månaders konkomitant och adjuvant behandling med GnRH-agonist övervägas. Se [11.1.2 Strålbehandling](#).

Nivåstrukturering, systemisk behandling av män med spridd prostatacancer: Systemisk behandling (inklusive hormonell behandling) av män med spridd prostatacancer bör skötas vid enheter med god erfarenhet av de olika tillgängliga behandlingarna. Enheten bör ha tillgång till uro-onkologisk kompetens, åtminstone via MDK. Se [18 Underlag för nivåstrukturering](#).

Metastaserad prostatacancer, kombinerad behandling: Trippelbehandling med GnRH-agonist plus docetaxel plus abirateron med prednisolon, bör erbjudas till patienter med nyligen påvisad utbredd fjärrmetastasering (≥ 4 skelettmetastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering), under förutsättning att de bedöms tåla denna kombination. Se [12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser \(M1\)](#). Övriga patienter i gott allmäntillstånd (inklusive de med cN1M0) bör erbjudas apalutamid, enzalutamid eller docetaxel i kombination med kastrationsbehandling. För män med oligometastisk sjukdom bör även lokal strålbehandling mot primärtumören övervägas. Patienter med oligometastisk sjukdom som inte bedöms tåla eller som avböjer dessa kombinationsbehandlingar bör få behandling med enbart bicalutamid eller kastrationsbehandling. Se [12.1 Oligometastatisk prostatacancer](#).

Metastaserad prostatacancer, behandling med PARP-hämmare, genetisk testning: TLV godkände i maj 2022 olaparib för subventionering som sista linjen mot metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos patienter med mutation i BRCA1 eller BRCA2, konstitutionell ("germline") eller i tumören ("somatisk"), se [kapitel 13 Kastrationsresistent prostatacancer](#). BRCA1/2-mutation bör vara påvisad med en validerad testmetod vid ett kvalificerat laboratorium. Eftersom TLVs beslut kom under pågående remissrunda för detta vårdprogram, har vi inte gett några rekommendationer om hur mutationsutredningen bör utföras, men ett flertal överväganden beskrivs i avsnittet [6.5 Onkogenetisk utredning och genetisk testning](#).

Osteoporos: Rekommendationerna har förenklats. Män som får någon av de nya hormonella behandlingarna, radium-223 eller docetaxel med prednisolon bör få behandling för osteoporos. DXA bör rutinemässigt beställas vid start av kastrationsbehandling för män över 80 år. Som behandling för osteoporos rekommenderas i första hand årlig infusion zoledronsyra 5 mg. Se [15.17 Förebyggande av skelettkomplikationer](#).

Uretrastriktur efter strålbehandling medför risk för fistelbildning och bör därför handläggas vid en urologisk enhet med stor erfarenhet av uretrastrikturer och fistlar. Se [15.13 Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos](#).

Uppföljning efter kompletterande systemisk behandling vid M1: DT buk/torax och skelettskintigrafi bör utföras efter 6 månaders kompletterande behandling med något av de nya hormonellt verksamma preparaten. När docetaxel har givits som tillägg bör bildiagnostiken upprepas några veckor efter avslutad behandling med docetaxel. [12.2 Primärbehandling vid fjärrmetastaser \(M1\)](#).

Uppföljning efter kurativt syftande behandling: Uppföljningstiden efter kurativt syftande behandling bör individualiseras. En del män bör följas med PSA-prov i mer än 10 år, medan andra kan avsluta uppföljningen tidigare.

Uppföljning vid fjärrmetaserad sjukdom: Eftersom det nu finns många effektiva behandlingar för kastrationsresistent sjukdom, bör män med fjärrmetaserad sjukdom i remission under hormonell behandling lämna blodprov var tredje månad (tidigare var sjätte). Se [17.4 Specifika rekommendationer om uppföljning](#).

Patientinformationerna har uppdaterats:

- [Bilaga 8 Patientinformation, tidigt upptäckt prostatacancer](#)
- [Bilaga 9 Patientinformation, egenvård](#)
- [Bilaga 10 Patientinformation, prostatacancer och sexualitet](#)
- [Bilaga 11 Patientinformation, hormonell behandling](#).

1.2 Förbättringsområden

Återhållsamhet med PSA-testning av symptomfria äldre män: Män med förväntad kvarvarande livstid under 10-15 år bör avrådas från PSA-testning i frånvaro av symptom 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 ett enda kalenderår. Andelen varierade mellan olika regioner, men i samtliga regioner var andelen testade större bland män över 80 år än bland män mellan 60 och 70 år. Utvecklingen av incidensen talar för att alltför många män med förhållandevis kort kvarvarande livstid fortfarande PSA-testas i frånvaro av symptom.

Utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning: Sedan 2020 rekommenderas remiss till onkogenetisk mottagning för utredning för män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 med förstagradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer. Denna rekommendation har sannolikt ännu inte implementerats fullt ut vid samtliga enheter. Eftersom påvisad mutation i BRCA1/2 sedan våren 2022 innebär att PARP-hämmare kan användas som behandling vid metastaserad kastrationsresistent sjukdom är det än mer motiverat att utreda patienter med hög sannolikhet för sådan mutation.

Individuella vårdplaner: Regionala cancercentrum i samverkans mål är att alla cancerpatienter bör få en individuell, skriftlig vårdplan. Se avsnitt **Fel! Hittar inte referenskälla. Fel! Hittar inte referenskälla..**

PROM-enkät: De patienter som får en kurativt syftande behandling bör ges möjlighet att svara digitalt på ePROM-enkäten på mottagningen, eftersom andelen som svarar då sannolikt är högre än om de ombeds besvara den hemma. NPCR skickar uppföljande elektroniska enkäter via 1177 för registrering av biverkningar 12 månader efter behandling.

Rehabilitering: Rehabiliteringen av patienter med prostatacancer är eftersatt.

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

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, så argumentet bör 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. Om kastrationsbehandling kombineras med andra systemiska behandlingar ökar risken ytterligare. Rekommendationerna för utredning och behandling av osteoporos har nu förenklats har nu förenklats för att öka följsamheten. Se [15.17 Förebyggande av skelettkomplikationer](#).

Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC) 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 introducerades IPÖ PC även för icke spridd prostatacancer och för diagnostik.

Klinisk forskning: Fler patienter med prostatacancer bör inkluderas i kliniska forskningsprojekt. Vi har efter de olika behandlingsavsnitten angett vilka pågående akademiska kliniska forskningsprojekt som patienterna kan inkluderas i. För en översikt, se den nationella databasen över pågående kliniska studier inom cancervården – Cancerstudier i Sverige www.cancercentrum.se/cancerstudier.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

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

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-06-21. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Mellansverige.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner

Se [Förändringar och förbättringsområden](#). Tidigare versioner kan beställas via info@cancercentrum.se.

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
2020-03-03	Uppdaterad version fastställd, version 5.0
2021-04-13	Uppdaterad version fastställd, version 6.0
2021-06-22	Uppdaterad version fastställd, version 6.1
2022-06-21	Uppdaterad version fastställd, version 7.0

2.3 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 att block G ”Bildagnostik för stadietredning enligt nationellt vårdprogram” har förändrats, i och med den nya uppdelningen i hög och mycket hög risk: DT rekommenderas nu inte vid hög risk, enbart vid mycket hög risk.

2.4 Lagstöd

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

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

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

2.5 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. En bedömning av de vetenskapliga underlagens och rekommendationernas evidensgrad har gjorts enligt skalan: starkt (⊕⊕⊕⊕), måttligt (⊕⊕⊕), begränsat (⊕⊕) och otillräckligt (⊕) vetenskapligt underlag. Ambitionen är att alla rekommendationer i vårdprogrammet ska vara evidensbaserade, men ibland har denna ambition överskuggats av målet att i första hand skapa ett välfungerande arbetsverktyg för utredning och behandling.

2.6 Vårdprogrammets giltighet för personer med prostata som inte är män

I vårdprogrammet används termen ”män” för att beteckna personer som testas, utreds eller behandlas för prostatacancer, men det finns också personer med en prostata som inte är män. En del av dessa personer har en testosteronnivå inom det intervall som betraktas som normalt för män. För dessa personer är vårdprogrammets rekommendationer i allmänhet giltiga, även om särskilda individuella faktorer kan behöva vägas in – precis som för många män. För personer med prostata som behandlas med östrogen (t ex transkvinnor) är emellertid många

rekommendationer i vårdprogrammet inte giltiga, eftersom östrogenbehandlingen påverkar cancersns biologi. Bland annat påverkas PSA-nivåerna [1]. Det finns mycket lite forskning och endast begränsade erfarenheter om prostatacancerrelaterade frågor för dessa personer [2-4]. Vårdprogramsgruppen kan därför inte ge några specifika rekommendationer för hur de bör handläggas. Eftersom patientgruppen är liten och handläggningen av de berörda individerna kan innebära svåra överväganden bör varje sjukvårdsregion bilda en grupp som samlar kunskap och erfarenhet om prostatacancersjukvård personer med en prostata som inte är män. Dessa grupper bör samverka för att bilda en nationell multidisciplinär och multiprofessionell referensgrupp. Var god se [kapitel 18 Underlag för nivåstrukturer](#)

2.7 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 kontinuerligt ta ställning till vilken anpassning som de eventuellt behöver göra med anledning av pandemin, inklusive åtgärder 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.

Pandemins påverkan på prostatacancersjukvården kan komma att ändras under detta vårdprogramms giltighetstid. Uppdaterad, aktuell information från RCC i samverkan finns på [Kunskapsbanken](#).

2.8 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 också stiga vid en rad andra tillstånd som påverkar skelettet eller leverfunktionen.
CRPC	Kastrationsresistent prostatacancer.
DT	Datortomografi, kallas också skiktröntgen.
ED	Erektile dysfunktion.
Gy	Gray, en enhet för att mäta stråldos.
INCA	Informationsnätverk för cancervården.
IPSS	International Prostate Symptom Score, ett frågeformulär som värderar symtom som har med urineringen att göra.
IPÖ	Individuell patientöversikt. En grafisk presentation av sjukdomsförlopp och symtom.
KAD	Kvarliggande kateter i urinblåsan.
KI	Konfidensintervall, ett statistiskt mått på säkerheten av ett numeriskt värde.
MDK	Multidisciplinär konferens. Patientens sjukdom och behandling diskuteras vid ett möte där representanter från olika discipliner deltar, t.ex. kirurg, onkolog och radiolog.
MRT	Magnetresonanstomografi, kallas också magnetkamera.
mpMRT	Magnetresonanstomografi (magnetkamera) som utförs med både anatomiska bilder och särskilda tekniker som avspeglar t.ex. celltäthet och blodförsörjning. mp = multiparametrisk.
NPCR	Nationella prostatacancerregistret. Alla prostatacancerfall registreras i det nationella kvalitetsregistret som handläggs av RCC.
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ett samlingsnamn för inflammationshämmande, smärtstillande läkemedel.
PAD	Patologisk anatomisk diagnos. Den diagnos som en patolog ger efter mikroskopisk undersökning av vävnadsprov.
PET	Positronemissionstomografi, används för att diagnostisera tumörer och för att följa effekterna av en behandling.
PIN	Prostatisk intraepitelial neoplasi, cellförändringar som anses vara ett förstadium till prostatacancer, men långt ifrån alla som har PIN utvecklar en allvarlig prostatacancer.

PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System. PI-RADS är ett internationellt standardiserat verktyg som röntgenläkare använder för att bedöma sannolikheten att ett fynd på mpMRT-prostata är cancer.
PROM	Patient Reported Outcome Measures, patientrapporterad livskvalitet och funktionsstatus.
PREM	Patient Reported Experience Measures, patientrapporterad upplevelse av och tillfredsställelse med vården.
PSA	Prostata-specifikt antigen, ett ämne som utsöndras av såväl normala prostatakörtlar som prostatacancerceller. Man mäter halten av PSA i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.
PSMA	Prostata-specifikt membrantigen, en markör på ytan av prostatacancerceller och en del andra celler (men inte normala prostataceller). Antikroppar som binder till PSMA kan användas för diagnostik och behandling.
RCC	Regionalt cancercentrum.
RIK	Ren intermittent kateterisering. RIK innebär att patienten tömmer sin urinblåsa genom att själv föra in en kateter i urinblåsan. Katetern dras sedan ut när blåsan har tömts.
RR	Relativ risk. Exempel: RR 0,5 innebär en halverad risk.
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group, en amerikansk organisation som samordnar och driver forskning om strålbehandling
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 canceren har börjat. N står för spridningen till de närmaste (regionala) lymfkörtlarna. M står för spridningen med lymfa eller blod till andra organ än de regionala lymfkörtlarna.
TRUL	Transrektalt ultraljud, ultraljudsundersökning av prostatan, görs i samband med mellannålsbiopsi.
TUMT	Transuretral mikrovågsterapi, en metod för att behandla godartad prostataförstoring genom att via en kateter i urinröret värma upp prostatakörteln med mikrovågor.
TURP	Transuretral resektion av prostata, en operation som utförs genom urinröret för att åtgärda ett hinder för urinflödet. En godartad eller elakartad förstoring av prostatan hyvlas bit för bit bort med elektrisk ström.

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att ge en gemensam grund för handläggning av patienter med misstänkt eller bekräftad prostatacancer, så att variationerna mellan olika regioner och sjukhus minimeras. Åtgärdsgränserna för PSA hos män utan klinisk misstanke om prostatacancer är ett exempel.

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

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Incidens, dödlighet och prevalens

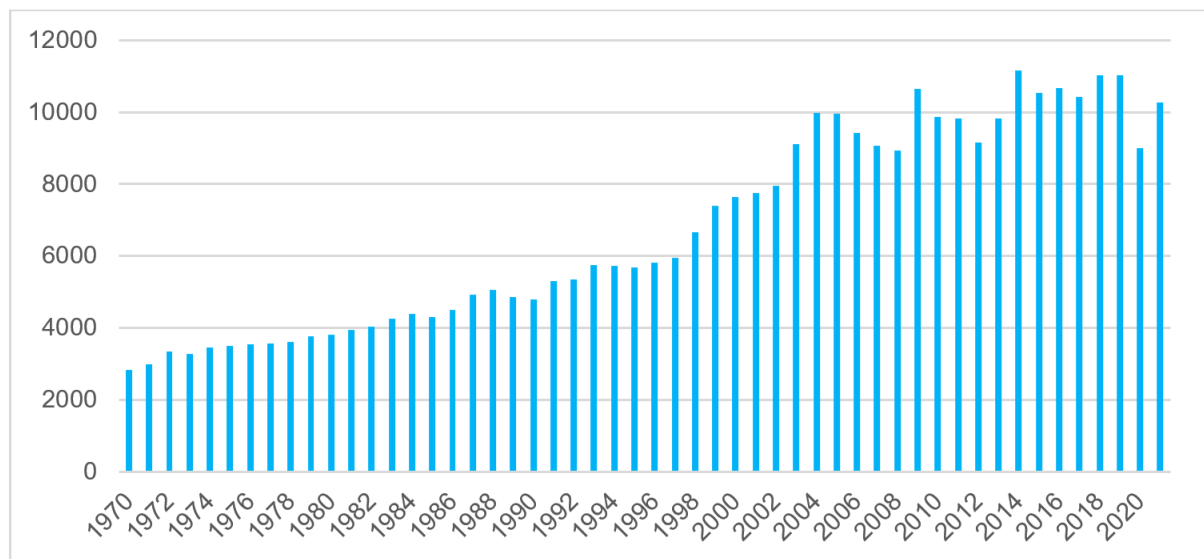
4.1.1 Incidens (antal nya fall)

Prostatacancer är med omkring 10 000 nya fall per år den vanligaste cancerformen i Sverige. Från 2019 till 2020 minskade antalet nya fall från omkring 11 000 till 9 000. Minskningen orsakades sannolikt främst av minskad diagnostik under pandemin med covid-19, men även av att vårdprogrammet sedan våren 2020 rekommenderar MRT inför ställningstagande till biopsi. År 2021 diagnostiserades 10 266 fall.

Antalet nya fall av prostatacancer ökade snabbt kring sekelskiftet, med en dubbling från 1990 till 2004 ([figur 1](#)). Orsaken var främst ökad diagnostisk aktivitet med PSA-testning och systematiska prostatabiopsier, men även det ökade antalet äldre män i befolkningen bidrog. Var femte svensk man diagnostiseras med prostatacancer under sin livstid. Den ålderstandardiserade incidensutvecklingen visas i [figur 2](#).

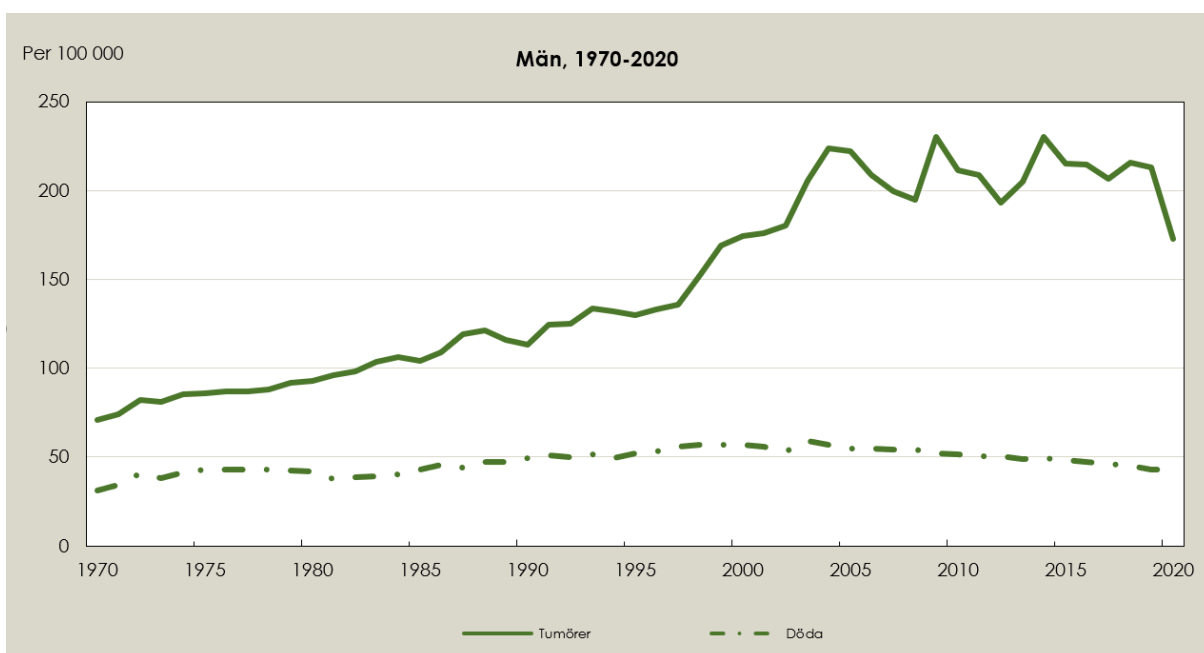
Prostatacancer är starkt åldersberoende. Sjukdomen förekommer sällan före 50 och nästan aldrig före 40 års ålder. Den ökade diagnostiska aktiviteten har gjort att medianåldern vid diagnos sjönk från 74 till 69 år 1995–2005. För närmare detaljer om incidens, sjukdomskaraktäristika vid diagnos och primärbehandling, se Nationella prostatacancerregistret (npcr.se). Där finns även regionala uppgifter på sjukhusnivå.

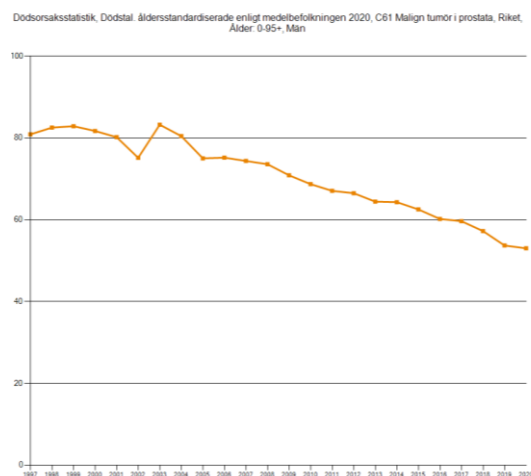
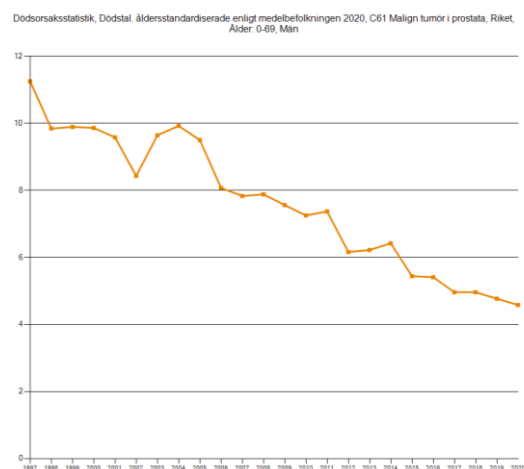
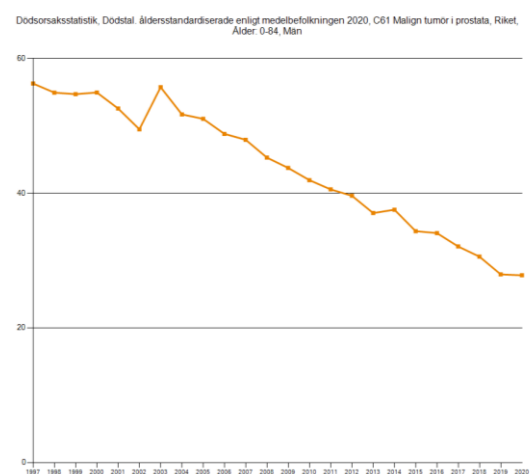
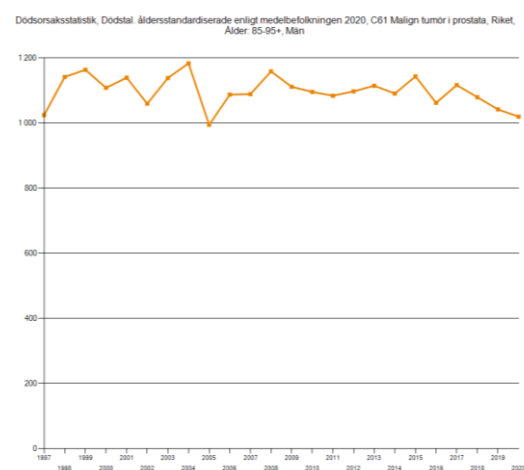
Att ökad diagnostisk aktivitet kan leda till en så kraftig incidensökning beror på att kliniskt icke-signifikant ("latent") prostatacancer är mycket vanlig. Vid mikroskopisk undersökning i samband med obduktion och cystoprostatektomi för urinblåsecancer påvisas prostatacancer hos omkring en tredjedel av männen i 60-årsåldern och hos hälften i 80-årsåldern [[5](#), [6](#)]. 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, 1970–2021. Källa: Socialstyrelsen.

4.1.2 Dödlighet

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Omkring 5 % av svenska män avlider av prostatacancer. Prostatacancer angavs som dödsorsak för 2 243 av de svenska män som avled år 2020. Hälften av dem som dör av prostatacancer är över 82 år; tre fjärdedelar är över 75 år. Den åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer för män under 85 har halverats under de senaste 15 åren ([figur 3](#)). 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, 1970–2020. Källa: Socialstyrelsen.

Figur 3. Åldersstandardiserad dödlighet i prostatacancer per 100 000 män i Sverige (Socialstyrelsen).*3a. Alla åldrar**3b. Män under 70 år**3c. Män under 85 år**3d. Män över 85 år*

4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer)

År 2019 levde 122 000 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige [7, 8], vilket är tre gånger fler än för 20 år sedan. Ökningen beror dels på att det finns allt fler äldre män i befolkningen, dels på att män diagnostiseras i ett tidigare skede idag än tidigare och dels på att män med avancerad prostatacancer lever längre på grund av bättre behandling.



4.1.4 Framtidsprognos

Prevalensen kommer att fortsätta öka under de närmaste åren [5]. 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 kommer minska, trots att vi botar allt fler och att män med prostatacancer lever allt längre.

4.2 Orsaker och riskfaktorer

Förekomsten av prostatacancer varierar mycket mellan olika delar av världen och mellan olika befolkningsgrupper. Vanligast är sjukdomen bland svarta i USA och Karibien, därefter bland vita i USA och bland skandinaver, medan den är ovanlig i Sydostasien. Den stora geografiska variationen anses bero på en kombination av yttre miljöfaktorer och genetiska faktorer. Dessa har varit svåra att definiera, men det är uppenbart att vår västerländska livsstil ökar risken för sjukdomen. Bland annat har övervikt och högt intag av mejeriprodukter påvisats som sannolika riskfaktorer, medan risken möjligen minskar med ett högt intag av vissa livsmedel [9-12]. Sambanden är emellertid svaga. Kronisk inflammation kan också vara en etiologisk faktor. Ärftlighetens betydelse beskrivs i avsnitt 6.4 [Ärftlighetens betydelse beskrivs i avsnitt 6.4](#)
[Handläggning av ärftlig riskgrupp](#)

4.3 Naturalförlopp

Naturalförloppet för en sjukdom är dess utveckling utan behandling. Av förstäliga 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 [13-15].

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 [16]. Vid diagnos av prostatacancer hos levande män är det dessvärre ofta svårt att säkert definiera cancer som kliniskt icke-signifikant. Efter PSA-testning diagnostiseras prostatacancer i genomsnitt 5–15 år innan den hade diagnostiserats utan PSA-testning [16].

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 cancers riskgrupp och av hans ålder vid diagnos [15]. 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 % [\[15\]](#).

Vid kliniskt påvisad metastasering begränsad till lymfkörtlar är medianöverlevnaden 6 år med enbart hormonell behandling [\[17\]](#). För män med fjärrmetastaser vid diagnos (vanligen begränsade till skelettet) var tidigare medianöverlevnaden 3 år, men de nya behandlingar som har introducerats under senare år har medfört att många män med metastaserad prostatacancer nu lever betydligt längre [\[18\]](#). Enstaka lever i mer än 10 år. Lever- och lungmetastaser är förenade med kortare överlevnad.

KAPITEL 5

Primär prevention

Rekommendationer

- Det saknas vetenskapligt underlag för primärprevention av prostatacancer.
- Samtliga män med prostatacancer bör rekommenderas att inte röka.

5.1 5-alfareduktashämmare

Det finns två 5-alfareduktashämmare på marknaden: finasterid och dutasterid. I en stor, randomiserad, dubbelblind studie behandlades män med finasterid eller placebo under 7 år, samtidigt som de följdes med regelbundna PSA-prov [19]. Färre män 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) [19]. Dödligheten i prostatacancer påverkades inte [20]. Ökningen av diagnostiserad prostatacancer med Gleasonsumma ≥ 7 kan bero på att finasterid gör det lättare att diagnostisera sådan cancer [21]. Registerstudier talar för att 5-alfareduktashämmare minskar sannolikheten för diagnos av prostatacancer med Gleasonsumma 6 och 7, men inte påverkar andelen män som diagnostiseras med prostatacancer med Gleasonsumma 8–10 [21, 22]. Fyra års behandling med dutasterid minskar detektion av cancer med Gleasonsumma 6 med 5 procent-enheter vid ombiopsi hos män med PSA 2,5–10 $\mu\text{g/l}$, men inte detektion av Gleasonsumma ≥ 7 [23].

5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin

Metaanalyser av studier med andra primära effektmått har visat att långvarig medicinering med acetylsalicylsyra och andra icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för att dö i olika cancerformer, däribland prostatacancer [24, 25]. En liknande metaanalys har visat minskad risk för avancerad prostatacancer [26]. Medicinering med statiner har associerats med minskad risk för avancerad prostatacancer och död i prostatacancer [27, 28]. Även metformin har associerats med minskad risk för prostatacancer [29]. Sambanden är inte så starka att man kan rekommendera något av dessa läkemedel för att förebygga uppkomsten av prostatacancer.

5.3 Vitaminer, spårämnen och kostfaktorer

En rad olika kostfaktorer och näringsämnen har i epidemiologiska studier associerats med minskad risk för prostatacancer, men för samtliga faktorer finns också studier som inte har visat några sådana samband. Detta gäller t.ex. sojaböner, tomater, granatäppeljuice, grönt te, selen och E-vitamin [11]. En stor randomiserad studie kunde inte påvisa någon gynnsam effekt av vitamin E och selen; risken för prostatacancer var tvärtom ökad [30].

5.4 Tobaksrökning

Tobaksrökning har ett flertal väldokumenterade negativa hälsoeffekter, inklusive ökad komplikationsrisk vid kirurgiska ingrepp och behandlingsrelaterade biverkningar efter strålbehandling. 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 [\[31-34\]](#). Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk för att dö av rökningrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [\[15\]](#).

KAPITEL 6

Testning för tidig diagnostik

6.1 Befolkningsbaserad screening

Rekommendationer

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

Regelbunden screening med PSA av män 50–70 år minskar dödligheten i prostatacancer, men leder även till överdiagnostik och överbehandling av cancer utan klinisk betydelse [35-37]. Socialstyrelsen bedömde senast 2018 att de gynnsamma effekterna inte säkert uppväger de negativa följderna och avråder därför från screening.

6.2 Organiserad prostatacancer testning

Rekommendationer

- Regionala projekt med prostatacancer testning kan genomföras inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt (Socialstyrelsen 2018).
- Regioner som genomför sådana projekt bör följa de rekommendationer som utarbetats av den nationella arbetsgruppen för organiserad prostatacancer testning.

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 prostatacancer testning till män i lämplig ålder och organiserar testningen för de män som därefter önskar detta. Syftet är att öka jämlikhet och effektivitet, samt att fylla kunskapsluckor om screening för prostatacancer. Socialdepartementet gav 2018 Regionala cancercentrum i samverkan i uppdrag att standardisera och effektivisera prostatacancer testning och identifiera kunskapsluckor om kompletterande diagnostiska tester för prostatacancer. Regionala cancercentrum i samverkan har bildat en nationell arbetsgrupp som samordnar planering, drift och utvärdering av regionala projekt med organiserad prostatacancer testning (OPT). Arbetsgruppen uppdaterar årligen rekommendationer om hur OPT bör organiseras och bedrivas, se [Organiserad prostatacancer testning](#).

Region Skåne och Västra Götalandsregionen påbörjade september 2020 pilotprojekt med OPT. Under 2022 kommer ytterligare åtminstone tre regioner att påbörja liknande projekt, bland annat Region Stockholm och Region Värmland. Flera andra regioner planerar för start inom något år.

6.2.1 Kompletterande diagnostiska tester i OPT

Algoritmen för testning och diagnostik inom ramen för projekt med OPT bör i möjligaste mån följa rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för prostatacancer. När det gäller kompletterande tester för män med PSA över en viss nivå är emellertid förutsättningarna annorlunda i en screeningliknande testning som i OPT, jämfört med klinisk diagnostik. Vårdprogramsgruppen har därför bedömt dessa testers specifika värde för OPT tillsammans med den nationella arbetsgruppen för OPT.

Det finns nu god evidens för att MRT kan identifiera män med så låg risk för en behandlingskrävande prostatacancer att de inte behöver genomgå prostatabiopsier, vilket minskar överdiagnostiken av små prostatacancrar framför allt med Gleasonsumma 6 ($\oplus\oplus\oplus$) [38, 39]. Andelen män med MRT utan cancermisstänkta fynd är högre i en inbjuden population (drygt hälften), än bland män som remitteras till en urologimottagning i rutinsjukvård (omkring en tredjedel) [38, 39]. MRT bör alltså ingå i testalgoritmen i OPT ($\oplus\oplus\oplus$).

Det finns flera kommersiellt tillgängliga blodprov som kan användas som kompletterande test för män med PSA-värde över en viss nivå (se 7.4 Andra diagnostiska test). Syftet med dem är huvudsakligen att identifiera män med så låg risk för att ha en behandlingskrävande prostatacancer att de inte behöver genomgå MR eller prostatabiopsier. Detta medför dels att färre män utsätts för oro och obehag, dels att resurser sparas, dels att överdiagnostiken minskar.

Än så länge har bara ett av de kommersiellt tillgängliga kompletterande testerna undersökts i en screeningliknande situation med MRT-baserad diagnostik: Stockholm3-testet. Testet är en kombination av biomarkörer i blodprov (totalt PSA, fritt PSA, hK2, MSMB, MIC1 och 254 genetiska markörer) och anamnestiska uppgifter: ålder, tidigare prostatabiopsi och ärftlighet för prostatacancer [40, 41].

En populationsbaserad studie av 12 750 män 50–74 år som aktivt erbjudits testning för prostatacancer jämförde bland annat följande två utredningsgångar [42]

- MRT för män med PSA $> 3 \mu\text{g/l}$. Riktade plus systematiska biopsier för män med PI-RADS 3-5.
- Stockholm3-test för män med PSA $\geq 1,5 \mu\text{g/l}$. MRT om Stockholm3-värde ≥ 15 ; om PI-RADS 3-5 togs riktade plus systematiska biopsier.

Utredningsgången med Stockholm3-testet medförde 36 % färre MRT-undersökningar (7,2 % jämfört med 11 %), något färre biopsier och diagnostiserade cancrar med Gleasonsumma 6 (inga statistiskt signifikanta skillnader), samt på grund av analysmetoden exakt lika många diagnostiserade cancrar med Gleasonsumma ≥ 7 .

I publikationen redovisas inte hur stor andel av cancrarna med Gleasonsumma ≥ 7 som skulle missas om man använder Stockholm3 ≥ 15 % som ett ”filter” före MRT för män med PSA $\geq 3 \mu\text{g/l}$. I en tidigare studie baserad på enbart systematiska biopsier skulle 19 % av cancrarna med Gleasonsumma ≥ 7 ha missats (negativt prediktivt värde 91 %), om enbart män med Stockholm3 ≥ 10 % hade biopsierats [43]. Brytpunkten ≥ 15 % definierades under analysen och bör därför valideras i en ny population av män.

Det vore värdefullt att utvärdera högre indikationsgränser för Stockholm3-testet än PSA $\geq 1,5 \mu\text{g/l}$. Många män har PSA 1,5–2,9 $\mu\text{g/l}$: I den aktuella studien hade 22 % av samtliga testade män PSA 1,5–2,9 $\mu\text{g/l}$ och 12 % PSA $\geq 3 \mu\text{g/l}$. I en annan populationsbaserad studie med en första testning av symptomfria sextioåriga män hade 40 % PSA $\geq 1,5 \mu\text{g/l}$ och 16 % PSA $\geq 3 \mu\text{g/l}$ [44].

Stockholm3-testet och andra kompletterande tester behöver utvärderas för upprepad testning och jämföras med en algoritm som omfattar PSA-densitet för att selektera män för systematiska och riktade biopsier.

Baserat på den ovan beskrivna studien bedömer vårdprogramsgruppen och den nationella arbetsgruppen för OPT att det finns god evidens för att Stockholm3-testet kan selektera män med PSA över en viss nivå för vidare utredning och minska andelen män som behöver genomgå MRT ($\oplus\oplus\oplus$). De regionala OPT-projekten lämpar sig väl för fortsatt klinisk utvärdering av Stockholm3-testet (och andra liknande tester), under förutsättning att den genetiska delen av Stockholm3-testet godkänns av Socialstyrelsen för användning i en screeningliknande verksamhet. Resultaten kan jämföras med de övriga projektens "basalalgorithm". Testresultaten bör registreras i ett regionalt vårdregister på INCA och utfallet sammanställas och redovisas för den nationella arbetsgruppen för OPT.

6.3 Individbaserad prostatacancertestning

Rekommendationer

- Symtomfria män som önskar en prostatakontroll bör erbjudas skriftlig information om möjliga för- och nackdelar med PSA-testning, se [Brochyr om tänkbara fördelar och nackdelar med PSA-prov](#). 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 10-15 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 10-15 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 under 70 år: PSA ≥ 3 $\mu\text{g/l}$
 - Män 70–80 år: PSA ≥ 5 $\mu\text{g/l}$
 - Män över 80 år: PSA ≥ 7 $\mu\text{g/l}$
 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 $\mu\text{g/l}$ för män under omkring 65 år: 6 år.
- PSA < 1 $\mu\text{g/l}$ för män över 65 år: Ingen ytterligare testning.
- PSA 1–2,9 $\mu\text{g/l}$: 2 år upp till 74 års ålder, därefter ingen testning.
- Vid ökning > 1 $\mu\text{g/l}$ 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 efterfrågar en prostatakontroll eller ett PSA-prov bör få läsa den [broschyr om tänkbara fördelar och nackdelar med PSA-prov](#) som ges ut av 1177 och Regionala cancercentrum

i samverkan (den gavs tidigare ut av Socialstyrelsen). Därefter bör de handläggas enligt nedan. Män som inte tagit del av motsvarande information bör inte PSA-testas, om de inte har symtom eller undersökningsfynd som talar för prostatacancer.

- Män med förväntad kvarvarande livstid under 10-15 år bör avrådas från PSA-testning. Det är osannolikt att de har en på sikt livshotande prostatacancer som samtidigt är botbar. Det finns en stor risk för att PSA-testning kan leda till diagnos och behandling av betydelselös prostatacancer. Dessa män bör erbjudas prostatapalpation. Notera att män med symtom som skulle kunna bero på prostatacancer alltid ska rekommenderas prostatapalpation och eventuellt ett PSA-prov, se avsnitt 7.1 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 med prostatacancer före 55 års ålder.
- För män över 40 år i den ärftliga högriskgruppen, se nedan.
- Övriga män över 50 år med mer än 10-15 års förväntad kvarvarande livstid bör erbjudas PSA-testning, eventuellt kompletterad med prostatapalpation, om de önskar detta efter att ha fått information enligt ovan. I de regioner som har organiserat prostatacancer-testningen bör dessa män om möjligt 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 sjuka som mycket friska män. Sjuka 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 [45-51]. Många män PSA-testas årligen, vilket är meningslöst vid låga värden.

6.4 Handläggning av ärftlig riskgrupp

Rekommendationer

- Förekomsten av cancer i släkten bör efterfrågas hos alla män med prostatacancer.
- Definition av ärftlig riskgrupp:
 - Män med en far eller bror med prostatacancer, samt minst en förstegradssläkting 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.
- Män i den ärftliga riskgruppen bör uppmanas att sprida informationen till relevanta släktingar (⊕⊕⊕).
- Uppföljning av män i den ärftliga riskgruppen: PSA-testning från 40 års ålder tills kurativt syftande behandling för prostatacancer inte längre skulle vara aktuell (⊕⊕), se detaljer nedan.



6.4.1 Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen

Ärftlighet (hereditet) är en stark riskfaktor för prostatacancer. Söner till män med prostatacancer löper 1,5–2 gånger högre risk att drabbas än män utan prostatacancer i familjen. För bröder till män med prostatacancer är risken 2–3 gånger högre (ca 15 % absolut risk vid 65 års ålder eller 30 % absolut risk vid 75 års ålder). Om mer än en familjemedlem har diagnostiserats med prostatacancer ökar risken ännu mer [52, 53]. 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 [54].

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) [55–57].

Förekomst av prostatacancer enbart på modernet 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.

6.4.2 Genetik

Genetiken bakom ärftlig benägenhet för prostatacancer är komplex [58]. Endast två gener av otvetydig 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 [55, 59–64].

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 med metastaserad prostatacancer [65, 66], och hos en ännu högre andel av dem som drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern [67]. Mutationer i BRCA2 är vanligare hos män med lågt differentierad prostatacancer (Gleasonmönster 5) [68]. Sannolikheten för att mannen har en mutation är högre om han har nära släktingar med prostatacancer, bröstcancer, bukspottkörtelcancer eller äggstockscancer [69].

Mutationen G84E i genen HOXB13 ger omkring 3 gånger ökad risk för prostatacancer [63]. En tredjedel av svenska mutationsbärare diagnostiserats med prostatacancer före 80 års ålder. Medianåldern vid diagnos var i genomsnitt 3 år lägre än i den övriga populationen, men riskgruppsfördelningen var densamma [64]. Sverige har den högsta rapporterade prevalensen av mutationen: 1,3 % av populationen och 4,5 % av män med prostatacancer [64].

Mutationer i genen ATM (ataxia telangiectasia mutated) är sällsynta (1–2 % av män med metastaserad prostatacancer, [70], men en del av dem ger 2,5 till 4,5 gånger ökad risk för prostatacancer och dessutom för cancer i bukspottkörtel, magsäck och bröst, samt för andra sjukdomar [70–72]. Mutationer i ATM är vanligare bland patienter med prostatacancer som är yngre, har en tumör med hög Gleasonsumma eller metastaserad prostatacancer [69, 71] (ref).

Mutationer i genen MSH2 (Lynchs syndrom, ärftlig benägenhet för bl.a. tjocktarmscancer) och genen BRCA1 ger måttligt ökad risk för prostatacancer [57, 59]. Riskökningen är inte tillräckligt för att mutationsbärare ska inkluderas i den ärftliga högriskgruppen. Även mutationer i generna CHEK2, PALB2 och RAD51D kan medföra ärftligt ökad risk för prostatacancer [70].

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 [73]. Det kliniska värdet av testpaneler med multipla SNP är oklart. En testpanel med 232 olika SNP ingår som en del av Stockholm3-testet [40].

Information vid ärftligt förhöjd risk för prostatacancer

Män som uppfyller definitionen av ärftlig riskgrupp bör få:

- broschyren om tänkbara fördelar och nackdelar med PSA-prov som ges ut av 1177 och Regionala cancercentrum i samverkan [Fördelar och nackdelar med PSA-prov](#) (broshyren gavs tidigare ut av Socialstyrelsen).
- 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 [74].

Tabell: Absolut risk för prostatacancer vid olika åldrar beroende på ärftlighet [52].

	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 utan ärftlighet	5 %	13 %	5 %
Bror med PrCa	15 %	30 %	9 %
Far + bror med PrCa	30 %	48 %	14 %
Far + två bröder med PrCa	44 %	64 %	21 %

6.4.3 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 10-15 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.

6.5 Cancergenetisk utredning och genetisk testning

Rekommendationer om vilka som bör erbjudas cancergenetisk utredning

- Cancergenetisk utredning bör erbjudas vid misstanke om ärftligt cancersyndrom:
 - Män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5 med förstegradssläktingar som har diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer ($\oplus\oplus$).
 - Män med flera familjemedlemmar med bröstcancer eller äggstockscancer ($\oplus\oplus$); för detaljer se det [Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10](#).
 - Män med konstaterad mutation i BRCA1, BRCA2, HOXB13, ATM eller andra gener som medför autosomt dominant ökad risk för cancer.

Rekommendationer om behandlingsprediktiv genetisk testning

- Behandlingsprediktiv genetisk testning är nödvändig inför behandling med PARP-hämmare. Olaparib har indikation och subvention för behandling av män med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer i progress efter behandling med övriga tillgängliga standardbehandlingar och som har mutation i BRCA1 eller BRCA2 (konstitutionell eller i tumören). För överväganden om genetisk testning inför eventuell behandling med olaparib, var god se texten nedan.
- Om blodprovet påvisar en konstitutionell ("germline") mutation i BRCA1/2, eller i någon annan gen som ökar risken för cancersjukdom, bör patienten få information om att hans släktingar kan ha ökad risk för cancer. Patienten, eller en vuxen nära släkting, bör rekommenderas remiss till en cancergenetisk enhet för rådivning och utredning.

6.5.1 Testning för BRCA2

Om en mutation i BRCA2 påvisas kan den ha betydelse även för nära släktingar, såväl manliga som kvinnliga, eftersom även de kan ha mutationen. Kvinnor med en sådan mutation har kraftigt ökad risk för bröstcancer och äggstockscancer, medan män med mutation har betydande risk för:

- att drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern [75]
- att ha en cancer med låg PSA-produktion [60, 68],
- att en lågriskcancer progredierar till obotlig cancer under aktiv monitorering [76],
- att utveckla metastaser av prostatacancer [59], och
- att utveckla kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos [77].

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. Genetisk testning för medfödda (konstitutionella, ärftliga, "germline") mutationer utförs ofta i blodprov efter cancergenetisk utredning vid specialiserad enhet.

Mutation i BRCA2 (och andra DNA-reparationsgener) är dessutom av betydelse för behandlingen av spridd prostatacancer, i och med att PARP-hämmare är effektiva specifikt för män med sådana mutationer [ref 64]. Genetisk testning kommer nu att bli rutin för en betydande andel av männen med metastaserad prostatacancer.

6.5.2 Testning för 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.

6.5.3 Behandlingsprediktiv genetisk testning

Nedanstående text skrevs efter att olaparib 2022-05-19 godkändes för subventionering för behandling av en definierad undergrupp av män med kastrationsresistent prostatacancer. Eftersom behandlingen förutsätter behandlingsprediktiv genetisk testning har vi nedan givit övergripande information om hur denna skulle kunna utföras. Under det kommande året kommer diskussioner att ske med berörda instanser, så att vi kan ge väl förankrade rekommendationer i nästa version av vårdprogrammet.

Mutationer i gener involverade i DNA-reparation kan påverka prognos och behandling av spridd prostatacancer [77, 78]. PARP-hämmaren olaparib har sedan sommaren 2022 indikation och subvention för behandling av män med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer i progress efter behandling med övriga tillgängliga standardbehandlingar som har mutation i BRCA1 eller BRCA2 (konstitutionell eller i tumören). Detta innebär att genetisk testning nu kan förväntas att bli rutin för en betydande andel av männen med metastaserad prostatacancer. Behandling med PARP-hämmare kan bli aktuell för upp till ett par tusen patienter per år, men endast en liten andel (10-20 %) av dem har en mutation som motiverar behandling [78].

Eftersom TLVs godkännande av subventionering av olaparib kom efter att denna version skickades ut på remissrunda kan vårdprogramgruppen inte ge några rekommendationer för hur testningen ska äga rum. Nedanstående bör övervägas när regionala rutiner för testning och behandling diskuteras.

Eftersom testningen kommer att initieras utanför cancergenetiska enheter behöver rutiner tas fram för information om konsekvenserna av olika testresultat. Detta är väl beskrivet i en nyligen publicerad översiktsartikel [79].

I den randomiserade studie som ligger till grund för subventioneringen av olaparib för behandling av män med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer i progress efter behandling med övriga tillgängliga standardbehandlingar, observerades gynnsam effekt särskilt i den på förhand definierade gruppen av män med mutation i endera BRCA1, BRCA2 eller ATM [78]. Alla patienter i studien hade mutation (somatisk eller konstitutionell) i någon gen involverad i homolog rekombinationsreparation (HRR). För att selektera fram dessa screenades betydligt fler för mutation: För omkring två tredjedelar kunde analys på tumörvävnad genomföras; bland dessa hade 28 % en mutation i en HRR-gen och av dessa hade 63 % en somatisk eller konstitutionell mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM. Förhållandet mellan andel med enbart somatisk mutation i tumörvävnad har inte redovisats. Erfarenheten från denna studie talar alltså för att omkring 15-20 % av de som screenas har en mutation i BRCA1, BRCA2 eller ATM. Bland dessa tre gener fördelade sig andel muterade så här: BRCA2 = 52 %, ATM = 34 %, BRCA1 = 5 % och mer än en av dessa = 9 %. Andelen av screenade med mutation i BRCA1/2 var således kring 10 %.



Testningen för att avgöra om en patient kan behandlas med olaparib kan utföras som analys av mutationer i tumörvävnad (somatiska och konstitutionella) vid ett patologilaboratorium och/eller blodprov för analys av konstitutionella mutationer ("germline") vid ett laboratorium vid en klinisk genetisk enhet eller patologienhet.

Det kan vara av värde att utföra analyser av både tumörvävnad och blod, eftersom ingen av analyserna ensam identifierar alla patienter som uppfyller de molekylära kriterierna för behandling och det ännu är oklart hur stor andel av förändringarna som är somatiska. Om blodanalys påvisar en relevant mutation krävs ingen ytterligare vävnadsanalys, men vid negativt testresultat på blod bör kompletterande analys av tumörvävnad utföras (helst från metastas). Analys av tumörvävnad bör om möjligt utföras på en nytagen biopsi från en lokalt obehandlad primärtumör eller en metastas, helst i mjukdelar eller lymfkörtel. Analys av skelettlesioner är analystekniskt mer utmanande mot bakgrund av urkalkningsprotokollens påverkan på DNA-kvalitet.

Det går att även att genomföra analys av den primära prostatabiopsin, men analys av så sparsamt arkiverat material innebär betydande risk för inkonklusivt resultat. Man får också beakta att mutationer i tumören kan ha uppkommit över tid, det vill säga att en prostatabiopsi tagen många år innan patienten utvecklade metastaser kanske inte uppvisar de för behandlingen väsentliga mutationerna.

Eftersom det finns många gener i vilka mutationer kan vara av betydelse för klinisk handläggning av den aktuella patienten och risk för att utveckla cancer hos dennes släktingar, utförs testning ofta med paneler för flera gener. Under hösten kommer en nationellt utvecklad, bred panel för genetisk testning av solida tumörer (utvecklad inom nätverket Genomic Medicin Sweden, GMS) att implementeras. Det pågår även arbete med så kallade vätskebiopsier (analys av celler och gener i blodprov), som kan komma att bli viktiga för framtida klinisk testning. Fram tills de nationella lösningarna implementerats får diskussion med regionala företrädare vägleda val av testpanel. Rutiner för testning behöver utarbetas i samtliga sex sjukvårdsregioner. Det är lämpligt att registrera alla testresultat så att de kan redovisas till gagn för utvecklingen av detta nya, expanderande kliniska område.

De amerikanska riktlinjerna för prostatacancer från NCCN föreslår testning av följande HRR-gener för behandlingsprediktiv testning: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, FANKA, CDK12, och PMS2.

De europeiska riktlinjerna för prostatacancer från EAU, EANM, ESTRO, ESUR, ISUP och SIOG rekommenderar följande panel för konstitutionell mutationsanalys i blodprov: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 och PMS2.

Kostnad för analyserna varierar mellan olika laboratorier, men är för blodprov närmare 10 000 kr och för bred testning av tumörvävnad sannolikt omkring 15 000 kr. Vi de enheter som har rutiner för snabbsvar på analyserna kan resultaten av analyserna svaras ut efter ett par veckor, annars efter omkring 4 veckor.

KAPITEL 7

Klinisk diagnostik

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

Rekommendationer

- Se [Standardiserat vårdförlopp prostatacancer](#).
- 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 om ärftlighet, urineringsbesvär och skelettsymtom. Prostata bör palperas.
- Vid benigt palpationsfynd bör palpationen kompletteras med PSA-prov endast om symtom eller andra kliniska fynd inger misstanke på prostatacancer.
- Palpatorisk misstanke om prostatacancer bör föranleda PSA-prov och remiss till urolog.
- 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 skelettsmärter
 - skelettmetastaser utan känd primärtumör
 - allmänna cancersymtom såsom trötthet och aptitlöshet.
- Män med palpatoriskt benign prostatakörtel utan ovanstående symtom bör inte PSA-testas utan föregående information enligt avsnitt [6.3 Individbaserad prostatacancertestning](#).
- PSA-prov bör inte tas i samband med symtom som skulle kunna bero på infektion i urinvägar eller genitalia, om det inte samtidigt finns en stark misstanke på prostatacancer.
- 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. Män som tar 5-alfareduktashämmare bör remitteras vid PSA-värde över halva de nedan angivna värdena.
 - < 70 år: PSA $\geq 3 \mu\text{g/l}$
 - 70–80 år: PSA $\geq 5 \mu\text{g/l}$
 - > 80 år: PSA $\geq 7 \mu\text{g/l}$
- Makroskopisk hematuri kan vara ett debutsymtom vid lokalt avancerad prostatacancer, men bör utredas enligt standardiserat vårdförlopp för urinvägscancer. För män över 40 år bör utredning för hematuri omfatta prostatapalpation, vid klinisk misstanke om prostatacancer även PSA-prov.

7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning

Rekommendationer för utredning inför ställningstagande till prostatabiopsering

- Utredningen bör inledas med MRT(⊕⊕⊕⊕) utom för män med påvisade metastaser, PSA ≥ 100 $\mu\text{g/l}$ eller förväntad kvarvarande livstid under omkring 10 år (⊕).
- Vid PSA-värden över 50 $\mu\text{g/l}$ kan MRT prostata kompletteras med bäcken och buk, eftersom patienten sannolikt har prostatacancer i kategorin “mycket hög risk” och i så fall bör genomgå metastasutredning.
- MRT bör bedömas enligt PI-RADS v2.1 och prostatavolymen beräknas.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopseras oberoende av PSA-värde (⊕⊕⊕) och resultat av MRT prostata (⊕⊕).
- Om resurserna för MRT är otillräckliga: Om palpation och TRUL inte inger misstanke på cancer, PSA-densiteten är $< 0,1$ $\mu\text{g/l/cm}^3$ och PSA har ökat $< 0,75$ $\mu\text{g/l}$ per år är det rimligt att avstå från MRT hos män utan betydande ärftlighet (⊕⊕). Hos äldre män och män med allvarlig samsjuklighet är det rimligt att avstå från MRT även om inte alla dessa kriterier uppfylls (⊕⊕).
- Vid ett benigt 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 (⊕⊕).
- Det är rimligt att avstå från att biopsa mycket äldre 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.

7.3 Prostataspecifikt antigen (PSA)

7.3.1 Allmänna överväganden

Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män [46, 80-83]. 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.

Förekomsten av cancer i släkten bör efterfrågas 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 (⊕⊕⊕).

Få symtomfria män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år har nytta av tidig diagnostik av prostatacancer. En stor andel av dem har däremot en prostatacancer som inte

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

7.3.2 Felkällor vid bedömning av PSA-värden

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

- *Intraindividuell variation:* PSA-värdet kan variera $\pm 15\%$.
- *Mätmetod:* Variationen mellan olika laboratorier i Sverige är omkring 5% , med undantag för dem som använder Siemens Advia Centaur (ca 15% lägre värde än övriga analysmetoder).
- *Provhantering:* Blodprovet bör snabbt centrifugeras och kylas. 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 kan analyseras inom dessa tider ska det frysas.
- *Febril urinvägsinfektion* hos män engagerar vanligen prostatakörteln och kan ge mycket höga PSA-värden ($> 100 \mu\text{g/l}$) med låg kvot. Det kan ta upp till ett år innan värdet normaliseras. PSA-prov bör därför inte tas i anslutning till febril urinvägsinfektion, om det inte finns en klinisk misstanke om prostatacancer. Om ett PSA-prov ändå tagits och palpationsfyndet är benigt, bör provet tas om en månad efter avslutad behandling för infektionen. Om värdet då är klart lägre, kan PSA-värdet följas varannan månad tills det antingen har normaliserats eller planat ut över åtgärdsgränsen. I det senare fallet bör patienten remitteras till en urolog.
- *Akut urinretention:* Akut urinretention ökar PSA-värdet måttligt (ofta dubbling, sällan $> 20 \mu\text{g/l}$). Vid benigt palpationsfynd bör PSA-prov tas tidigast efter en vecka.
- *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. Det är därför vanligare att män med hypogonadism (p-testosteron $< 8 \text{ nmol/l}$) har avancerad prostatacancer trots ett lågt PSA-värde, än män med normalt p-testosteron.

7.3.3 5-alfareduktashämmares effekt på PSA-värdet

5-alfareduktashämmare (dutasterid och finasterid) sänker PSA-värdet till hälften inom ett år och stabiliserar det därefter hos patienter som har godartad prostataförstoring utan samtidig cancer. Män som tar 5-alfareduktashämmare och har mer än 10-15 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 $0,5 \mu\text{g/l}$ över det lägsta värdet under pågående behandling med 5-alfareduktashämmare bör mannen remitteras till urolog [84].

- Om dokumentation om tidigare PSA-värden saknas, bör de åldersberoende åtgärdsgränserna för PSA (3/5/7 µg/l) halveras, dvs. remiss enligt SVF vid värden över 1,5/2,5/3,5 µg/l.
- Ovanstående innebär inte att PSA-värdet ska dubblas för män med nydiagnostiserad prostatacancer som tar 5-alfareduktashämmare, t ex för kategorisering i riskgrupp.
- Det saknas studier av värdet av PSA-densitet för denna patientgrupp. Vårdprogrammets gränser för PSA-densitet gäller därför inte för män som tar 5-alfareduktashämmare.

7.3.4 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/cm³ talar starkt för att det är en godartad prostataförstoring som orsakar ett förhöjt PSA-värde. PSA-densitet $> 0,2$ µg/l/cm³ talar däremot för en behandlingskrävande prostatacancer [85-88]. 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 [89]. PSA-densitet $< 0,15$ µg/l/cm³ medför låg sannolikhet (< 10 %) för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 även för män med fynd av PI-RADS 3 på MRT [90-93]. Det saknas studier av värdet av PSA-densitet för män som tar 5-alfareduktashämmare (se ovan).

7.3.5 Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA)

Vid cancer och inflammation i prostatakörteln är en större andel av PSA i serum bundet till makromolekyler än vid en benign prostataförstoring. Vid totalt PSA 3–20 µg/l är sannolikheten för cancer lägre vid en hög kvot mellan fritt och totalt PSA (f/t PSA) än vid en låg kvot; risken ökar kontinuerligt från under 10 % vid f/tPSA $> 0,25$ till 50 % vid f/tPSA $< 0,1$ [94, 95]. En låg kvot innebär en högre risk för kliniskt betydelsefull cancer och vice versa [87, 96]. PSA-kvoten har inget tilläggsvärde om man känner till PSA-densiteten [41].

7.4 Andra diagnostiska test

Det finns flera kompletterande 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) [40, 41]. 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 biopsrats [40, 41]. En mindre studie talar för att komplettering med Stockholm3-testet minskar andelen män som biopsras och som diagnostiseras med lågriskcancer, även i en diagnostisk algoritm som omfattar MRT för män 45–75 år som remitterats till urologimottagning för utredning [97]. En prospektiv norsk studie har rapporterat effekterna av en övergång till rutinmässig ”reflextestning” med

Stockholm3-testet för män som i primärvården hade PSA > 1,5 µg/l [98], men brister i redovisningen gör att resultaten är svåra att värdera.

En stor populationsbaserad studie av män 50–74 år som aktivt erbjudits testning för prostatacancer[42] visade att Stockholm3-test ≥ 15 % som ”filter” före MRT för män med PSA $\geq 1,5$ µg/l medförde 36 % färre MRT-undersökningar (7,2 % jämfört med 11 % av männen som enbart lämnade ett PSA-prov och utreddes med MRT vid PSA > 3 µg/l), något färre biopsier och diagnostiserade cancrar med Gleasonsumma 6 (inga statistiskt signifikanta skillnader), samt på grund av analysmetoden exakt lika många diagnostiserade cancrar med Gleasonsumma ≥ 7 . I publikationen redovisas inte hur stor andel av cancrarna med Gleasonsumma ≥ 7 som skulle missas om man använder Stockholm3 ≥ 15 % som ett ”filter” före MRT för män med PSA ≥ 3 µg/l. Se även [6.2 Organiserad prostatacancer-testning](#).

”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 [99]. Det saknas studier som direkt jämför dessa tester med Stockholm3-modellen, men deras kliniska värde förefaller vara i samma storleksordning som Stockholm3-testets blodprovsklass [99]. En kombination av PHI och kliniska variabler ter sig jämförbar med Stockholm3-modellen [100]. PHI-testet kan användas som ”filter” inför beslut om undersökning med MRT och biopsi [98, 101], men brister i redovisningen av patientselektionen gör resultaten svårvärderade. En liknande, retrospektiv studie har publicerats för 4KS [102].

Urinproven PCA3 (*Progenesa*) och *SelectMDx* ger också kompletterande information om sannolikheten att med systematiska prostatabiopsier påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [103, 104].

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 [105].

7.5 Bilddiagnostik

7.5.1 Transrektalt ultraljud (TRUL)

Om kurativt syftande behandling kan bli aktuell bör följande dokumenteras i journalen:

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

7.5.2 Magnetresonanstomografi (MRT)

7.5.2.1 MRT i diagnostiken av prostatacancer

För utredning av misstänkt prostatacancer med MRT rekommenderas ett biparametriskt protokoll. Detta 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) [106, 107]. Multiparametrisk MRT omfattar ytterligare en funktionell metod, vanligen dynamisk kontrastförstärkning (DCE). En meta-analys visade jämförbar sensitivitet och specificitet för kliniskt signifikant cancer för MRT med biparametriskt och multiparametriskt protokoll ($\oplus\oplus\oplus$) [108]. Bedömningen av lokalt stadium med MRT är osäker [109].

7.5.2.2 Indikationer

- Inför ställningstagande till förstagångsbiopsi: se avsnitt [7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning](#).
- Kvarstående cancermisstanke efter en omgång benigna systematiska biopsier ($\oplus\oplus\oplus$): se avsnitt [7.6.5 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.

7.5.2.3 Kontraindikationer

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

- Har du eller har haft *hjärtstimulator* (ICD) eller *pacemaker*?
 - Vissa, huvudsakligen äldre, modeller av pacemaker är en absolut kontraindikation
 - Har du nervstimulator eller medicinpump?
- Har du opererats i huvud, ögon, öra eller hjärta? 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 hjärta 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 kreatinivärde.
- Har du svårt att vistas i trånga utrymmen?
 - Ingen kontraindikation, kan överkommas med lugnande läkemedel.
- Vad är din *vikt*?
 - Vikt över 140 kg kan innebära problem att genomföra undersökningen.

7.5.2.4 Förberedelser inför MRT

Remissinformation till undersökande enhet:

- PSA (f/tPSA om tillgängligt)
- Fynd vid rektalpalpation
- I förekommande fall biopsifynd:
 - Antal positiva biopsier av totalt antal biopsier

- Lokalisation av positiva biopsier enligt nationella biopsimallen
- Gleasongrad och -summa
- Millimeter cancer
- Prostataavolym 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 pacemaker eller 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 perifer zonen, främst vid DWI. Det finns viss evidens för att rekommendera ett mildt laxermedel, men studierna är av låg kvalitet [110, 111].
- Patienten ombeds avhålla sig från sexuell aktivitet med utlösning 3 dagar före undersökningen så att perifer zonen och vesiklar är väl fyllda, eftersom detta kan förbättra diagnostiken av tumörer i perifer zonen och vesiklar (⊕⊕) [112, 113].

7.5.2.5 Utförande av MRT

För god sensitivitet och specificitet krävs specifik kompetens, nära samarbete mellan erfarna röntgenläkare och urologer, samt standardiserade undersöknings- och svarsprotokoll [114-116].

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 1,5 eller 3 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 med högt b-värde, uppemot 1 500, ingår i standardprotokollet, men att kalkylera ett högt b-värde är ett fullgott alternativ [106].
- Om patienten har höftledsprotes bör dynamisk kontrast ges, eftersom metallen stör DWI. Diffusionssekvens med reducerat "Field of View" ger mindre störning från metall och är ett rimligt alternativ.
- Vid PSA-värden över 50 µg/l kan MRT prostata kompletteras med MRT bäcken och buk, eftersom patienten sannolikt har prostatacancer i kategorin "mycket hög risk" och i så fall bör genomgå metastasutredning.
- 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, Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#).
- Bör rapporteras enligt [PI-RADS v2.1](#), med lokalisation av lesioner enligt den nationella svenska anatomiska prostatamallen ([Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata](#)).

- Bör utföras av ett fåtal röntgenläkare och urologer, som regelbundet träffas vid ronder där MRT-bilder demonstreras och histologiska fynd vid riktade biopsier och operationspreparat återkopplas.
- Bör registreras för utvärdering i prospektiva protokoll, som vetenskapliga studier eller åtminstone för intern kvalitetskontroll. Detta bör innefatta tumörstorlek på MRT, högsta PI-RADS-score korrelerat till tumörfynd och Gleasonsumma.

7.5.2.6 PI-RADS

Vid PI-RADS-bedömning utan dynamisk kontrast sker graderingen enligt kriterierna i [PI-RADS v2.1](#), dokumentet i rutan "Assessment without adequate DCE". Bedömningen av tumörmisstanken med PI-RADS v2.1 kräver träning och uppföljning av utfallet från såväl riktade biopsier som histologi efter radikal prostatektomi för att bygga upp egna referenser. Reproducerbarheten av PI-RADS-bedömning enligt den föregående PI-RADS-v2.0 är måttlig, både för sambandet mellan PI-RADS-score och biopsifynd [117] och mellan olika bedömare, vana som mindre vana [118, 119]. Benigna riktade biopsier beror ofta på felaktig PI-RADS-bedömning eller på att biopsin missade tumören [120]. Inlärningskurvan hos både radiologer och urologer är en viktig faktor [121].

PI-RADS 1	Mycket osannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger
PI-RADS 2	Osannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger
PI-RADS 3	Oklart fynd. Kliniskt signifikant tumör kan föreligga
PI-RADS 4	Sannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger
PI-RADS 5	Mycket sannolikt att kliniskt signifikant tumör föreligger

7.6 Prostatabiopsier

Rekommendationer om prostatabiopsering (allmänna överväganden)

- Bedömning av MRT prostata, prostatabiopsering och PAD-svar för prostatabiopsier kvalitetssäkras genom att registreras i IPÖs moduler för dessa åtgärder.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopsieras oberoende av PSA-värde (⊕⊕⊕) och resultat av MRT prostata (⊕⊕).
- Vid ett benigt palpationsfynd bör två PSA-värden, tagna med några veckors intervall, bedömas före ställningstagande till prostatabiopsering (⊕⊕).
- Lokalbedövning bör infiltreras mellan prostata och rektum före biopsiering (⊕⊕⊕).
- Återbesök för PAD-svar bör erbjudas senast andra kalenderveckan efter biopsin.

Rekommendationer om prostatabiopsiering efter MRT:

- PI-RADS 1–3, benignt palpationsfynd och PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$: Inga biopsier ($\oplus\oplus\oplus$), om inte andra faktorer ökar sannolikheten för cancer (t ex stigande PSA eller betydande ärftlighet) ($\oplus\oplus$).
- PI-RADS 1–3 och PSA-densitet $\geq 0,15 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$: Systematiska biopsier. Vid PI-RADS 3 eller malignitetsmisstänkt palpationsfynd även riktade biopsier ($\oplus\oplus$).
- PI-RADS 4–5 och/eller malignitetsmisstänkt palpationsfynd: Riktade biopsier oberoende av PSA-densitet ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). 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 ($\oplus$).
- Minst 3 biopsier bör riktas mot cancermisstänkta områden på MRT ($\oplus\oplus$). Om det cancermisstänkta området är litet eller svåråtkomligt, bör minst 4 biopsier tas.
- Preparathantering, riktade biopsier: Varje enskild biopsikolv bör läggas i en separat burk (inte nödvändigt vid avancerad cancer) så att patologen kan svara ut den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv. Burkarna bör märkas Lesion 1, Lesion 2, osv, enligt numrering i svaret på MRT. I remissen anges i vilka sektorer de olika lesionerna är belägna enligt mallen i [Bilaga 4](#) (t ex 2-3Bd). Det går också bra att enbart märka burkarna med de riktade biopsiernas lokalisering (t ex 2-3Bd), men det måste då tydligt anges om biopsier från flera sektorer kommer från samma lesion.
- Märkning av biopsipreparaten, om systematiska biopsier tas samtidigt som riktade: Det bör tydligt framgå i remissen vilka burkar som innehåller riktade (Lesion 1, osv) och vilka som innehåller systematiska biopsier. De systematiska biopsiernas lokal bör anges enligt mallen i [Bilaga 4](#).
- Uppföljning efter MRT utan efterföljande biopsi och efter benigna biopsier bör ske enligt flödesscheman i [figur 4](#) och [Figur 6](#)

Rekommendationer om prostatabiopsiering utan föregående MRT:

- 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 ($\oplus$).
- Systematiska biopsier utan föregående MRT bör endast tas vid kontraindikation för MRT. Systematiska biopsier bör i så fall övervägas vid PSA-densitet $\geq 0,1 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$ ($\oplus\oplus\oplus$); vid lägre PSA-densitet bör systematiska biopsier endast tas vid stigande PSA-värden, betydande ärftlighet, misstänkta metastaser eller andra faktorer som talar för hög sannolikhet för cancer ($\oplus\oplus$).

Rekommendationer för att minska risken för infektion efter prostatabiopsiering

- 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.

- Före biopsi bör ett urinprov för nitrit-test tas om man inte har svar på en färsk urinodling.
- Antibiotikaproylax eller behandling bör ges. Profylax med ciprofloxacin 750 mg bör ges som engångsdos 1–2 timmar före eller i anslutning till biopseringen, om inte någon av följande riskfaktorer föreligger (då ges istället behandling):
 - 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 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* bör i första hand (om resistensmönstret medger) trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg ges som engångsdos om inga riskfaktorer föreligger, annars 1 x 2 i 3–5 dagar. Vid utvidgad resistens (ESBL) måste ibland parenteral antibioka ges. Konsultation med infektionsläkare kan då vara lämpligt.
- Vid biopsi av patienter med riskfaktorer för ciprofloxacinrelaterad senruptur eller aortaaneurysm kan engångsdos ciprofloxacin användas, men behandling bör undvikas (se FASS).
- Kompetens för att ta transperineala prostatabiopsier bör finnas i samtliga regioner, så att denna metod kan erbjudas åtminstone till patienter för vilka transrektala biopsier är olämpligt, t ex de med rektal sjukdom eller tidigare sepsis efter transrektal biopsi.
- Tarmförberedelse med povidon-jod bör ges som tillägg till antibiotikaproylax för att minska risken för febril infektion efter transrektal prostatabiopsi (⊕⊕⊕).

Rekommendationer om prostatabiopsering vid ökad blödningsbenägenhet:

- Peroralt antikoagulans bör sättas ut före biopsin. Behovet av ersättning med lågmolekylärt heparin bör värderas, helst med behandlingsansvarig läkare.
- Behandling med ett enda trombocythämmande preparat är inget hinder för prostatabiopsier, men vid kombinationsbehandling (t.ex. acetylsalicylsyra och klopidoogrel) 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.

Rekommendationer för uppföljning av män med höggradig PIN utan påvisad cancer

- Multifokal, höggradig PIN hos män med över 10-15 års förväntad kvarvarande livstid bör följas upp som efter benign biopsi hos män med hög risk för cancer i Figur 6 (⊕). 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 (⊕) [122].

- För män under 10-15 års förväntad kvarvarande livstid bör inte fynd av höggradig PIN påverka handläggningen (⊕⊕).
- Fynd av 1-2 foci av höggradig PIN bör inte påverka uppföljningen (⊕⊕).
- Fynd av låggradig PIN bör inte påverka uppföljningen (⊕⊕).

7.6.1 Allmänna överväganden

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 man som är mycket åldrad eller har svår samsjuklighet välja att avstå från att biopsa en misstänkt prostatacancer. Samrådet ska i så fall dokumenteras i journalen. Om misstanken på prostatacancer är stark bör canceranmälan göras med NPCRs diagnosblankett.

Vid mycket avancerad sjukdom och när kurativt syftande behandling inte kan bli aktuell av andra skäl är syftet med biopsin enbart att få en säker diagnos och gradering. Det är då tillräckligt att enbart rikta biopsier mot palpationsfyndet, utan föregående MRT och utan samtidiga systematiska biopsier.

7.6.2 Infektionsprofylax

Andelen män som får en infektion efter transrektala biopsier är i Sverige 5-6 % [123, 124]. Andelen befars öka framöver på grund av ökande bakterieresistens mot ciprofloxacin och andra antibiotika. Nytt för i år (2022) är rekommendationen att desinficera tarmen med povidon-jod före provtagningen. Enligt en metaanalys kan povidon-jod halvera risken för en febril infektion (RR 0.50, 95% KI 0.38-0.65) och minska risken för sjukhusvård med 62% (RR 0.38, 95% KI 0.21-0.69) [125]. En senare randomiserad studie visade också god effekt [126]. Povidon-jod kan appliceras med en kompress i samband med prostatapalpation, varvid kompressen sveps över rektums framvägg fem gånger innan man efter 2 minuters väntan tar biopsierna [127]. I en annan studie sprutades en blandning 50 gram 2% lidocainegel och 20 ml povidone-jodlösning in i rektum; efter 5 minuters väntan togs biopsierna [128]. Povidon-jod kan beställas från apotek som Betadine gel 10% (Meda Pharma SpA, Milano.)

7.6.3 Riktade biopsier efter MRT

Den största vinsten med att basera diagnostiken på MRT och enbart riktade biopsier är att omkring en tredjedel av männen med ett måttligt hög PSA-värde inte behöver genomgå biopsi (⊕⊕⊕⊕). De slipper därmed obehaget att genomgå biopsi, risken för infektiösa komplikationer och risken att få en cancerdiagnos och eventuellt behandling trots att de inte har någon klinisk betydelsefull cancer (överdiagnostik) [129, 130]. En annan betydande vinst är att betydligt färre biopsikolvar tas, vilket sparar resurser för histopatologisk undersökning (⊕⊕⊕⊕). Diagnostik baserad på MRT och riktade biopsier detekterar minst lika många cancer med Gleasonsumma ≥ 7 som systematiska biopsier (⊕⊕⊕).

Diagnostik baserad på MRT och riktade biopsier kräver särskild kompetens, såväl för dem som bedömer bilderna som för dem som tar biopsierna. Urologer som ägnar sig åt

prostatacancerdiagnostik behöver kunna bedöma MRT-bilder för att rikta biopsierna rätt (se kapitel 18 Underlag för nivåstrukturering). Eftersom evidensläget är svagt för den fortsatta diagnostiken efter benigna riktade biopsier bör det fortsatta utfallet följas upp vid varje enhet som tar riktade biopsier.

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, Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#).

Vid PI-RADS 1-3 är sannolikheten för Gleasonsumma ≥ 7 och PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ tillräckligt låg ($< 10 \%$) för att man ska kunna avstå från biopsi ($\oplus\oplus\oplus$) [[90-93](#), [131-133](#)]. Vid malignitetsmisstänkt palpationsfynd eller riskfaktorer, som snabbt ökande PSA-värde eller påtaglig hereditet för prostatacancer, bör dock biopsier tas ([se figur 4](#)).

Evidensen är svag för hur med uppföljande undersökningar och biopsier bör planeras efter benigna riktade biopsier. Detta lämnar utrymme för att individualisera uppföljningen.

7.6.4 Systematiska biopsier som komplement till riktade biopsier

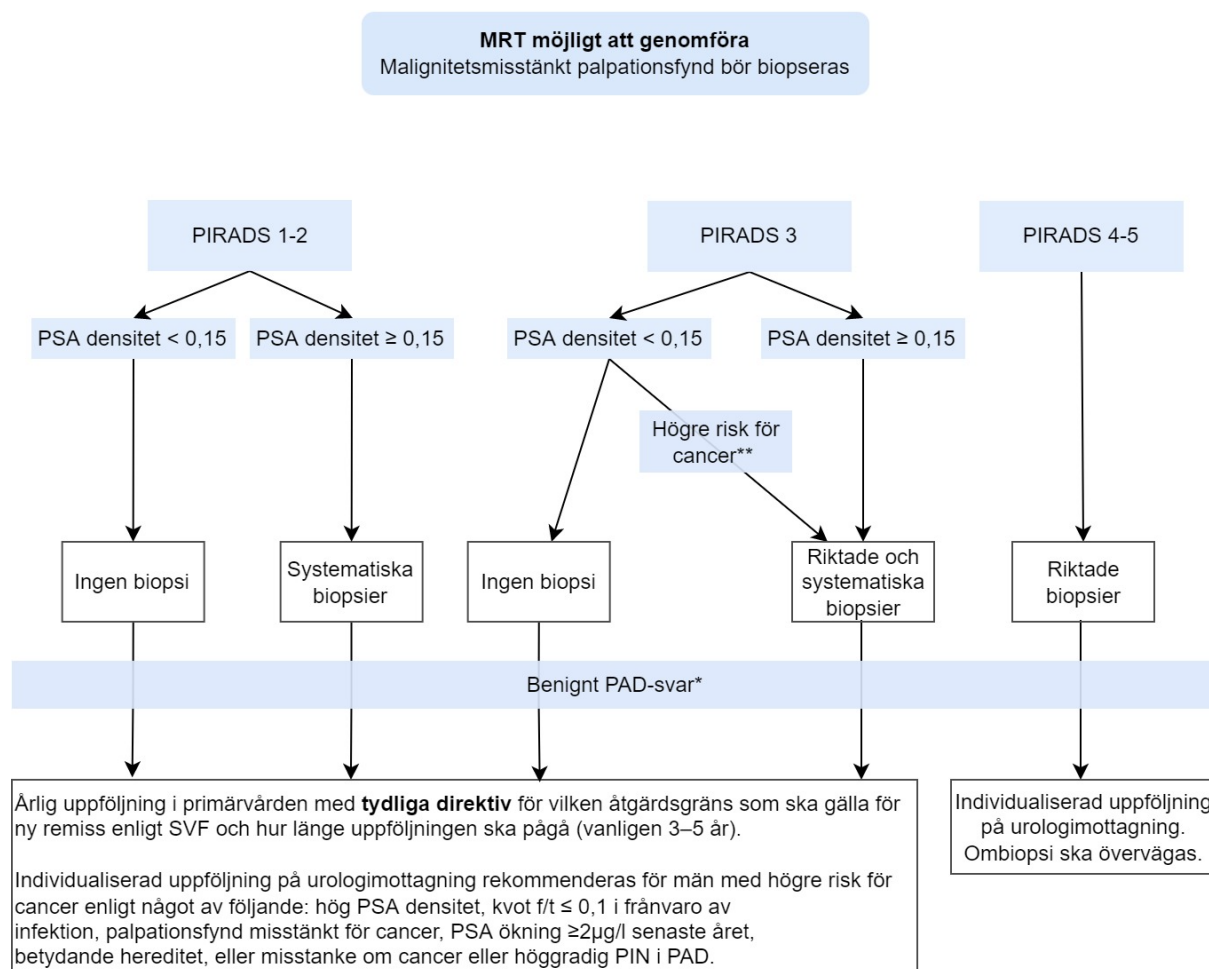
En meta-analys talar för att kompletterande systematiska biopsier oftare gör skada (leder till överdiagnostik) än nytta (påvisar en på sikt allvarlig cancer som missas av de riktade biopsierna) [[130](#)]. I meta-analysen värderades emellertid inte betydelsen av PSA-densitet. Ju högre PSA-densitet, desto högre sannolikhet för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 , oberoende av PI-RADS [[90-93](#)]. Vid PI-RADS 3 och PSA-densitet $> 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ påvisar systematiska biopsier cancer med Gleasonsumma ≥ 7 oftare än riktade biopsier [[131](#)] ($\oplus\oplus$).

Antal och lokalisation av kompletterande systematiska biopsier får anpassas individuellt. Om det t ex finns en PIRADS 5 eller flera PIRADS 3-4 förändring på höger sida kan systematiska biopsier från enbart vänster sida vara av värde. Dessa biopsier definieras som systematiska även om de inte täcker in hela prostatan.

Gränsen för när en hög PSA-densitet motiverar systematiska biopsier beror bland annat på 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. För en stor andel av patienterna ligger gränsen omkring $0,15 - 0,20 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ ($\oplus\oplus$) [[90-92](#)]. Vi har för enkelhetens skull valt att rekommendera systematiska biopsier vid PI-RADS 1-3 vid PSA-densitet över gränsen för prostatacancer med mycket låg risk ($0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$). Se flödesschema i [figur 4](#).

Kompletterande systematiska biopsier rekommenderas även vid hög PSA-densitet i kombination med en liten PI-RADS 4 ($\oplus$), eftersom det är osannolikt att en liten tumör orsakar ett högt PSA-värde: sannolikheten är alltså stor för att det finns cancer med Gleasonsumma ≥ 7 någon annanstans i prostatan. Enbart riktade biopsier skulle ofta medföra systematiska biopsier i en andra biopsiomgång och det är därför rimligt att komplettera med systematiska biopsier redan i första biopsiomgången.

Efter benigna dorsala systematiska och ev riktade biopsier vid PI-RADS 1-3 bör ventrala systematiska biopsier övervägas om PSA-densiteten är över $0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ (ju högre PSA-densitet, desto större anledning att ta ventrala biopsier).

Figur 4. Diagnostik som inleds med MRT.

*Cancer i PAD leder till behandlingsbeslut

**Högre risk för cancer, se ovan

7.6.5 Systematiska transrektala biopsier utan samtidiga riktade biopsier

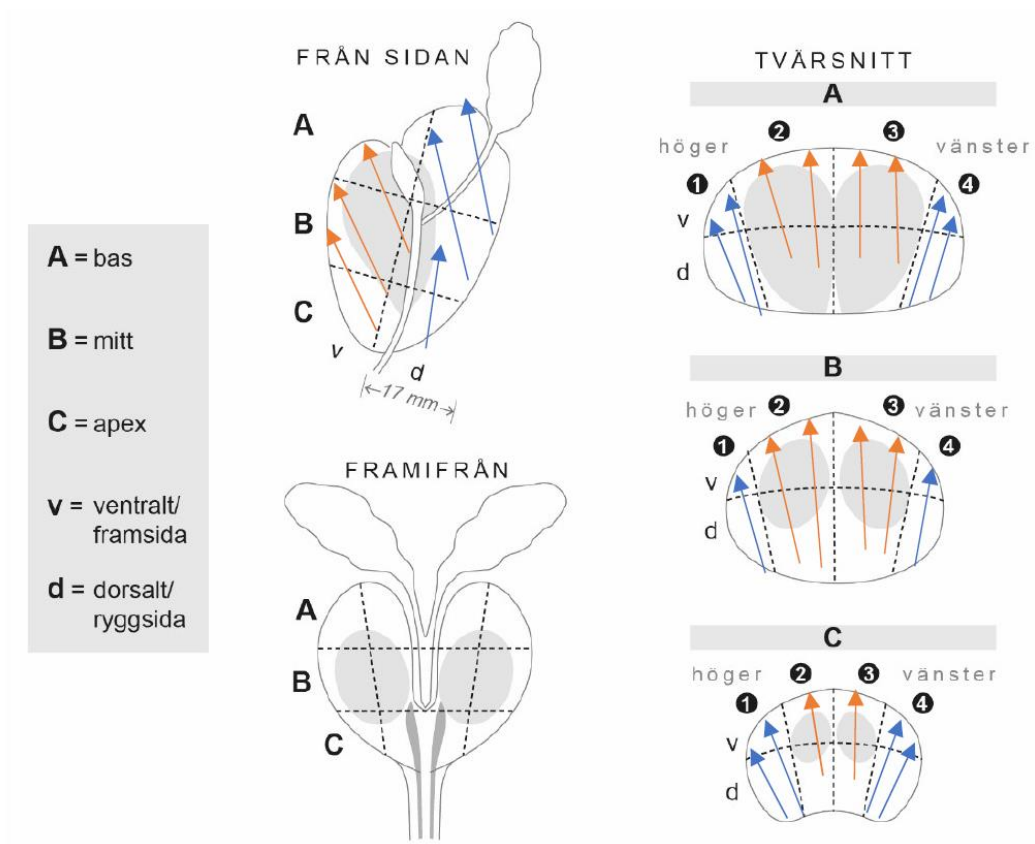
Detta avsnitt gäller huvudsakligen män som kan bli föremål för kurativt syftande behandling i de fall MRT inte har kunnat genomföras och när enbart systematiska biopsier är motiverade efter MRT ([figur 4](#) och [figur 6](#)).

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 bör läggas i separata burkar med notering om sektor enligt [bilaga 4, PAD-mall mellannålsbiopsi](#).

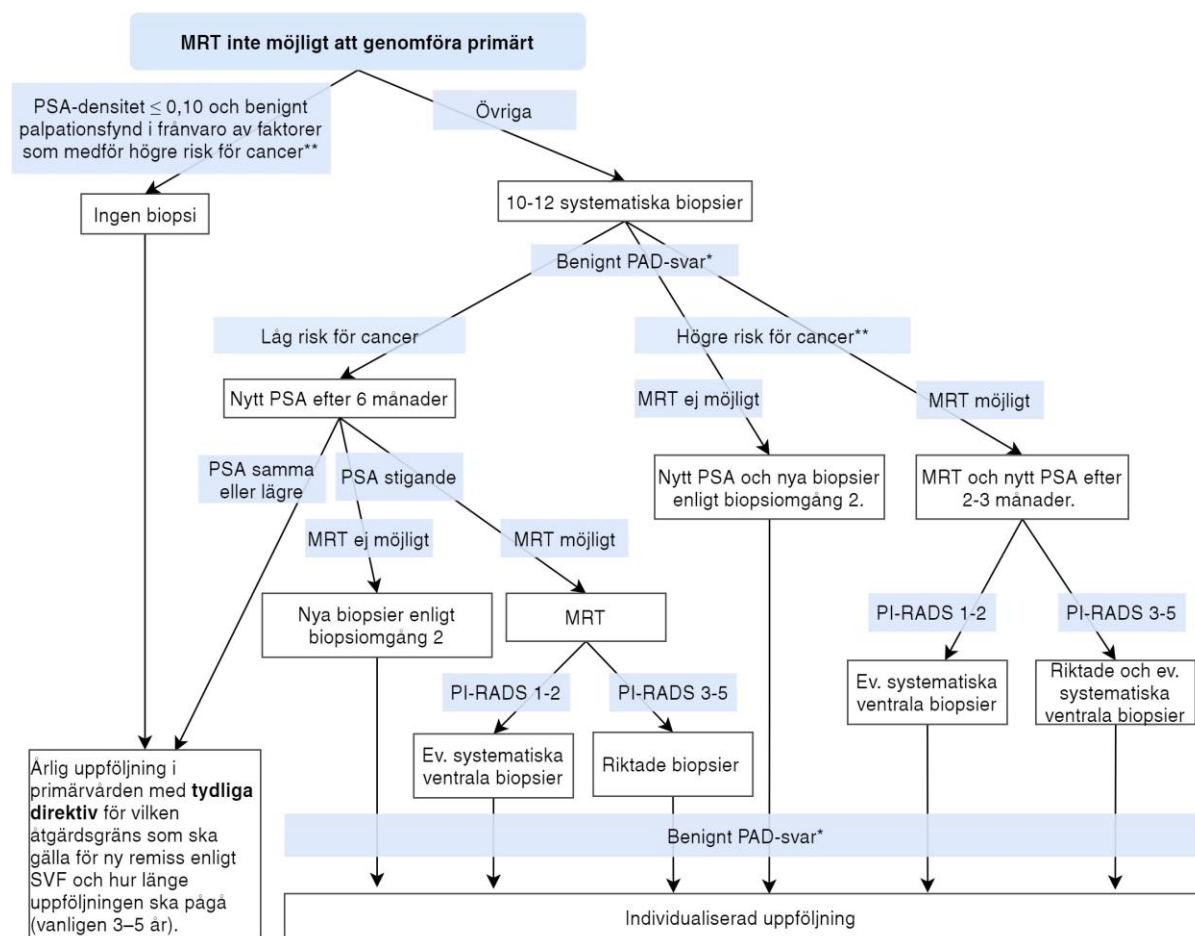
Om den första biopsiomgången är benign, bör nytt PSA tas efter 3-6 månader. Om sannolikheten för behandlingskrävande prostatacancer då fortfarande bedöms vara hög och MRT nyligen har utförts eller inte alls kunnat utföras, bör en ny systematisk biopsiomgång tas med ventralt riktade biopsier ([figur 5](#)). 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. Provtagning från de apikala och ventrala delarna av stora prostatakörtlar kan underlättas av antingen parallell transrektal biopsikanal ("endfire probe") eller transperineal teknik.

Om inte heller den andra biopsiomgången visar cancer, får uppföljningen individualiseras.

Figur 5. Mall för lokalisering av systematiska prostatabiopsier.



Figur 6. Diagnostik som inleds med systematiska biopsier



*Cancer i PAD leder till behandlingsbeslut

**Faktorer som medför högre risk för cancer:

PSA densitet $\geq 0,15$, kvot f/t $\leq 0,1$, palpationsfynd misstänkt för cancer, påtaglig hereditet, PSA ökning ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ senaste året, eller misstanke om cancer eller höggradig PIN i PAD

7.6.6 Transperineala biopsier

Andelen infektioner efter transrektala biopsier är i Sverige runt 6 % [123]. I en nyligen publicerad skånsk studie fick 5,4 % av männen infektion inom 30 dagar efter transrektala biopsier; 3,9% vårdades på sjukhus för en biopsirelaterad infektion [124]. Eftersom resistenta bakterier blir allt vanligare är det önskvärt att inte ta biopsierna via rektum [134]. Ett alternativ är att ta biopsierna transperinealt, dvs. via perineum med ultraljusproben i rektum. Det finns god evidens för att risken för infektion är lägre efter transperineal än efter transrektal biopsiering: I en nyligen publicerad systematisk översikt och meta-analys har man vägt samman 7 randomiserade studier med totalt 1 330 patienter och redovisar signifikant färre infektionskomplikationer med transperineala (3,3 %) än med transrektala biopsier (5,6 %), relativ risk 0,55 med 95 % konfidensintervall 0,33-0,92 [125]. En studie från Storbritannien (n = 73 630) visade att 1,0 % sjukhusvårdades för sepsis efter transperineal och 1,4 % efter transrektal biopsi [135]. Detektionen av cancer med transperineala biopsier har rapporterats vara densamma som med transrektala biopsier [136]. Det är oklart om antibiotikaproylax behövs; randomiserade studier pågår. Transperineal biopsiering kan således vara av värde för att minska risken för infektion, men

kan även vara att föredra för patienter med en samtidig sjukdom i rektum som gör det olämpligt att biopsiera transrektalt.

Transperineala biopsier kan utföras i lokalbedövning, men det tar något längre tid och upplevs ofta som mer smärtsamt än transrektala biopsier [137]. Tillvägagångssätt: Patienten får lägga sig i benstöd och perineum exponeras. Under sterila betingelser injiceras lokalbedövningsmedel i perinealhuden, ultraljudsproben förs in i rektum varefter bäckenbotten och periprostatisk vävnad bedövas. Riktade biopsier kan sedan tas via en mall som fästs mot perineum ("grid") eller med fri hand, eventuellt med hjälp av ett enklare stöd [138, 139]. Vid riktade biopsier måste patienten ligga stilla; god bedövning är därför mycket viktigt.

7.7 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter ska få saklig information om sjukdomen, de olika behandlingarnas effekter och biverkningar, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsjuksköterskan närvara.
- Diagnosbesked bör ges i samband med ett personligt besök.
- Diagnosbesked bör helst 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. Välinformerade patienter har efter en operation kortare vårdtid och sjukfrånvaro, bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärta och analgetikakonsumtion, samt mindre oro [140, 141]. Rimligen gäller detsamma även för patienter som genomgår annan behandling.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmuntra patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta Min vårdplan i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen i enlighet med patientlagen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer, tidsperspektiv och val av vårdgivare.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Förmedla kontakt med patientföreningar som kan ge andras personliga upplevelser av sjukdomen och dess olika behandlingar.
- Ge praktisk information, t.ex. om rutiner kring undersökningar och behandlingar.
- Ge information om de förändringar i patientens dagliga liv och livskvalitet som kan förekomma vid de olika behandlingarna och vilka möjligheter till rehabilitering som finns.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst.
- Erbjud kontakt med kurator.

- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Efter diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

7.8 Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet

Rekommendationer

- Alla patienter med prostatacancer bör i samband med diagnosbeskedet få träffa en kontaktsjuksköterska, vars namn bör dokumenteras i journalen.
- Vårdenheter som utreder eller behandlar patienter med prostatacancer bör kunna hänvisa till en kurator.
- Min vårdplan bör upprättas i samband med diagnosbeskedet. Den bör fortlöpande uppdateras och användas som en del av rehabiliteringen.
- Rehabilitering bör inledas redan i samband med diagnosbeskedet.
- Rehabiliteringsbehovet bör återkommande bedömas med hjälp av samtal och strukturerade bedömningsinstrument (enkäter).
- Närstående bör, efter patientens medgivande, erbjudas delaktighet och stödsatser, samt information om patientens sjukdom, dess förväntade förlopp, planerad behandling och rehabilitering.

7.8.1 Kontaktsjuksköterska

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

7.8.2 Kurator

Kuratorer har kompetens för att genom en psykosocial anamnes identifiera riskfaktorer för en svår kris- eller stressreaktion, kartlägga och stärka skyddande faktorer, samt för att ge individanpassat stöd och behandling vid psykosociala problem, såsom stress- och krisreaktioner samt psykisk ohälsa. Kuratorn erbjuder stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal med patienter och deras närstående, samt ger information om och samordnar samhälleliga insatser. 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.



7.8.3 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. Både patient och närstående kan drabbas av en akut kris- eller 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 rehabiliteringen. Besked om återfall eller sjukdomsprogress utlöser ofta en kraftig kris- eller stressreaktion. I samband med en sådan reaktion det ofta svårt att tillgodogöra sig information. Sjukvårdspersonal måste därför ofta upprepa informationen och aktivt försäkra sig om att patienten har tillgodogjort sig den. Patienten och de närstående bör få information om hur de kan nå kontakt-sjuksköterskan och den behandlande läkaren för att få stöd eller frågor besvarade.

Oro, nedstämdhet och sorg är vanliga reaktioner i samband med ett cancerbesked. Såväl patienter som närstående kan drabbas av en depression eller ångest, med en förhöjd risk för suicid närmaste tiden efter cancer-diagnos [142]. Det är viktigt att tidigt upptäcka tecken på allvarlig reaktion, så att adekvat psykosocialt stöd, psykologisk behandling och eventuella 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 kris- eller stressreaktioner, t ex för att identifiera patienter och anhöriga med stark 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 allmän mall för vad psykosocialt stöd och behandling ska omfatta; varje patient måste bedömas utifrån sina behov, men empatiskt bemötande och förmåga att lyssna och skapa dialog är grundläggande. 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 kan mildra de psykiska reaktionerna.

Patienter med bakomliggande riskfaktorer för svår kris- eller 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
- Att ha varit utsatt för våld
- Tidigare negativa erfarenheter av sjukdom i patientens eller närståendes familj

För fördjupning och allmänna råd om psykosocialt omhändertagande hänvisas till [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

7.8.4 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:

- [För dig som är närstående till någon med cancer - RCC \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/för-dig-som-är-närstående-till-någon-med-cancer-rcc)
- [Att vara närstående någon med cancer | Cancerfonden](https://www.cancerfonden.se/att-vara-närstående-någon-med-cancer)
- [Anhörigas Riksförbund \(anhorigasriksforbund.se\)](https://www.anhorigasriksforbund.se)
- [Cancerlinjen – få råd och stöd | Cancerfonden](https://www.cancerlinjen.se)
- [Cancerkompisar.se](https://www.cancerkompisar.se)
- www.1177.se

För patienter med minderåriga barn vill vi framhålla den lagstadgade skyldigheten för all vårdpersonal att särskilt beakta närstående barns behov av information, råd och stöd. I kap. 5, 7§ i Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) stadgas att ett barns behov av information, råd och stöd ska särskilt beaktas om barnets föräldrar eller någon annan vuxen som barnet varaktigt bor tillsammans med har en allvarlig fysisk sjukdom. Detsamma gäller även om barnets förälder eller någon annan vuxen som barnet bor tillsammans med oväntat avlider. Denna skyldighet är extra viktig i samband med metastaserad sjukdom, oavsett om det är en ny diagnos, progress eller återfall.

7.8.5 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 bör upprättas elektroniskt (eMVP) i samråd med och ska vara skriven för patienten, se avsnitt. [15.6 Min vårdplan](#) I Min vårdplan ingår upprepad, strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehovet. Patienten kan nå sin vårdplan via 1177.

7.8.6 Information om prostatacancer till patienten

Rekommendationer (⊕⊕)

- Patienter med prostatacancer bör erbjudas skriftlig och upprepad muntlig information om sjukdomen, behandlingar, biverkningar och rehabilitering, liksom råd om egenvård. De bör också få råd om var de kan finna fördjupad information, till exempel via internet.

Patientens rättigheter till information, delaktighet och ny medicinsk bedömning stärktes med patientlagen 2015 [\[143\]](#) och med revisionen av handboken ”Din skyldighet att informera” för vårdpersonal [\[144\]](#).

Många män med prostatacancer lever länge med sin sjukdom, som kan utvecklas och kompliceras över tid. I varje ny sjukdomsfas kan information behöva upprepas och kompletteras. Förutom individuell information, kan utbildning erbjudas till patienter och närstående i grupp.



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.

Patienter som har frågor om komplementär och alternativ medicin bör få information om att sådana preparat kan påverka effekterna av cancerläkemedel. De kan läsa mer på RCC:s webbplats: [länk](#).

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 broschyrer om begränsad och spridd prostatacancer, om strålbehandling, PSA-prov, sex och cancer, med mera – se www.cancerfonden.se.
- På sjukvårdsupplysningen 1177.se finns information om utredning och behandling av prostatacancer, samt om reaktioner och frågor som kan uppstå efter ett cancerbesked.
- Boken "Den ofrivillige resenären" handlar om att uppleva cancersjukdom. Den kan beställas via Cancerresan.se eller Natverketmotcancer.se
- Boken "Sex, samliv och prostatacancer" omfattar allt från medicinska fakta och en bred beskrivning av olika aspekter på sexualitet, till praktiska råd för sexuell rehabilitering. Den kan beställas via Prostatacancerförbundet eller de lokala prostatacancerföreningarna.
- Broschyren "Om du funderar på komplementär och alternativ medicin" finns på RCC:s webbplats: [länk](#).

7.8.7 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patient och närstående bör alla överlämningar vara "aktiva". Det innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt eller skriftligt, med nästa instans. Muntlig information bör alltid kompletteras med skriftlig. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten, se avsnitt [15.7 Aktiva överlämningar](#). Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

7.9 Patientföreningar

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

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 Histopatologi

Rekommendationer

- Preparatet bör hanteras och histopatologin för adenokarcinom klassificeras enligt rekommendationerna från Kvalitets- och standardiseringskommittén för urologisk patologi (URO-KVAST) (se [bilaga 5, Patologi](#)).
- Riktade biopsier: Varje enskild biopsikolv bör läggas i en separat burk (inte nödvändigt vid avancerad cancer) så att patologen kan svara ut den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv. Burkarna bör märkas Lesion 1, Lesion 2, osv, enligt numrering i svaret på MRT. I remissen anges i vilka sektorer de olika lesionerna är belägna enligt mallen i [Bilaga 4 Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#) t ex 2-3Bd). Det går också bra att enbart märka burkarna med de riktade biopsiernas lokalisering (t ex 2-3Bd), men det måste då tydligt anges om biopsier från flera sektorer kommer från samma lesion.
- Om systematiska biopsier tas samtidigt som riktade biopsier, bör det tydligt framgå vilka burkar som innehåller riktade och vilka som innehåller systematiska biopsier. De systematiska biopsiernas lokal bör anges enligt mallen i [Bilaga 4 Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#)

8.1.1 Inledning

Texten i avsnitt 8.1 baseras på de inledande avsnitten i URO-KVASTs riktlinjer ([bilaga 5, Patologi](#)). En förändring gäller Gleasonsumman i preparat från radikal prostatektomi: ett tredje mönster av högre grad ska nu ingå i summan som sekundärt mönster om den är >5%. Utgör det tredje mönstret <5% anges det som tertiär grad. Intraduktal cancer ska vid samtidig invasiv cancer medräknas i Gleasonsumman.

Prostata är uppbyggd av körtelacini och ducti med stroma bestående av bindväv och glatt muskulatur. Organet omger uretras övre del och det genomlöps av ductus ejaculatorius. Körtelvävnadens tre zoner har skilda histologiska och biologiska karakteristika:

- Perifera zonen (PZ) utgör omkring 70 % av vävnaden och är utgångspunkt för flertalet cancer.
- 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.

Histopatologisk diagnostik av prostatacancer baseras vanligen på mellannålsbiopsier (MNB) och ibland på biopsimaterial från misstänkt metastas eller är ett incidentellt fynd i preparat från t ex TURP, transvesikal adenomenukleation eller cystoprostatektomi.

Den helt dominerande cancertypen i prostata är **acinärt adenocarcinom** (utgör ca 95%). Histologiska varianter av acinärt adenocarcinom utgörs av atrofisk, pseudohyperplastisk, microcystisk, skumcellig, mucinös (RP)/adenocarcinom med mucinösa drag (MNB), signetringcellslik, pleomorf jättecels eller sarkomatoid, och förekommer oftast tillblandade med acinärt adenocarcinom.

Duktalt adenocarcinom utgör en subtyp av prostata adenocarcinom. Oftast förekommer det tillsammans med acinärt adenocarcinom. Duktalt adenocarcinom är mer aggressiv än acinärt adenocarcinom och är därför mycket viktig att känna igen.

Den morfologiska bedömningen nedan gäller adenocarcinom.

8.1.2 Gleasongradering

Gleasonsystemet konstruerades 1966. Graderingen baseras på olika grundmönster (Gleasongrader) som framgår av bilderna nedan. Gleasonsystemet bör inte användas för att gradera metastaser eller primärtumören efter hormon- eller strålbehandling. Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 bör undvikas i MNB, eftersom bedömningen kräver att man kan se tumörens periferi för att värdera hur välavgränsad den är. Gleasongrad 2 noteras ytterst sällan i den perifera zonen, men ses ibland i transitionszonen i preparat från t ex TURP eller prostatektomi.

Prostatacancer är multifokal och heterogen till sin natur; ett tredje Gleasonmönster ses inte sällan i prostatektomipreparat. Ett eventuellt tredje mönster av högre grad (grad 4 eller 5), s.k. tertiär grad, har betydelse för prognosen. Denna tertiära grad ska anges som en kommentar till Gleasonsumman i preparat från radikala prostatektomier. I MNB ska inte tertiärgrad anges (se nedan).

Det är en betydande variation av hur patologer Gleasongraderar samma MNB-preparat. Det kan därför vara värdefullt att eftergranska och demonstrera preparaten inför behandlingsbeslut och MDK, till exempel inför aktiv monitorering hos män med lång förväntad kvarvarande livstid. Den svenska KVASt-gruppen för uropatologi genomför med några års mellanrum en utvärdering av hur olika patologer och patologiavdelningar Gleasongraderar MNB.

8.1.2.1 Gleasongradering av mellannålsbiopsier

Gleasonsumma = den dominerande (vanligast förekommande) graden + den högsta av de övriga graderna. Om sekundärgraden är lägre än primärgraden, ska den inte räknas med i summan om den utgör mindre än 5 % av den totala mängden cancer.

Exempel 1: 55 % grad 3 + 40 % grad 4 + 4 % grad 5 = Gleasonsumma 3 + 5 = 8

Exempel 2: Helt dominerande grad 3 och 4 % grad 4 = Gleasonsumma 3 + 4 = 7

Exempel 3: Helt dominerande grad 4 och 4 % grad 3 = Gleasonsumma 4 + 4 = 8

Gleasonsumman bildas av den **primära** (dominerande) graden + den **sekundära** dvs den högsta återstående graden (om denna är högre än den primära) eller den näst vanligaste återstående graden (om det inte finns cancer med högre grad än den primära). Om sekundärgraden är lägre än primärgraden och utgör <5% av tumören, ska den inte räknas med i GS.

Exempel 1: 55% grad 3 + 40% grad 4 + <5% grad 5, blir GS 3+5.

Exempel 2: Dominerande grad 3 och <5% grad 4, blir GS 3+4.

Exempel 3: Dominerande grad 4 och <5% grad 3, blir GS 4+4.

För riktade mellannålsbiopsier bör varje enskild lesion Gleasongraderas för sig, vilket förutsätter att preparaten separerats. Först Gleasongraderas varje enskild kolv, sedan anges en global Gleasonsumma för hela lesionen. Den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv bör anges, eftersom den motsvarar den minsta möjliga tumördiametern.

För systematiska mellannålsbiopsier bör Gleasonsumman utgöra en sammanlagd värdering av all den cancer som har påvisats i de olika biopsikolvarna (global Gleasonsumma). Gleasongraderingen bör dessutom anges för varje enskild biopsikolv.

Om både riktade och systematiska biopsier tagits samtidigt, bör den globala Gleasonsumman anges för varje lesion (förutsatt att preparaten med riktade biopsier tydligt separerats) och en separat global Gleasonsumma anges för de systematiska biopsierna.

8.1.2.2 Gleasongradering av TURP och adenomenukleationer

Gleasonsumman bedöms enligt samma principer som för systematiska mellannålsbiopsier.

8.1.2.3 Gleasongradering av radikal prostatektomi

Gleasonsumma = den mest utbredda graden (primära) + den näst mest utbredda graden (sekundära). Ett 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.

Prostatacancer är multifokal och heterogen till sin natur och ett tredje Gleasonmönster ses inte sällan i prostatektomipreparat. Gleasonsumman i prostatektomier har hittills bildats av den mest utbredda graden (primära) + näst mest utbredda graden (sekundära) och det gäller fortfarande vid förekomst av upp till två Gleasonmönster. Femprocentsregeln gäller, dvs tumörområden av högre grad som utgör <5 % ingår inte i Gleasonsumman. Eventuella fokus av en tredje grad, oavsett storlek har hittills angetts som tertiär grad om denna var högre än de primära och sekundära (grad 4 eller 5). Enligt WHO 2016 och även ISUP 2019 ska ett tredje mönster av högre grad ingå i Gleasonsumman som sekundärt mönster om den är >5%. Utgör det tredje mönstret <5% anges det som tertiär grad.

Exempel 1: 60 % grad 4 + 30 % grad 3 + 10 % grad 5 = GS 4 + 5 = 9 (tidigare angavs det som GS 4 + 3 = 7, tertiär grad 5). Det bör framgå av utlåtandet att det finns tre olika Gleasongrader, vilket kan anges som GS 4+5=9 (dominerande grad 4, näst vanligast grad 3 och ca 10% grad 5).

Exempel 2: 60 % grad 4 + ca 35 % grad 3 + <5 % grad 5 = GS 4 + 3 = 7, tertiär grad 5 (mindre än 5%).

Vid radikala prostatektomier med **upp till två Gleasonmönster** i en tumörfocus bildas GS av den **primära** (dominerande) graden + den **sekundära** (näst mest utbredda) graden. Femprocentsregeln gäller, dvs tumör med högre grad än den primära och som utgör <5% ingår inte i GS utan benämns som **tertiärgrad**. Tumörområden av lägre grad än den primära och som utgör <5% ingår inte i GS och får inte heller någon tertiärgrad.

Exempel 1: 97% grad 3 + ca 3% grad 4 blir GS 3+3=6, tertiär grad 4 (<5%).

Exempel 2: 97% grad 4 + ca 3% grad 3 blir GS 4+4=8, ingen tertiärgrad.

Vid RP med **tre Gleasonmönster**, enligt WHO 2016 och även ISUP 2019 ska ett tredje mönster av högre grad som utgör >5% ingå i GS som **sekundärt** mönster. Utgör det tredje mönstret av högre grad <5% anges det istället som **tertiärgrad**. En RP med ett tredje mönster av lägre grad än den primära och sekundära får ingen tertiärgrad.

Exempel 1: 60% grad 4 + 30% grad 3 + 10% grad 5 blir GS 4+5=9. Det bör framgå av utlåtandet att det finns tre olika Gleasonmönster, vilket kan anges som GS 4+5=9 (dominerande grad 4, näst vanligast grad 3 och ca 10% grad 5).

Exempel 2: 60% grad 4 + 37% grad 3 + 3% grad 5 blir GS 4+3=7, tertiär grad 5 (<5%).

Exempel 3: 75% grad 4 + ca 20% grad 5 + <5% grad 3 blir GS 4+5, ingen tertiärgrad.

8.1.2.4 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 alltså kompakt cancerhård
- Viss körtelavskiljning vid tumörkanterna
- Runda till ovala körtlar som uppträder separat med större storleksvariation än grad 1
- Avståndet mellan körtlarna är inte större än en körteldiameter.
- Bör undvikas på MNB

Grad 3:

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

Grad 4:

- Fusionsmönster eller kribbrigt mönster (se nedan)
- Partiell förlust av luminal differentiering
- Dåligt definierade körtlar med inkomplett lumenbildning
- Glomeruloida körtlar

Grad 5:

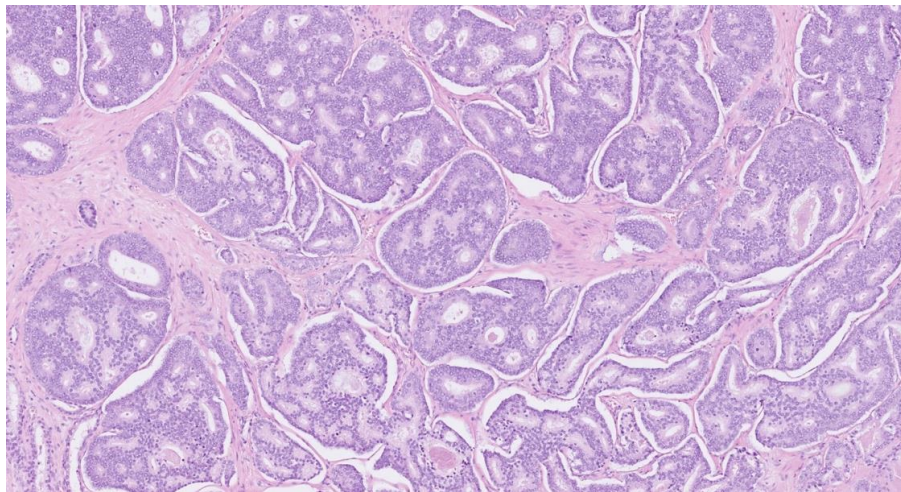
- Så gott som komplett förlust av körteldifferentiering
- Solida kolvar eller större tumörsjök
- Dissocierade cancerceller (unicellulär spridning)
- Ibland nekros av komedontyp

8.1.3 Rapportering av procentuell andel grad 4

Den procentuella andelen av tumören som är Gleasongrad 4 bör rapporteras för både mellannålsbiopsier och prostatektomipreparat med cancer Gleasonsumma 7 [145, 146]. Syftet är att bättre kunna differentiera handläggningen av denna biologiskt heterogena grupp av tumörer. Patienter vars cancer har låg andel grad 4 kan vara aktuella för aktiv monitorering, medan de med utbredd cancer med helt dominerande Grad 4 bör handläggas på samma sätt som de med Gleasonsumma 8.

Beskrivning av några specifika mönster

Kribriforma mönster: (se bild nedan). Tumörcellsförband med runda utstansade körtellika formationer. Flera studier har visat att Gleasonmönster 4 med inslag av kribriforma mönster medför högre risk för metastasering och har sämre prognos än andra cancrar med samma Gleasonsumma [147-150]. Omvänt är prognosen för prostatacancer med Gleasonsumma 7 utan förekomst av kribriforma mönster nästan lika god som för Gleasonsumma 6 [151].



Intraduktal prostatacancer: Intraduktal cancer (IDC) utgörs av förstörade atypiska körtlar, med förekomst av basalceller, med antingen 1) solitt eller ”tätt” kribriformt mönster, där tätt” kribriformt mönster innebär att >50% av körteln utfylls av epitel i förhållande till lumina eller 2) ”löst” kribriformt mönster (<50% av körteln utfylls av epitel i förhållande till lumina) eller mikropapillärt mönster med antingen uttalad cellpleomorfism eller comedonekros (GUPS).

Förekomst av intraduktal cancer är också förenat med sämre prognos [152]. Flera av studierna ovan omfattade både förekomst av kribriforma mönster och intraduktal cancer [149-151]. Isolerad intraduktal cancer i prostatabiopsier, utan samtidig förekomst av invasiv cancer, är sällsynt [153]. Vid prostatektomi påvisas ofta extraprostatisk invasion eller invasion i sädesblåsorna [154].

Duktal prostatacancer: Duktalt adenocarcinom är en subtyp av adenocarcinom i prostata som utgörs av stora körtlar, utklädda av högt pseudostratifierat cylinderepitel. Papillära och kribriforma körtlar utgör de vanligaste växtmönstren. Även duktal cancer är förenad med prognostiskt ogynnsamma faktorer som hög Gleasonsumma och lymfkörtelmetastasering, men det är oklart om duktal cancer är en oberoende prognostisk faktor när man korrigerat för sådana faktorer [155, 156].

Gleasonklassifikationens utveckling över tid

I den ursprungliga Gleasonklassifikationen adderades de två mest utbredda mönstren till en Gleasonsumma (Gleason score), exempelvis 3 + 4 = 7. Vid en konsensuskonferens inom International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 gjordes en modifikation som innebär att Gleasonsumman i mellannålsbiopsier bildas av den mest utbredda och den högsta återstående graden, dvs att även mycket små områden av grad 4 och 5 ska anges som sekundärgrad i Gleasonsumman. Den högsta Gleasongraden ingår således alltid i Gleasonsumman. Därutöver

begränsades användningen av Gleasongrad 1 och 2, medan definitionerna av Gleasongrad 3 och 4 modifierades.

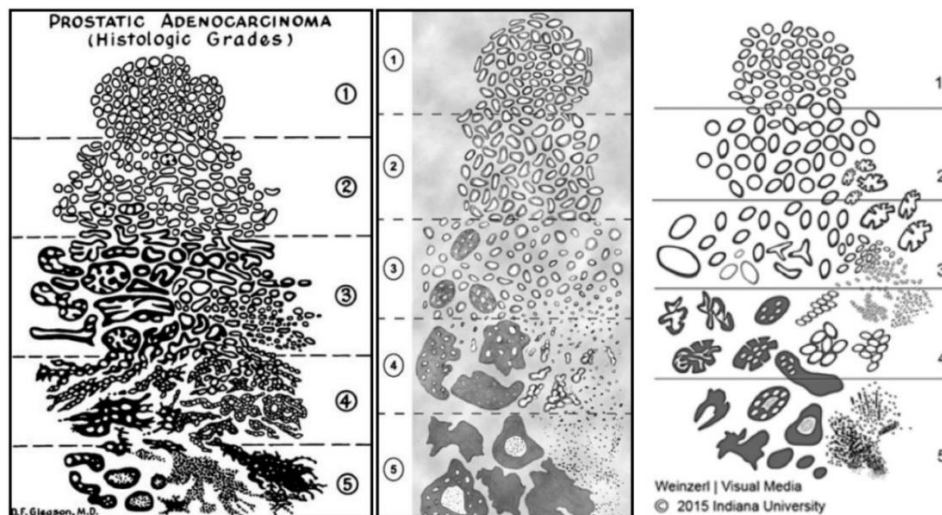
Vid en expertkonferens organiserad av ISUP i Chicago 2014 gjordes ytterligare modifieringar av Gleasongraderingen [145]. Samtliga kribriforma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster räknas nu till Gleason grad 4. Mucinös cancer graderas efter underliggande körtelarkitektur och rent intraduktal cancer ska inte graderas alls. Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompleta eller fusionerade är otillräckligt för grad 4. Vidare rekommenderades en gruppering av Gleasonsummorna enligt en 5-gradig skala (se nedan).

I den ursprungliga klassifikationen adderades de två mest utbredda mönstren till en Gleasonsumma (Gleason score, GS), exempelvis $3+4=7$. Smärre omarbetningar genomfördes 1967 och 1977. Den första större modifikation kom efter en konsensuskonferens inom International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005. Då begränsades användningen av Gleasongrad 1 och 2 och definitionen av Gleasongrad 3 och 4 modifierades. Därutöver bestämdes att även mycket små områden av höggradig cancer (grad 4 och 5) i MNB ska inkluderas i GS. Dvs GS i MNB bildas av den mest utbredda och den högsta återstående graden. Detta gäller även för TUR-P- och enukleationspreparat.

Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 ses oftast i TUR-P-material och noteras ytterst sällan i den perifera zonen, d.v.s. MNB-material. Rekommendationen är att GS $1+1=2$, $1+2=3$ och $2+1=3$ inte ska användas i något sammanhang. GS $2+2=4$ 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 2014 gjordes ytterligare modifieringar av Gleasongraderingen. Samtliga kribriforma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster räknas nu till Gleasongrad 4. Mucinös cancer graderas efter underliggande körtelarkitektur. Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompleta eller fuserade är otillräckligt för grad 4. Vidare föreslogs en gruppering av GS enligt en 5-gradig skala, Gradgrupp 1-5 (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 eller frånvaro av kribriform morfologi i utlåtandetexten.

ISUP arrangerade ännu en expertkonferens år 2019 [157]. Denna resulterade inte i lika stora förslag till förändringar som de båda föregående. Det har bildats en ny gruppering inom uropatologin, Genitourinary Pathology Society (GUPS), vars rekommendationer skiljer sig från ISUPs i några detaljer [158]. URO-KVAST tog hänsyn till de överväganden som gjordes av ISUP och GUPS när de reviderade de svenska riktlinjerna 2021.

Figur 7. Gleasongraderingens utveckling över tid. 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.



8.1.4 Gradgrupper

Vid ISUP-konferensen 2014 rekommenderades att Gleasonsummor indelas i 5 grupper (se nedan). Det saknas konsensus om hur de ska benämnas. I föregående version av KVAŠT dokumentet angivet som ISUP-graden. Både Gleasonsumman och gradgruppen bör rapporteras.

Gradgrupp	Gleasonsumma
1	≤ 6
2	3 + 4 = 7
3	4 + 3 = 7
4	8
5	9–10

8.1.5 Perineural infiltration (PNI)

Prostatacancer har en benägenhet att växa längs intraprostatiska nervtrådarna. Tidig direkt spridning av cancer till periprostatisk fettvävnad är ofta associerat med perineural tumörväxt, vilken kan utgöra spridningsväg av cancer utanför prostatan. I prostatabiopsier ses perineural infiltration (PNI) som tumörväxt kring nerver. PNI i prostatabiopsier är associerad med extraprostatisk extension och ökad återfallsrisk efter radikal prostatektomi [159]. Påvisad PNI talar därför emot aktiv monitorering.

8.1.6 Extraprostatisk extension (EPE) samt invasion av sädesblåsorna (SVI) och andra organ

Extraprostatisk extension (EPE) innebär att canceren infiltrerar ut i fettvävnaden som omger prostata eller utbuktning utanför prostatakörtelns kontur. För att histopatologiskt klassificera EPE krävs att cancerceller kan ses bland fettceller. EPE förekommer ofta i prostatektomipreparat och någon gång i prostatabiopsier. För invasion i sädesblåsorna (SVI) krävs växt i deras muskelvägg. Både EPE och, i än högre grad, SVI är förenade med hög risk för återfall. Mikroskopisk inväxt i blåshalsen utgör pT3a. Infiltration av urinblåsa och/eller rektum klassificeras som pT4.

8.1.7 Immunhistokemi

När prostatabiopsier visar svårvärderad körtelotypi 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 cytokeratin (CK34BE12), 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 morfologin i hematoxylin-eosinfärgade snitt. Immunhistokemi ska bara vara ett stöd i diagnostiken och kan inte ersätta morfologisk bedömning. Övertolkning av immunhistokemiska färgningar kan leda till överdiagnostik av cancer. Det rekommenderar därför inte att samtliga biopsier rutinmässigt färgas immunhistokemiskt [\[160\]](#).

8.1.8 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 enbart höggradig PIN som ska nämnas i PAD-utlåtandet. Fynd av höggradig PIN kan ha klinisk betydelse om det inte samtidigt påvisas invasiv cancer. Med modern prostatacancerdiagnostik påverkar fynd av höggradig PIN sällan den kliniska handläggningen [\[122\]](#); se avsnitt 7.6.5 Systematiska transrektala biopsier.

8.1.9 Inflammation i prostatabiopsier

Inflammatoriska infiltrat kan vara akuta eller kroniska. Granulomatös inflammation ses ibland efter BCG-behandling av urinblåsecancer, men kan även ha andra orsaker, t ex tuberkulos. Det är väl belagt att en akut febril urinvägsinfektion ökar PSA-värdet. Förhållandet mellan histologiskt påvisad kronisk inflammation och PSA-värdet är däremot inte väl studerat. En meta-analys har visat att förekomst av såväl akut som kronisk inflammation halverar sannolikheten för prostatacancer vid systematiska biopsier, både i den aktuella biopsin och vid ombiopsi [\[161\]](#). Inflammation har rapporterats som vanligt förekommande i negativa riktade biopsier mot lesioner med PI-RADS 3-5 [\[162\]](#), men sambandet mellan inflammation och cancermisstänkta lesioner på MRT är ännu för oklart för att medge kliniska rekommendationer.



8.1.10 Sällsynta former av primär prostatacancer

Nästan alla maligna tumörer i prostatakörteln utgörs av adenokarcinom, men andra former förekommer [163]. Handläggningen av sällsynta varianter av prostatacancer bör diskuteras på MDK.

8.1.10.1 Primär neuroendokrin och småcellig prostatacancer

Primär neuroendokrin prostatacancer är sällsynt. Den är oftast småcellig och förekommer ibland tillsammans med acinärt adenokarcinom. Primär neuroendokrin prostatacancer är oftast spridd vid diagnos, trots lågt PSA-värde [164]. Småcellig prostatacancer utan neuroendokrin differentiering är mycket sällsynt [165, 166]. Dedifferentiering till en småcellig, androgenreceptornegativ, neuroendokrin fenotyp är tämligen vanlig vid kastrationsresistent metastaserad prostatacancer (se avsnitt [13.3.1 Neuroendokrin differentiering](#))

8.1.10.2 Sarkom

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

8.1.11 Patologens rapportering

8.1.11.1 Patologens rapportering av mellannålsbiopsier

Riktade och systematiska biopsier bör rapporteras separat, enligt ovan. Rapportering av cancer bör ske med angivande av tumörutbredning (mm) och Gleasongrad i varje separat insänd biopsifraktion [167] enligt sektorsystemet i Figur 5. Eventuell extraprostatisk cancerväxt (infiltration i fett), liksom cancerinväxt i sädesblåsa, perineural växt eller kärlinväxt bör anges. Även eventuell utbredd inflammation bör beskrivas. I diagnosraden bör anges antal biopsier med cancer utav totalt antal biopsier, Gleasonsumma, gradgrupp och total cancerlängd. Eventuell även sammanlagd längd av biopsierna. Det finns en mall i NPÖ prostatacancer för registrering av prostatabiopsier. Implementering vid sveriges patologienheter pågår.

8.1.11.2 Rapportering av prostatektomipreparat

Tumörutbredningen i prostata bör beskrivas så att zonal lokalisering och lateralitet av de dominerande tumörhårdarna framgår. Storleksmått på största tumörfokuset bör anges: de två största diametrarna samt antal skivor där den tumören förekommer. Gleasonsumman anges separat för den största tumören och i förekommande fall även för mindre tumörhårdar med högre Gleasonsumma. Mindre tumörhårdar med lägre Gleasonsumma behöver endast nämnas översiktligt. Extraprostatisk växt och positiva resektionsränder bör rapporteras med angivande av lokalisering [168]. Utbredningen av en positiv resektionsrand bör anges i millimeter. Förekomst av mikroskopisk invasion i blåshals eller sädesblåsor bör rapporteras.

8.2 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* (Ny definition 2020, se avsnitt 8.3): Skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕).
- Mycket hög risk*:
 - MRT eller DT av buk/bäcken plus skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕), eller
 - MRT av buk/bäcken och det centrala skelettet (⊕⊕), eller
- PSMA-PET-DT kan övervägas för utredning cancer med hög eller mycket hög risk (⊕⊕). Vid påvisad spridning måste hänsyn tas till att vårdprogrammets behandlingsrekommendationer baseras på utredning med DT och skintigrafi; det saknas evidens för hur spridning påvisad med PSMA-PET/DT bör påverka handläggningen. Utvärdering av patientnyttan bör ske inom ramen för prospektiva studier. Registrering i NPCR är ett minimikrav.
- Vid oklart fynd på skintigrafi eller DT bör, om det är angeläget att påvisa eller utesluta metastasering, PSMA-PET-DT (⊕⊕⊕) eller, vid oklart fynd enbart i skelettet, MRT (⊕⊕) utföras. I vissa fall kan biopsi vara lämpligare (⊕).
- PET/DT bör i övriga situationer utföras inom ramen för prospektiva studier (⊕⊕).
- 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.

8.2.1 TNM-klassifikation enligt UICC (8:e upplagan, 2017)

Rekommendationer om TNM-klassifikation

Kliniskt T-stadium (cT)

T0	Ingen primärtumör är påvisad
Tx	Primärtumörens utbredning är inte bedömd
T1	Cancer som inte är palpabel
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 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	Palpabel tumör som 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

Kliniskt N-stadium (cN)

N0	Ingen regional lymfkörtelmetastasering är påvisad
Nx	Regional lymfkörtelmetastasering har inte utvärderats
N1	Regional lymfkörtelmetastasering är påvisad

Kliniskt M-stadium (cM)

M0	Ingen fjärrmetastasering är påvisad
M1	Fjärrmetastasering är påvisad
M1a	Icke-regional lymfkörtelmetastasering är påvisad
M1b	Skelettmetastasering är påvisad
M1c	Metastasering till andra organ är påvisad

8.2.2 Lokalt stadium (T)

Enligt UICCs klassifikation bedöms T-stadium enbart med rektalpalpation. Inför kurativt syftande behandling kan MRT ge betydelsefull information, särskilt för delar av prostatan som inte är åtkomliga för palpation. Betydelsen av MRT för stadiindelning beskrivs därför i detalj nedan.

Extraprostatisk extension (EPE): MRT har låg till måttlig sensitivitet och specificitet för bedömning av mikroskopisk cancerutbredning utanför prostatan (pT3) [169, 170]. Direkta tecken till EPE, som mätbar diffusionsinskränkt extraprostatisk tumörkomponent och mätbar vesikelinvasion har högt positivt prediktivt värde [171]. Det finns ett samband mellan lång kapselkontakt och sannolikheten för EPE; sannolikheten ökar med ökande Gleasongrad [170, 172-174]. Vi rekommenderar linjär mätning av kapselkontakten [173]. Andra indirekta tecken på EPE är: utbuktning av kapseln från en expansiv tumör, förtjockad eller avbruten kapsellinje, oregelbunden pseudokapsel och spikulering ut i periprostatiskt fett.

Vid bedömning av MRT före biopsi rekommenderar vi att sannolikheten för EPE gradering vid PI-RADS 4 och 5 enligt en 3-gradig skala med minus, frågetecken eller plus:

- Anläggning mot kapseln <12 mm; inga indirekta eller direkta tecken på EPE.
- ? Anläggning mot kapseln ≥12 mm; inga indirekta eller direkta tecken på EPE.
- + Tydlig EPE eller anläggning ≥12 mm mot kapseln och indirekta tecken enligt ovan.

Vid bedömning när cancer är påvisad i biopsier rekommenderar vi en 5-gradig Likertskala. Eftersom även andra skalor används, bör antingen sannolikhetsgraden anges eller siffran anges så att det framgår att det är en 5-gradig skala (t ex 3/5).

1. Mycket osannolikt att EPE föreligger. Tumören har inte kontakt med kapseln.
2. Osannolikt att EPE föreligger. Tumören har <12 mm anläggning mot kapseln; inga direkta eller indirekta tecken till EPE.
3. Måttlig sannolikhet att EPE föreligger. Tumören har ≥12 mm anläggning, men det finns inga direkta eller indirekta tecken till EPE [175]
4. Misstänkt EPE. Tumören har ≥12 mm anläggning och uppvisar indirekta tecken till EPE.
5. Hög sannolikhet för EPE. Tumören växer med mätbar radiell komponent utanför kapseln [176]

Inväxt i sädesblåsor (SVI): Vi rekommenderar en 5-gradig Likertskala motsvarande den för EPE. Om tumören når upp till sädesblåsans inträde i prostata är sannolikheten måttlig (Likert 3/5). Misstänkt SVI (Likert 4/5) anges om tumören ger förtjockning av nedersta delen av sädesblåsans vägg med diffusionsinskränkning. Vid utfyllnad av vesikelbasen med lågsignalserande, diffusionsinskränkt tumör anges hög sannolikhet för SVI (Likert 5/5). Vid tydlig SVI bör höjden på vesikelinväxten räknad från basen anges i mm.

Bedömning av blåshalsen och nedre sfinkter är av betydelse för optimalt val mellan kirurgi och strålbehandling, samt för att kirurgen ska kunna avgöra om blåshalsen eller en del av den intraprostatiska uretra kan bevaras. För tumörer i basen bör dess relation till blåshalsen anges; för tumör i apex om den når ner till nedre sfinktern. Diffusionsinskränkning nedanför apex talar starkt för inväxt i nedre sfinktern och skall rapporteras [177]. Likert-skalan kan användas.

Bildexempel med beskrivning hur graderingen kan göras finns på

<https://www.sfmr.se/sidor/surf-metodbocker/>



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 lymfkörtelmetastaser som kan detekteras med traditionell bildiagnostik. 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 [178]. Eftersom DT och MRT inte bara har låg sensitivitet, utan även låg specificitet för att detektera lymfkörtelmetastaser vid prostatacancer [179, 180], är en betydande andel av fynden dessutom falskt positiva. Utredning av regionala lymfkörtlar med DT eller MRT rekommenderas därför inte längre vid högriskcancer, eftersom fynden sällan leder till bättre behandling.

DT och MRT har ungefär samma låga sensitivitet och specificitet för detektion av regionala lymfkörtelmetastaser [179, 180]. Lymfkörtlar i anslutning till iliakakärlen och i mesorektum med kort tvärmått ≥ 8 mm, avrundad form eller oregelbunden avgränsning bör rapporteras med sida, närmaste blodkärl och mått.

PSMA-PET-DT har högre sensitivitet och specificitet än DT och MRT, men det saknas ännu kunskap om hur PET-fynd som inger misstanke på lymfkörtelmetastaser ska påverka handläggningen [181-183].

8.2.4 Fjärrmetastaser (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 skelettmetastaser 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 [184].

Magnetresonanstomografi (MRT) är ett alternativ till skelettskintigram för att utreda skelettmetastaser. Sensitiviteten för MRT är högre än för skelettskintigrafi, DT och kolin-PET-DT [179, 185, 186]. MRT av enbart kotpelare, bäcken och lårben ger tillfredsställande sensitivitet [179, 187]. Det finns protokoll för att utreda T, N och M samtidigt med MRT [187]. MRT är värdefull vid utredning av skelettsmärta och neurologiska symtom. Bedömningen av benmärgen görs ofta bäst med T1-viktad sekvens, eftersom denna täcker större delen av lilla bäckenet. Lågsignalerande förändringar i benmärgen som avviker från degenerativa förändringar i anslutning till SI- eller höftlederna bör rapporteras. Om diffusionsviktade bilder omfattar det aktuella området bör lesioner med inskränkt diffusion anges som metastasmisstänkta.

Datortomografi (DT) är av värde för att utreda metastaser i bl a lymfkörtlar, lever, lungor och skelett, men kan sannolikt inte utesluta skelettmetastaser [188]. DT bör utföras vid utbredda metastaser i rörben för att bidra till bedömningen av frakturrisken ($\oplus$). DT är också indicerad vid misstänkt uretärobstruktion.

Positronemissionstomografi (PET-DT) med fluorid är den känsligaste metoden för att påvisa skelettmetastaser, men specificiteten är tämligen låg [189, 190]. Även PET-DT med PSMA, kolin och acetat är känsligare än skintigrafi [182, 183, 185]. Det saknas ännu evidens för hur små PET-fynd som inger misstanke på skelettmetastaser ska påverka handläggningen.

Skelettröntgen har låg sensitivitet för metastaser, men kan i vissa fall komplettera MRT vid oklara förändringar på skelettskintigrafi och är ofta värdefull för planering av palliativ strålbehandling.

8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning

Rekommenderad riskgruppsindelning		
1	Mycket låg risk	T1c*, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA $< 10 \mu\text{g/l}$ och PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g/l/cm}^3$
2	Övrig lågrisk	T1–T2a*, Gleasonsumma 6 och PSA $< 10 \mu\text{g/l}$ som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Mellanrisk	T2b–T2c* och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19 $\mu\text{g/l}$
4	Högrisk	T3 eller stark misstanke på extraprostatisk växt på MRT (EPE/SVI 5) * <u>eller</u> Gleasonsumma 8 <u>eller</u> Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsier** <u>eller</u> Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i riktade biopsier från PI-RADS 5** <u>eller</u> PSA 20 - 49 $\mu\text{g/l}$
5	Mycket hög risk	2-3 av högriskfaktorerna: T3 / Gleasonsumma 8 / PSA 20 - 49 $\mu\text{g/l}$ <u>eller</u> T4* och/eller Gleasonsumma 9–10 och/eller PSA $\geq 50 \mu\text{g/l}$

* T-stadium kategoriseras enbart med palpation, men fynd på MRT bör vägas vid val av behandling.

** Arbiträr definition av vårdprogramgruppen.

Prognosen vid prostatacancer är beroende av cancers utbredning, som korrelerar till stadium och PSA-nivå, och av dess differentieringsgrad, värderad med Gleasonsumma. Obehandlad prostatacancer utan påvisad metastasering bör kategoriseras enligt ovan. Indelningen ligger till grund för rekommendationerna om metastasutredning och behandling. Den utgår från D'Amicos klassifikation [191] och Cambridge Prognostic Groups [192], med modifikationer baserade på resultat från NPCR [193]. Evidensen för dessa riskgrupper baseras på systematiska biopsier. Det saknas evidensbaserad riskgruppskategorisering för prostatacancer diagnostiserad med riktade biopsier. Vårdprogramgruppen valt att kategorisera utbredd cancer med Gleasonsumma 4 + 3 = 7 som högriskcancer. I behandlingsstudier kategoriseras dessa som mellanriskcancer med ogynnsamma prognostiska faktorer, t ex för bedömning av indikation för adjuvant hormonbehandling i samband med strålbehandling.

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. För prostatacancer diagnostiserad med riktade biopsier avspeglas tumörvolymen bättre av den maximala längden cancer i en enskild biopsikolv, totalt och bland de biopsikolvar med den högsta Gleasonsumman, än av den sammanlagda längden cancer i biopsierna.



År 2020 delades den tidigare riskgruppen högrisk up i ”hög risk” och ”mycket hög risk”. Orsaken var att den tidigare riskgruppen högrisk omfattade ett mycket brett prognostiskt spektrum. De cancrar som är kvar i den nya riskgruppen högrisk (riskgrupp 4) ger sällan upphov till så stora lymfkörtelmetastaser att de kan diagnostiseras med DT eller MRT.

Även riskgruppen ”mellanrisk” omfattar ett mycket brett prognostiskt spektrum. Det vore önskvärt att även dela mellanriskgruppen i två olika riskgrupper [192], vilket har gjorts av bland annat NCCN ("favourable" och "unfavourable"). 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). Vårdprogramsggruppen har därför valt att behålla mellanriskgruppen oförändrad i avvaktan på ytterligare forskningsresultat.

Utbredningen av Gleasongrad 4 har stor betydelse för prognosen [194, 195], och bör därför vägas in vid val av utredning och behandling. Ett exempel: Prognosen är i genomsnitt sämre för patienter med tio systematiska biopsier helt utfyllda av Gleasonsumma $3 + 4 = 7$, än för dem med 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 tveksamt om en liten tumör med Gleasonsumma $4 + 4$ i riktade biopsier, liksom en enstaka systematisk biopsikolv med Gleasonsumma $4 + 4$, ska medföra handläggning som vid högriskcancer.

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens (MDK)

Syftet med en multidisciplinär konferens (MDK) är att patienten ska få bästa möjliga behandling. MDK är också viktig för utbildning och för att identifiera patienter som kan inkluderas i kliniska studier [196, 197].

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.

I nedanstående situationer bör en MDK genomföras före behandlingsbeslut. Behovet av MDK bedöms öka på grund av allt fler svåra överväganden, bland annat vid oligometastatisk och kastrationsresistent prostatacancer.

- cancer med hög eller mycket hög risk utan metastaser,
- nyupptäckt fjärrmetastasering,
- efter radikal prostatektomi med utbredd cancer i resektionsytor, lymfkörtelmetastaser eller PSA nadir $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$
- biokemiskt eller kliniskt återfall efter kurativt syftande behandling (inklusive fokal behandling) om ytterligare behandling med kurativ intention kan övervägas.
- nyligen konstaterad kastrationsresistens
- progress under behandling för kastrationsresistent prostatacancer
- andra särskilt komplicerande sjukdomar eller tillstånd som kan påverka handläggningen av prostatacancer
- patientens önskemål om diskussion vid MDK.

Följande personalkategorier bör medverka vid MDK:

- urolog som utför radikal prostatektomi
- onkolog med inriktning mot urologiska cancersjukdomar
- kontaktsjuksköterska
- koordinator
- radiolog
- urologiskt inriktad patolog
- övriga specialister och personalkategorier vid behov.



Allmänna rutiner vid MDK:

- Patientansvarig läkare och/eller sjuksköterska presenterar en specifik frågeställning, samsjuklighet, sjukhistoria, status, relevanta laboratorievärden och patientens synpunkter.
- Patologipreparat och bilddiagnostik demonstreras.
- Diskussionen bör leda till konsensus om handläggningen.
- Efter en MDK ska eventuell ny information, slutsatser av diskussionen och rekommendationerna för fortsatt handläggning dokumenteras i journalen.
- Patienten bör informeras om rekommendationerna snarast möjligt.

KAPITEL 10

Primär behandling av prostatacancer utan spridning

10.1 Val av behandling

Rekommenderad riskgruppsindelning		
1	Mycket låg risk	T1c*, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA $< 10 \mu\text{g/l}$ och PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g/l/cm}^3$
2	Övrig lågrisk	T1–T2a*, Gleasonsumma 6 och PSA $< 10 \mu\text{g/l}$ som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Mellanrisk	T2b–T2c* och/eller Gleasonsumma 7 och/eller PSA 10–19 $\mu\text{g/l}$
4	Högrisk	T3 eller stark misstanke på extraprostatisk växt på MRT (EPE/SVI 5) * <u>eller</u> Gleasonsumma 8 <u>eller</u> Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i mer än hälften av systematiska biopsier** <u>eller</u> Gleasonsumma 4 + 3 = 7 i riktade biopsier från PI-RADS 5** <u>eller</u> PSA 20 - 49 $\mu\text{g/l}$
5	Mycket hög risk	2-3 av högriskfaktorerna: T3 / Gleasonsumma 8 / PSA 20 - 49 $\mu\text{g/l}$ <u>eller</u> T4* och/eller Gleasonsumma 9–10 och/eller PSA $\geq 50 \mu\text{g/l}$

* T-stadium kategoriseras enbart med palpation, men fynd på MRT bör vägas vid val av behandling.

** Arbiträr definition av vårdprogramgruppen.

10.1.1 Bedömning av prognos, riskgrupper

Prognosen vid prostatacancer är beroende av cancers utbredning, som korrelerar till stadium och PSA-nivå, och av dess differentieringsgrad, värderad med Gleasonsumma (se [4.3 Naturalförlopp](#)). Obehandlad prostatacancer utan påvisad metastasering delas i detta vårdprogram in i fem riskgrupper enligt ovan. Se överväganden under [8.3 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning](#). För att bedöma den individuella patientens prognos och

kunna välja lämplig behandlingsmetod måste man dessutom väga samman palpationsfynd, utbredning av Gleasongrad 4–5 i biopsier, PSA-värde, PSA-densitet och utvecklingstakt av PSA.

Sannolikheten för död i prostatacancer och av andra orsaker med och utan kurativt syftande behandling (prostate.predict.nhs.uk) och risken för återfall efter olika former av kurativt syftande behandling (t ex www.mskcc.org/nomograms) kan uppskattas med nomogram.

10.1.2 Bedömning av förväntad kvarvarande livstid

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

10.1.3 Behandlingsval vid icke spridd prostatacancer

Patientens inflytande

- Patienten ska informeras om tänkbara behandlingsvinster och biverkningar. Han bör få vårdprogrammets patientinformation om tidig upptäckt prostatacancer ([Patientinformation: Tidigt upptäckt prostatacancer](#)), lämpligen som en del av sin vårdplan ([Min vårdplan prostatacancer](#)).
- När både kirurgi och strålbehandling kan övervägas bör patienten få träffa både en uro-onkolog och en urolog som utför radikal prostatektomi.
- Patientens önskemål ska väga tungt vid valet av behandling.
- Patienten ska informeras om att de har rätt till en ny medicinsk bedömning (second opinion) inom eller utom den egna regionen (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).

Bedömning av bäckenorganfunktion inför kurativt syftande behandling

Följande bör värderas och dokumenteras i journalen (ett elektroniskt frågeformulär som bland annat omfattar IPSS finns i IPÖ, se även [bilaga](#)):

Nedre urinvägar: IPSS och residualurin.

Tarm: Funktion och tidigare anorektala sjukdomar.

Sexuell funktion: Erektionsförmåga och dess betydelse för patienten.

Bedömning av tumörens lokala utbredning

Kategorisering av lokalt tumörstadium (T1-4) baseras enbart på palpation, men MRT och ibland även ultraljud kan också ge viktig information om tumörens lokala utbredning som bör vägas in i behandlingsvalet (Se avsnitt [8.2.2 Lokalt stadium \(T\)](#)).

Behandling av prostatacancer med låg och mycket låg risk

Mycket låg risk

- *Aktiv monitorering* rekommenderas om kurativt syftande behandling skulle kunna bli aktuell senare och inte MRT eller andra faktorer talar för samtidig allvarlig cancer.
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling rekommenderas vid förväntad livstid mindre än 10-15 år (⊕⊕⊕).
- *Strålbehandling och radikal prostatektomi* bör endast övervägas i undantagsfall.
- Hormonell behandling bör inte användas.
- Aktuella studier: SPCG-17.

Övrig lågriskcancer

- *Aktiv monitorering*: Män med mer än 10-15 års förväntad kvarvarande livstid bör i första hand rekommenderas aktiv monitorering. Kurativt syftande behandling bör dock övervägas för män med lång förväntad kvarvarande livstid och mycket utbredd cancer med Gleasongrad 3, eftersom många av dessa män har en samtidig, icke-detekterad cancer med Gleasongrad 4 [193].
- *Strålbehandling och radikal prostatektomi* bör diskuteras som alternativ till aktiv monitorering.
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling rekommenderas för män med mindre än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- Hormonell behandling bör inte användas.
- Aktuella studier: SPCG-17.

Behandling av mellanriskcancer

- *Strålbehandling eller radikal prostatektomi* rekommenderas vid mer än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling vid påtaglig progress rekommenderas vid mindre än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕).
- *Aktiv monitorering* rekommenderas om det är oklart om kurativt syftande behandling är motiverad eller inte, t.ex. vid förväntad kvarvarande livstid omkring 10–15 år, och vid mycket små fynd av Gleasongrad 4 i frånvaro av andra prognostiskt ogynnsamma faktorer (palpabel eller synlig tumör, hög PSA-densitet, kribriforma mönster, intraduktal cancer).
- Primär hormonell behandling bör inte användas.
- Aktuella studier: SPCG-17 och PRIS.

Behandling av högriskcancer

- *MDK*: Handläggningen bör diskuteras på MDK om patienten bedöms ha mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid. Kurativt syftande behandling är motiverad främst för män med mer än omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid.
- *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 inte är aktuella för kurativt syftande behandling, samt för dem med kortare förväntad kvarvarande livstid som har symtom av cancer.
- *Exspektans* med eventuell senare hormonbehandling rekommenderas för symtomfria män med mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid.
- Aktiv monitorering rekommenderas inte.
- Aktuella studier: SPCG-15.

Behandling av 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 (⊕⊕), eller inklusion i SPCG-15 (om tumören bedöms resektabel).
- För undergruppen med minst två av följande riskfaktorer: PSA ≥ 40 , T3-T4, Gleasonsumma 8-10, bör strålbehandling kombineras med hormonbehandling, inklusive 2 års abirateron.
- *Primär hormonell behandling* rekommenderas för patienter med mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid som av något skäl inte är aktuella för kurativt syftande behandling, samt för dem med kortare förväntad kvarvarande livstid som har symtom av cancer.
- *Exspektans* rekommenderas enbart för symtomfria patienter med mycket kort förväntad kvarvarande livstid.
- Aktiv monitorering rekommenderas inte.
- Aktuella studier: SPCG-15.

10.1.4 Kirurgi eller strålbehandling?

Den enda randomiserade studie som direkt jämfört strålbehandling (extern) med radikal prostatektomi för patienter med lokaliserad prostatacancer visade ingen skillnad i prostatacancerspecifik dödlighet efter 10 år [198]. Det finns ett stort antal jämförande observationsstudier, men deras resultat har sannolikt påverkats av selektion.

Kategoriseringen av lokalt tumörstadium (T1-4) baseras enbart på palpation. MRT och någon gång även ultraljud kan emellertid också bidra med viktig information om tumörens lokala utbredning. Bilddiagnostiska fynd bör också vägas in i valet mellan operation och strålbehandling.

t ex om det föreligger utbredd extraprostatisk extension eller tumörväxt i anslutning till den externa sfinktern (Se avsnitt [8.2.2 Lokalt stadium \(T\)](#)).

När man väljer behandlingsmetod ska patientens egna synpunkter väga tungt. En önskan att undvika biverkningar av neoadjuvant och adjuvant hormonell behandling kan tala för operation. Å andra sidan kanske en primär operation följs av postoperativ strålbehandling med andra biverkningar. Risken för biokemiskt recidiv är betydligt högre efter kirurgi än efter högdosrat brakyterapi i kombination med extern strålbehandling och hormonbehandling vid utbredd cancer med Gleasonmönster 5 [[199](#)].

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 inget lämpligt argument, eftersom det finns möjlighet för kurativ lokalbehandling (inklusive radikal prostatektomi) vid återfall efter strålbehandling. För en del patienter kan postoperativ strålbehandling vara en nackdel i förhållande till primär strålbehandling.

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.
- Mycket stor prostatavolym ($> 70\text{--}90\text{ cm}^3$) orsakad av godartad prostataförstoring (stor strålvolum 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 i en meta-analys) och andra senbiverkningar [[200](#)]. I den randomiserade SPCG-7 diagnostiserades 3 procentenheter fler män med urinblåsecancer efter 15 år i gruppen som fick primär strålbehandling än i gruppen som enbart fick hormonbehandling. De flesta (85 %) av blåstumörerna var ytliga. Det var ingen skillnad i andelen som diagnostiserades med tjock/ändtarmscancer [[201](#)]. Risken för sekundär malignitet 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.
- 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 (BMI > 40 kg/m²) kan medföra anesthesiologiska problem vid laparoskopi och ökar risken för besvärligt urinläckage.

Behandling av män med lokalt avancerad prostatacancer och betydande residualurin

Inte sällan diagnostiseras en lokalt avancerad, icke metastaserad prostatacancer hos män med betydande residualurin, eller hos män som drabbats av urinstämning och försetts med en kvarkateter (KAD). Förstahandsval för cancerbehandlingen som sådan är en kombination av hormonbehandling och strålbehandling, men samtidigt residualurin, urinvägsobstruktion eller KAD kräver särskilda överväganden. Det finns emellertid mycket begränsad evidens för dessa överväganden.

Vårdprogramsgruppen föreslår baserat på svag evidens (⊕⊕, om inget annat anges) och klinisk erfarenhet följande handläggning:

- *Diskussion på MDK* för planering av behandlingen.
- *Urodynamisk utredning* kan vara av värde vid misstanke på underaktiv blåsa eller annan neurogen blåsruddning, t ex för diabetiker.
- *Radikal prostatektomi*: Om lokalstatus (palpation, TRUL och MRT) talar för att tumören är kirurgiskt resektabel, kan radikal prostatektomi vara lämpligt. Patienten bör informeras om att han sannolikt behöver kompletterande behandling efter operationen.
- *Behandling med GnRH-analog* minskar oftast tumörstorleken tillräckligt för att patienter med KAD ska bli kateterfria inom 2-3 månader och därefter kunna få kurativt syftande strålbehandling [202, 203]. Prostatavolymen har då vanligen minskat med 20-40 % [204]. Tumören och prostatavolymen kan fortsätta att minska i storlek även efter 3-6 månaders behandling, men reduktion är då mindre uttalad [202, 203]. Behandlingen med GnRH-analog bör i denna situation kombineras med bikalutamid.
- *TURP*. Om patienten inte blir kateterfri efter några månaders kombinerad 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 [205-207], medan TURP efter strålbehandling ger en betydande risk för urinläckage och bör därför undvikas [208]. 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 den suprapubiska katetern ska kunna avvecklas efter några månader, men patienten bör förberedas på att katetern kan bli permanent [209].
- *Ren intermittent kateterisering (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, KAD eller tidigare kateterbehov bör förberedas på att de kan behöva en suprapubisk kateter under och en kort tid efter strålbehandlingen (⊕). KAD i urinröret under strålbehandlingen kan ge svår akut strålreaktion.

- 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.

10.2 Metoder

10.2.1 Aktiv monitorering

Rekommendationer: Var god se överväganden i nedanstående text.

Aktiv monitorering innebär uppföljning av en obehandlad prostatacancer med målsättningen att ge botande behandling vid tecken till en mer allvarlig cancer.

Aktiv monitorering vid lågriskcancer: Aktiv monitorering bör 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 [210, 211].

Aktiv monitorering vid mellanriskcancer: Evidensläget är klart sämre än för lågriskcancer, inte minst vad gäller indikation för behandling[212]. Aktiv monitorering är främst aktuellt vid låg PSA-densitet, icke palpabel och icke synlig tumör med mycket litet inslag av Gleasonmönster 4 utan kribbriforma mönster eller inslag av intraduktal cancer, samt för män med så kort förväntad kvarvarande livstid att kurativt syftande behandling endast skulle vara aktuell vid påtaglig progress.

Information till patienten. Vid diagnosbesked för lågrisk prostatacancer bör patienten få veta att det som har påvisats i biopsierna inte är farligt. Vid cancer med 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 försäkras sig om att patienten inte har en icke detekterad, allvarlig prostatacancer. Omgranskning av PAD kan övervägas, särskilt vid utbredd cancer. Utredningen bör baseras på MRT, följd av riktade och eventuellt även systematiska biopsier (⊕⊕⊕) [213]:

- *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 påtagligt 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/cm³ (⊕⊕⊕)[214].
- *Efter primär diagnostik med MRT och riktade biopsier, utan systematiska biopsier:* Områden med PI-RADS 4-5 bör ombiopsieras (inte nödvändigt vid mycket liten PI-RADS 4 (⊕). Vid PSA-densitet över 0,15 µg/l/cm³ bör även dorsala systematiska biopsier tas. Vid mycket hög PSA-densitet bör både dorsala och ventrala biopsier tas (⊕).
- *Efter primär diagnostik med MRT och riktade plus systematiska dorsala biopsier:* Områden med PI-RADS 4-5 bör ombiopsieras (inte nödvändigt vid mycket liten PI-RADS 4 (⊕). Vid påtagligt hög PSA-densitet bör även ventrala biopsier tas (⊕).

Faktorer som talar emot, men inte utesluter, aktiv monitorering ($\oplus\oplus$):

- Perineural infiltration av cancer (ökar risken för återfall efter radikal prostatektomi) [159]
- PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ [88, 93].
- Kvot f/tPSA $< 0,1$ i frånvaro av infektionsanamnes och inflammation [215].
- Ventral cancer vid kontraindikation för MRT (svår att följa med biopsier).
- Känd mutation i BRCA2 talar starkt emot aktiv monitorering, eftersom cancer är genetiskt instabil och tidigt utvecklar metastatisk potential [60, 76].

Uppföljning ($\oplus\oplus$):

- Ansvarig för uppföljningen bör vara en urolog.
- Uppföljningen kan dokumenteras i IPÖ.
- Risken för metastaserad sjukdom ökar påtagligt om inte uppföljningen följer fastlagda riktlinjer [216].
- PSA-prov bör följas var fjärde månad första året, därefter halvårsvis
- Prostata bör palperas minst årligen (inte nödvändigt vid mycket låg risk och PI-RADS 1-2).
- Systematisk ombiopsi med minst 10 kolvar bör övervägas med 2-3 års intervall, så länge kurativt syftande behandling skulle kunna bli aktuell.
- Ökning av PSA med $> 2 \mu\text{g}/\text{l}$ under en 2-årsperiod ($> 1 \mu\text{g}/\text{l}$ med 5-alfareduktashämmare) bör i första hand föranleda MRT, följd av riktade och/eller systematiska biopsier.
- Systematisk ombiopsi kan undvaras vid PI-RADS 1-2, PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ och PSA-värdet ökat $< 1 \mu\text{g}/\text{l}$ under de senaste 2 åren ($< 0,5 \mu\text{g}/\text{l}$ vid behandling med 5-alfareduktashämmare) [93, 217-220].
- Tillväxt av en biopsiverifierad cancortumör enligt MRT bör leda till riktade biopsier, men behandling utan föregående ombiopsi bör övervägas om PSA-värdena har stigit påtagligt i flera prov (se nedan).

5-alfareduktashämmare ($\oplus\oplus\oplus$): Progress av lågriskcancer bromsas av dutasterid [221], sannolikt även av finasterid. Båda preparaten ökar sensitiviteten för PSA-testning att upptäcka cancer med Gleasonsumma 7–9 [222, 223]. Vid samtidig benign prostataförstoring bör man därför överväga behandling med 5-alfareduktashämmare.

Indikationer för kurativt syftande behandling ($\oplus\oplus$): 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 nya fynd av Gleasongrad 4 hos män med omkring 10-15 års förväntad kvarvarande livstid. För patienter med förväntad kvarvarande livstid över 10-15 år rekommenderas kurativt syftande behandling vid:

- Biopsifynd:
 - Fynd av Gleasongrad 5.
 - Mer än några få millimeter Gleasongrad 4.
 - Fynd av perineural infiltration av cancer [159]
 - För övrigt friska män under 60 års ålder: mycket utbredd Gleasongrad 3, eftersom sannolikheten är stor för icke-detekterad Gleasongrad 4 [193].

- PSA-utveckling:
 - Ökning av PSA-värdet under en 2-årsperiod med $> 2 \mu\text{g/l}$ ($> 1 \mu\text{g/l}$ med 5-alfareduktashämmare) [224] bör föranleda behandling för män vars tidigare biopsifynd legat på gränsen till en behandlingsrekommendation. För övriga män bör sådan PSA-ökning föranleda MRT, följt 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 [225]. 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 utan ombiopsi.
- 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 canceren 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.

Inklusion i studier: Kunskaperna om aktiv monitorering vid mellanriskcancer och om monitorering som baseras på MRT utan regelbundna systematiska biopsier är bristfällig [225]. Patienterna bör därför om möjligt inkluderas i SPCG-17 eller någon annan prospektiv studie.

10.2.2 Exspektans

Rekommendationer (⊕⊕, om inget annat anges):

- 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, så att hormonell behandling då kan påbörjas.
- 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 kan fortsatt följas i primärvården med enbart årliga PSA-prov (⊕). En specifik gräns bör anges för PSA, över vilken patienten bör återremitteras till urolog.

Exspektans (engelska: "watchful waiting") definieras som uppföljning av obehandlad prostatacancer 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 cancer 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 mer än 10 års förväntad kvarvarande livstid bör istället aktiv monitorering övervägas.

För något årtionde sedan innebar exspektans ofta att man avvaktade med behandling tills cancer orsakade symptom ("symtomstyrd behandling"), men numera finns det god evidens för att tidigt insatt hormonell behandling ger längre överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom och vid PSA-värden över 30-50 µg/l, redan på några års sikt [226-228]. Det finns även evidens för att lokal strålbehandling förlänger livet för män med lokalt avancerad och spridd sjukdom [229-232]. En svensk observationsstudie har visat att dödligheten i prostatacancer är betydande så sent som 15-20 år efter påbörjad exspektans [233]. 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 överväga hormonell behandling, eventuellt i kombination med lokal strålbehandling.

10.2.3 Radikal prostatektomi

Rekommendationer

- *Trombosprofylax* (⊕⊕): Vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer är risken för tromboembolism så liten att trombosprofylax inte rekommenderas [234]. Vid tidigare tromboembolism, konstaterad trombosbenägenhet (APC-resistens), multipla andra riskfaktorer för tromboembolism, vid samtidig lymfkörtelutrymning, samt vid öppen radikal prostatektomi bör profylax med lågmolekylärt heparin ges i 4 veckor [234].
- *Infektionsprofylax* (⊕⊕): Rutinmässig antibiotikaprofylax rekommenderas inte. Inför operationen bör resultat av en urinsticka eller urinodling bedömas. Vid konstaterad eller förmodad bakteriuri (t. ex. vid blåskateter) bör antibiotikabehandling ges, helst enligt resistensmönster från urinodling. Om det inte finns en färsk negativ urinodling bör antibiotikaprofylax övervägas vid riskfaktorer för infektiösa komplikationer (t. ex. diabetes, immunsuppression).
- *Iliakal lymfkörtelutrymning* upp till uretärkorsningen kan övervägas vid cancer mycket hög risk och vid misstänkt lymfkörtelmetastasering.

Radikal prostatektomi utförs vanligen med robotassisterad laparoskopisk transabdominell teknik. Fördelarna 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 [235, 236].

Kvalitetsaspekter: Många studier har visat att kirurger och sjukhus som utför många radikala prostatektomier uppnår bättre funktionella och onkologiska resultat än de som utför få [237-239]. I LAPPRO varierade andelen patienter med urininkontinens efter 2 år från 5 % till 30 % mellan de olika deltagande kirurgerna [238]. Det fanns ett samband mellan hög operationsvolym för kirurgen och lägre andel patienter med urinläckage och erektil dysfunktion efter 2 och 8 år [238, 239] men även mellan kirurger med hög operationsvolym fanns betydande skillnader i dessa utfall [238]. En fortsatt förbättring av kirurgens funktionella resultat har i några studier observerats även efter flera hundra operationer [237, 239]. Ovanstående studier visar på betydelsen av PROM för kontinuerlig utvärdering av enhetens och de enskilda kirurgernas resultat.

Överväganden om nervsparande operationsteknik: Såväl cancers 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 [240]; det finns därför anledning att göra en nervsparande operation även hos män med nedsatt erektionsförmåga. Vid hög risk för extrakapsulär cancerväxt rekommenderas resektion av den neurovaskulära bunt 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 [241-243]. Fynd av multipla lymfkörtelmetastaser kan påverka handläggningen vid recidiv, men ingreppet har sannolikt inget terapeutiskt värde [244].

Biverkningar: Risken för bestående urinläckage ökar med stigande ålder och om operationen utförs utan nervsparande dissektion (ju högre grad av nervsparande, ju lägre sannolikhet för inkontinens) [240, 245]. Den är också högre för män med funktionsrubbnings i de nedre urinvägarna. I en stor, svensk, prospektiv multicenterstudie (LAPPRO) uppgav 21 % av männen urininkontinens efter 1 år, definierat som 2 eller fler skydd per dygn [246]; efter 2 år var andelen 19 % [247] och efter 8 år 28 % [239]. Den högre andelen med inkontinens efter 8 år beror sannolikt delvis på att 30 % av männen då hade fått kompletterande strålbehandling [248]. Medianåldern vid operation i var 64 år.

Erektionsförmågan försämras efter kirurgi oavsett metod och utförande. Om operationen utförs med nervsparande teknik, kan funktionen förbättras under några år. Risken för bestående erektil dysfunktion varierar mellan 10 och 100 % beroende på ålder, erektionsförmåga före ingreppet och kirurgisk teknik. I LAPPRO hade något färre män erektil dysfunktion ett år efter robotassisterad (70 %) än efter öppen operation (75 %) [246]. En randomiserad studie påvisade inga skillnader mellan öppen och robotassisterad operation i funktionella resultat efter 2 år, men det var endast en kirurg per metod vilket minskar generaliserbarheten av resultaten [249].

10.2.4 Primär extern strålbehandling

Rekommendationer

- Dosplanering bör baseras på DT eller MRT efter att metallmarkörer implanterats med antibiotikaproylax (⊕⊕). MRT bör användas för definition av strålvolymer.
- Vid mellanriskcancer rekommenderas ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy / 7 fraktioner (⊕⊕⊕).
- Vid högriskcancer, när enbart extern strålbehandling bedöms vara lämpligare än kombination med brakyterapi, rekommenderas ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy/7 fraktioner (⊕⊕) eller hypofraktionerad behandling med 60 Gy / 20 fraktioner (⊕⊕). Hypofraktionerad behandling kan doseskaleras upp till 66 Gy (⊕). Det saknas evidens för att inkludera sädesblåsorna och regionala lymfkörtlar i strålvolymer vid ultrahypofraktionerad behandling och för att inkludera regionala lymfkörtlar vid hypofraktionerad behandling.

- Vid mycket hög risk, när enbart extern strålbehandling bedöms vara lämpligare än kombination med brakyterapi, rekommenderas 78 Gy / 39 fraktioner (⊕⊕⊕). Vid T4 kan en helhetsbedömning tala för lägre dos (⊕⊕). Vid T3b bör sädesblåsorna inkluderas i strålvolymer (⊕⊕).
- Extern strålbehandling med fokal boost kan övervägas som alternativ till HDR brakyterapi vid cancer med hög eller mycket risk och en korresponderande lesion på MRT (⊕⊕⊕).
- Prerektal spacer kan övervägas för patienter med ökad risk för rektala biverkningar (⊕⊕⊕) inom ramen för ett stegvis införande i Region Skåne, Västragötalandsregionen, Region Uppsala och Region Västerbotten. I övriga regioner bör metoden tills vidare endast användas inom ramen för kliniska prövningar.
- Samtidig strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna (50 Gy / 25 fraktioner) kan övervägas för män med cancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk utan (⊕⊕⊕) eller med ett fåtal (⊕) påvisade regionala lymfkörtelmetastaser med PSMA-PET-CT.
- *Aktuell studie:* FIDURA (kostfiber för att förebygga tarmbiverkningar). Kontakt: fidura@vgregion.se

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) [229-231, 250]. Stråldosen som gavs i dessa studier är något lägre än dagens standard. Studierna omfattade några män med T4-tumör, men resultaten för dem har inte redovisats separat. Eftersom andra studier visat att strålbehandling mot primärtumören förlänger överlevnaden vid fjärrmetastaserad sjukdom, oavsett T-stadium [251, 252], 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) [253-257].

Ultrahypofraktionering med 42,7 Gy/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 [258]. Neoadjuvant eller adjuvant hormonbehandling gavs inte i studien.

Fokal boost mot tumören: I en randomiserad studie (FLAME [259]) var andelen som fick biokemiskt återfall inom 5 år lägre hos män med huvudsakligen högriskcancer som fått en fokal boost mot tumören (definierad med MRT) upp till 95 Gy givet i fraktioner upp till 2,7 Gy som tillägg till behandling till 77 Gy / 35 fraktioner (8 % jämfört med 15 % utan sådan boost). Andelen som fått metastaser inom 5 år var något, men inte statistiskt signifikant, lägre. Studien kommer att rapporteras senare med längre uppföljning. Tillägg av fokal boost gav ingen statistiskt signifikant ökning av biverkningar: andel med sena urinvägsbiverkningar $\geq$ grad 2 var 28 % med och 23 % utan boost, med sena tarmbiverkningar $\geq$ grad 2 var 13 % med och 12 % utan boost.

Prerektal hydrogel-spacer minskar förekomsten av sena rektala biverkningar (CTCAE $\geq$ grad 2) upp till 5 år efter extern strålbehandling för lokaliserad prostatacancer [260-263]. I en meta-analys hade 1,5 % av patienterna som fått prerektal spacer sena rektala biverkningar ($\geq$ grad 2), medan sådana rapporterades för 5,7 % av dem som inte fått spacer (riskkvot 0,23; 95% KI 0,06-0,99); självskattad tarmfunktion var också bättre hos män som erhållit spacer [260]. Studierna inkluderade patienter med prostatavolymer < 80 ml, lokalt stadium T1-2 som inte tidigare fått

strålning eller operation i bäckenet. Spacern läggs in transperinealt i lokalbedövning i samband guldmarkörimplantation, vilket tar omkring 15 minuter extra. Vårdprogramsggruppen ställer sig bakom MTP-rådets rekommendation:

- Att avvakta med användning av följande produkter: SpaceOAR Hydrogel och Barrigel, i väntan på resultat från det stegvisa införande som genomförs i Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Region Uppsala och Region Västerbotten med strukturerad uppföljning
- Att i övrigt endast använda produkterna inom ramen för kliniska prövningar

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](#). År 2021 publicerades också nya riktlinjer från National Radiotherapy Group (NRG) både för riskorgan och targetdefinition[264], läs mer [här](#).

Biverkningar av strålbehandling, allmänt: Biverkningar efter strålbehandling delas in i tidiga (inom 6 månader) och sena (efter 6 månader). De tidiga beror på övergående akut inflammation, de sena på fibros, kronisk inflammation och ischemi med utveckling av patologiska ytliga kärl (telangiectasies), ibland även nekros med fistelbildning. De akuta och sena biverkningarna graderas ofta av den behandlande läkaren från 1 till 5 enligt [RTOGs definitioner](#). De flesta moderna studier rapporterar också patientrapporterade biverkningar (PROM). Utvecklingen av strålbehandlingstekniken har medfört att andelen som drabbas av sena biverkningar är mindre än förr [265, 266], men jämförelser mellan olika studier försvåras av att olika graderingssystem av biverkningar har använts.

Tidiga biverkningar från nedre urinvägar: Under den senare delen av behandlingen och de följande månaderna får många patienter övergående irritativa besvär, liknande dem vid överaktiv blåsa: ökad tömningsfrekvens, trängande behov av att tömma blåsan och smärta vid urinering. Många går omedelbart och kissar då de känner en trängning eller går ”för säkerhets skull” före olika aktiviteter, för att undvika trängningar och eventuellt läckage senare. Någon grad av patientskattade (PROM) urinvägsbesvär upplevs av 37-46 % av patienterna vid slutet av strålbehandlingen [267]. Måttliga till uttalade biverkningar (RTOG $\geq$ grad 2) har rapporterats (av läkare) för 23-49 % av patienterna [253, 267]. Besvären är vanligen mest uttalade omkring en månad efter strålstart. Den akuta strålreaktionen avklingar sedan vanligen inom 3-4 månader. Strålbehandlingen 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.

Tidiga biverkningar från ändtarm och analkanal är ofta ökad gasbildning, lösare avföring, plötsliga trängningar till tarmtömning, smärta eller obehag vid tarmtömning, slembildning eller mindre blödning. Symtomen brukar vara som mest intensiva i slutet av strålbehandlingen och de första veckorna därefter, upp till ett par månader efter strålstart. Den akuta strålreaktionen avklingar sedan vanligen inom ca 3-4 månader. Någon grad av tidiga biverkningar från tarmen har rapporterats av 21–57 % (PROM) av patienterna [267, 268]. Måttliga till uttalade läkarrapporterade besvär (RTOG $\geq$ grad 2) har rapporterats hos 6-38 % [253, 258]. Akuta patientskattade tarmbesvär har rapporterats av en större andel patienter efter ultrahypofraktionerad (37 %) än efter konventionellt fraktionerad behandling (21 %) [267]. Strålbehandling mot iliacala lymfkörtlar ger ofta övergående lös avföring [269].

Sena biverkningar från urinvägarna kan yttra sig som trängningsbesvär, minskad blåsvolym och hematuri. Måttliga eller svåra urinvägsbiverkningar är ungefär lika vanliga som ändtarmsbesvär. Behandling med perorala antikoagulantia medför ökad risk för *blödning* från urinblåsan efter strålbehandlingen, men transfusionskrävande blödning är sällsynt [270, 271].

Sena biverkningar från ändtarmen och analkanalen är av ofta av samma typ som de som kan uppkomma i det tidiga skedet. De kan både vara en direkt fortsättning av de tidiga besvären eller uppkomma långt senare. Extern strålbehandling med modern teknik ger måttliga sena ändtarmsbesvär hos 10–20 % av patienterna, medan svåra sena ändtarmsbesvär drabbar 1–10 % [253, 254, 258]. Besvären kan minska över tid. Patientrapporterade tarmbesvär (PROM) efter 5-6 år har i moderna studier har visat att 60-91 % av patienterna har inga eller minimala tarmbesvär, 3-5 % har måttliga och 1-2 % uttalade besvär [267, 268]. Måttliga till svåra besvär (RTOG $\geq$ grad 2) med avföringsläckage eller rektala blödningar efter 5-6 år har rapporterats för 1–4 % av patienterna [253, 258]. Sena tarmbiverkningar är lika vanliga efter strålbehandling med konventionell fraktionering, måttlig hypofraktionering och ultrahypofraktionering. Risken för sena ändtarmsbiverkningar är lägre om gel eller annan substans injiceras mellan prostata och rektum ("prerectal spacing", se ovan) [261]. Behandling med perorala antikoagulantia medför ökad risk för blödning från ändtarmen efter strålbehandlingen, men transfusionskrävande blödning är sällsynt [270, 271].

Sena sexuella biverkningar: Successivt tilltagande *erekctionssvikt* har rapporterats hos 20–80 % av patienterna efter strålbehandling [272-275]. Risken för erektil dysfunktion ökar med åldern och med ökande samsjuklighet, samt efter neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling. De flesta yngre patienter med god erektionsförmåga före strålbehandlingen kan behålla erektionsförmågan, medan män med nedsatt förmåga före behandlingen oftast får svår erektionssvikt efter behandlingen.

10.2.5 Brakyterapi: allmänna principer

Brakyterapi innebär att strålkällan placeras mycket nära eller i tumören, i detta fall i prostatakörteln. Tekniken ger en hög stråldos till prostata, medan dosen till omgivande vävnader, rektum och blåsa, kan hållas låg. Den högre biologiska stråldosen till prostata och urinrör ger en mindre ökning av risken för biverkningar från urinröret, än enbart extern strålbehandling till samma dos. Risken för rektala biverkningar är lägre med brakyterapi [276]. I Sverige används för närvarande enbart brakyterapi med högdosrat (HDR).

Allmänna förutsättningar för att brakyterapi ska vara en lämplig behandling för prostatacancer:

- IPSS < 20.
- Prostatabredd $\leq$ 50 mm.
- Ingen stor tertiuslob.
- Ingen utbredd växt i vesiklar (avancerad T3b).

Stor körtelvolym utgör inget absolut hinder för brakyterapi.

En nyligen genomgången omfattande TURP med kvarstående resektionshåla är en relativ kontraindikation.

Genomförande, HDR brakyterapi: Ultraljud i behandlingsposition bör utföras före behandling för att bedöma risken för interferens med pubisbågen eller andra förhållanden som kan ge tekniska problem vid ingreppet. Vid HDR sätts 15–25 nålapplikatorer i prostata via perineum under

vägledning av transrektalt ultraljud. Nålarna förs in genom 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. Med en fjärrstyrd efterladdningsutrustning förs därefter iridium-192 in i prostatakörteln under 10–20 minuter. Behandlingen utförs i spinalanestesi eller narkos och tar 2–3 timmar.

10.2.6 Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling

Rekommendation

- Lågdosrat (LDR) brakyterapi tillhandahålles för närvarande inte i Sverige, men skulle kunna övervägas för patienter med lågriskcancer eller mellanriskcancer med begränsad volym och utbredning av Gleasongrad 4, god funktion i de nedre urinvägarna och lämplig prostataanatom i (⊕⊕).

10.2.7 Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling

Rekommendation

- Högdosrat brakyterapi (HDR-BT) som singelbehandling kan vara lämpligt i vissa speciella situationer då ingen av standardmetoderna för kurativt syftande behandling är tillgänglig, till exempel vid bäckenreservoar efter kolektomi, eller när kirurgi av något skäl inte är lämpligt vid inflammatorisk tarmsjukdom eller njurtransplantat (⊕).

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 [277-284], men randomiserade jämförelser med andra strålbehandlingstekniker saknas. En systematisk översikt med meta-analys av resultaten för drygt 2 000 patienter visade god biokemisk kontroll och biverkningsprofil [284]. En europeisk studie med 448 män med låg- och mellanriskcancer visar efter 6,5 års medianuppföljning 98 % biokemisk kontroll, 4,9 % urinvägsbiverkningar av grad 3 men ingen rektaltotoxicitet av grad 3 eller 4 [285]. I Örebro har metoden använts rutinmässigt sedan 2004 för behandling av låg- och mellanriskcancer [286].

10.2.8 Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Rekommendationer

- De allmänna förutsättningarna för brakyterapi gäller även för kombinationsbehandling.
- Kombinerad behandling med högdosrat (HDR) brakyterapi och extern strålbehandling bör övervägas vid cancer med hög och mycket hög risk (⊕⊕).
- Samtidig strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna (50 Gy / 25 fraktioner) kan övervägas för män med cancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk utan (⊕⊕⊕) eller med ett fåtal (⊕) påvisade regionala lymfkörtelmetastaser med PSMA-PET-CT.



I Sverige har sedan länge HDR brakyterapi givits till 20 Gy med 2 fraktioner tillsammans med extern behandling till 50 Gy med 25 fraktioner. En retrospektiv studie talar för att 15 Gy HDR brakyterapi givet som en fraktion ger likvärdig effekt vid mellanriskcancer efter 5 års uppföljning [287]. Total stråldos med kombinationsbehandlingen motsvarar i biologisk dos ca 102 Gy givet i fraktioner om 2 Gy (beräknat med $\alpha/\beta = 3$ Gy, lineärkvadratisk modellen).

En randomiserad studie av Hoskin [276] 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. Biverkningarna var lika. Den externa behandlingen studien gavs dock i 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 extern strålbehandling kombinerad med HDR än efter enbart extern behandling [288]. Skillnaden var mer uttalad vid högriskcancer och vid lågt differentierad cancer. Flera andra observationsstudier med långtidsuppföljning talar för att effekten av kombinationsbehandling med HDR är åtminstone lika god som av extern strålbehandling, och sannolikt bättre vid högriskcancer [289-294].

10.2.9 Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Extern strålbehandling kan också kombineras med lågdosrat (LDR) brakyterapi [273, 295, 296], men kombinationen används inte i Sverige.

10.2.10 Strålbehandling med protoner

Protoner har fysikaliska egenskaper som kan ge en mer avgränsad stråle (s.k. ”Bragg peak”) och därmed spara normalvävnad vid behandling. Flera observationsstudier har gjorts vid prostatacancer, och randomiserade studier pågår som jämför protoner med fotonstrålbehandling. Det finns dock inte underlag med publicerade randomiserade studier som kan påvisa en klinisk behandlingsvinst för protoner [297]. I dagsläget behandlas inte prostatacancer vid Skandionkliniken, Sveriges enda behandlingsenhet för protonstrålning.

10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer

En registerstudie talar emot överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning i frånvaro av kliniskt påvisad metastasering [298]. År 2021 presenterades en randomiserad studie (POP-RT) som jämförde lokal strålbehandling mot prostata (68 Gy / 25 fraktioner) +/- strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna (50 Gy / 25 fraktioner) hos män med prostatacancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk och > 20 % beräknad sannolikhet för lymfkörtelmetastaser enligt Roach formel; hälften hade > 40 % sannolikhet för lymfkörtelmetastaser [299]. Omkring 80 % hade genomgått PSMA-PET-CT och de med positiva fynd exkluderades från studien. Alla fick minst 2 års adjuvant GnRH-agonist. Sjukdomsfri överlevnad efter 5 år var 90 % i gruppen som fick strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna och 77% hos dem som enbart fick strålbehandling mot primärtumören. Motsvarande andelar som var fria från metastaser var 96 % och 89 %. Det var ingen skillnad i total överlevnad efter en medianuppföljning på 6,5 år. Måttliga till svåra tarmbiverkningar (RTOG grad ≥ 2) var något vanligare hos dem som fick strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna: 8,2 jämfört med 4,5 % (inte statistiskt signifikant). Huvudsakligen lindriga biverkningar har även rapporterats från en stor observationsstudie [300].

10.2.12 Fokal behandling

Rekommendation:

- Fokal behandling rekommenderas inte utanför studieprotokoll.

Fokal behandling innebär att endast en del av prostatan behandlas. Syftet är att minska risken för skador på ändtarm, urinvägar och erektionsnerv, 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 riktar mot tumören, samtidigt som ändtarmens slemhinna kyls med vatten. En stor observationsstudie visade låg risk för sjukdomsprogress, metastaser och död i prostatacancer efter 5 år för män med låg- eller mellanriskcancer. Resultatet efter HIFU för högriskcancer var betydligt sämre [301]. En observationsstudie med fokal HIFU inleddes 2020 på Akademiska sjukhuset, Uppsala. Behandlingen ges till män med en unilateral, lokaliserad prostatacancer (T1c-T2a, 1-2 synliga MRT-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 MRT synliga lesionen.
- *Irreversibel elektroporation (IRE)* innebär att canceren destrueras av korta strömpulser med likström som genereras mellan elektroder placerade i tumören via perineum. Endast ett fåtal studier med mycket kort uppföljning har publicerats [302]. En randomiserad studie som jämför IRE vid mellanriskcancer med radikal prostatektomi och strålbehandling påbörjas i Stockholm under 2022.
- *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 [302].
- *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 [303, 304].
- *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 [305].

- *Radiofrekvensablation (RFA)* genererar värme med växelström. Elektroder placeras transperinealt i tumören. Långtidsresultat saknas [302].
- *Brakyterapi*, såväl lågdosrat som högdosrat, kan ges fokalt. Långtidsresultat saknas [306].

10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling

10.3.1 Neoadjuvant och adjuvant hormonbehandling inför och efter kirurgi

Rekommendationer

- Neoadjuvant hormonbehandling bör inte ges inför radikal prostatektomi
- Adjuvant hormonbehandling bör inte ges efter radikal prostatektomi

Flera randomiserade studier har utvärderat effekten av hormonell behandling inför radikal prostatektomi [307]. 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.

En randomiserad studie har visat ökad sjukdomsfri och total överlevnad med adjuvant kastrationsbehandling jämfört med hormonbehandling vid klinisk progress efter att lymfkörtelmetastasering påvisats vid radikal prostatektomi [308], men det saknas studier som jämför omedelbar hormonbehandling med hormonbehandling vid stigande PSA. Adjuvant behandling med bicalutamid efter radikal prostatektomi ledde inte till förlängd överlevnad, vare sig vid lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom [309].

10.3.2 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 [310-313] (⊕). I övriga fall bör patienten rekommenderas observation och ställningstagande till strålbehandling 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 [314, 315] och om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör även adjuvant bicalutamid 150 mg dagligen efter strålbehandling mot bröstet 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 [316-318]. 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 [319]. I denna studie sågs en minskad risk för biokemiskt återfall efter strålbehandling enbart om en central omgränskning av PAD kunde påvisa cancer i resektionsranden, då risken för biokemiskt återfall minskade med 30 procentenheter [320]. 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 [317, 318, 321]. 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 strålbehandling [322].

De randomiserade studierna inkluderade inte patienter med påvisad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom [323-325] som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser [326-328] (⊕). 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 [269].

10.3.3 Hormonbehandling i samband med strålbehandling

Rekommendationer

- *Lågriskcancer och mellanriskcancer utan prognostiskt ogynnsamma faktorer:* Ingen hormonbehandling (⊕⊕⊕).
- *Mellanriskcancer med prognostiskt ogynnsamma faktorer:* 6 månaders behandling med GnRH-analog och bikalutamid bör påbörjas i samband med start av strålbehandlingen (⊕⊕⊕). Ogynnsamma faktorer: antingen två mellanriskkriterier (T2b-c, Gleasonsumma 7, PSA 10-20 µg/l) eller Gleasonsumma 4+3=7 eller mer än hälften av systematiska biopsier med cancer. Små fynd av cancer med Gleasonsumma 4+3=7 och multipla fynd av cancer med Gleasonsumma 3+3=6 är sannolikt inte tillräckligt ogynnsamt för att ensamma motivera hormonbehandling (⊕⊕).
- *Högriskcancer:* 6 månaders behandling med GnRH-analog och bikalutamid bör påbörjas direkt efter behandlingsbeslutet (⊕⊕⊕). Strålbehandlingen bör planeras utan fördröjning (om inte betydande tumör- eller prostatakrympande effekt är väsentlig). Vid stor tumörvolym rekommenderas fortsatt adjuvant behandling under 2–3 år med bikalutamid eller GnRH-analog som vid cancer med mycket hög risk (⊕⊕⊕). Bikalutamid är förstahandsval för den adjuvanta behandlingen på grund av lindrigare biverkningar (⊕⊕).
- *Mycket hög risk (se även undergrupp nedan):* 6 månaders behandling med GnRH-analog och bikalutamid bör påbörjas direkt efter behandlingsbeslutet. Strålbehandlingen bör planeras utan fördröjning (om inte betydande tumör- eller prostatakrympande effekt är väsentlig). Behandlingen med bikalutamid eller GnRH-analog bör fortsätta 2–3 år efter strålbehandlingen (⊕⊕⊕). Bikalutamid är förstahandsval för den adjuvanta behandlingen på grund av lindrigare biverkningar (⊕⊕).
- *Mycket hög risk, undergrupp definierad som N1 eller två av faktorerna T3-T4, PSA > 40 µg/l, Gleasonsumma 8-10:* Kompletterande adjuvant behandling med abirateron och prednisolon under 2 år (⊕⊕⊕). Behandling med GnRH-agonist och bikalutamid bör påbörjas direkt efter behandlingsbeslutet. Strålbehandlingen bör planeras utan fördröjning (om inte betydande tumör- eller prostatakrympande effekt är väsentlig). Bikalutamid byts mot med abirateron och prednisolon i samband med strålbehandlingsstart. Behandlingen med GnRH-analog bör fortsätta adjuvant under 3 år. Osteoporosprofylax bör ges under behandlingen med abirateron; därefter bör bentäthetsmätning göras för att utvärdera behovet av fortsatt benstärkande behandling (⊕⊕).
- Effekten av GnRH-analogen bör kontrolleras med blodprov för testosteron och PSA innan strålbehandlingen påbörjas (⊕⊕).

Två sekundära analyser av randomiserade studier och två observationsstudier talar för att neoadjuvant och konkommittant hormonbehandling förbättrar kliniskt relevanta utfall främst vid behandling av mellanriskcancer med prognostiskt ogynnsamma faktorer [329-332]. I en av dem [331] definierades prognostiskt ogynnsamma faktorer som antingen två mellanriskkriterier (T2b-c, Gleasonsumma 7, PSA 10-20 µg/l) eller Gleasonsumma 4+3=7 eller mer än hälften av systematiska biopsier med cancer. En mycket liten utbredning av cancer med Gleasonsumma 4+3=7 och multipla fynd av cancer med Gleasonsumma 3+3=6 är dock var för sig sannolikt inte tillräckligt prognostiskt ogynnsamt för att motivera hormonbehandling.

En sammanslagen analys av två randomiserade studier omfattande sammanlagt drygt 1000 patienter med prognostiskt ogynnsam mellanriskcancer eller prognostiskt gynnsam högriskcancer

visade att 6 månaders konkommittant och adjuvant kombinerad androgen blockad (2 injektioner 3-månaders GnRH-agonist plus 50 mg bicalutamid dagligen) minskade andelen med fjärrmetastasering efter 15 år jämfört med om samma hormonbehandling gavs neoadjuvant och konkommittant (12 % jämfört med 18 %, riskkvot 1,4 med 95 % KI 1,00 – 1,95) [333].

Adjuvant GnRH-analog eller bicalutamid under 2–3 år efter en strålbehandling förbättrar överlevnaden för patienter med högriskcancer [309, 321, 334–336], men majoriteten av patienterna i dessa studier hade mer allvarlig cancer än dem som idag har högriskcancer enligt den numera begränsade definitionen i detta vårdprogram. Vi har därför valt att ta bort rekommendationen om adjuvant behandling för män med högriskcancer, med undantag för dem med påtagligt stor tumörvolym.

Hormonbehandlingen bör de 6 första månaderna ges i form av GnRH-analog tillsammans med peroralt antiandrogen (bicalutamid), eftersom denna kombination har använts i de randomiserade studierna [231, 307, 333, 337–341]. Utfallet var sämre för de patienter som inte fick både peroralt antiandrogen och GnRH-analog under hela den neoadjuvanta behandlingen [342, 343]. Om adjuvant bicalutamid 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 bicalutamid, det vill säga inte vid neoadjuvant behandling tillsammans med GnRH-agonist.

Nyligen redovisade resultat från STAMPEDE visar att 2 års tillägg av abiraterone plus prednisolon till adjuvant GnRH-analog under 3 år förbättrade behandlingseffekten vid prostatacancer med flera ogynnsamma prognostiska faktorer. Efter 6 år ökade andelen utan påvisad metastasering från 69 % till 82 % och den totala överlevnaden från 77 till 86% [344]. De patienter som ingick i studien hade lymfkörtelmetastaser (39 %) och/eller minst två av faktorerna T3-4, Gleasonsumma 8-10, PSA > 40 µg/l. Medianvärdet för PSA var 34 µg/l. De flesta hade Gleasonsumma 8-10 (79 %). Medianåldern var 68 år; tre fjärdedelar var yngre än 73 år. Vårdprogramsggruppen bedömer att den förbättrande effekten av kombinationen abirateron/prednisolon plus GnRH-analog klart överväger de ökade biverkningarna i förhållande till enbart adjuvant bicalutamid eller GnRH-analog.

10.3.4 Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika

Rekommendationer

- Neoadjuvant eller adjuvant behandling med cytostatika rekommenderas inte (⊕⊕⊕).

Den nordiska randomiserade studien SPCG-12 påvisade ingen effekt av adjuvant docetaxel för män med hög risk för metastatiskt återfall efter radikal prostatektomi [345].

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 [346, 347]. En annan randomiserad studie (GETUG-12), som enbart inkluderade män med högriskcancer (flertalet med många prognostiskt ogynnsamma faktorer), har efter 9 års medianuppföljning rapporterat något lägre andel med biokemiskt återfall hos patienter som fick tillägg av adjuvant docetaxel och estramustin [348]. 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) [349]. Tills vidare talar evidensen för att denna patientgrupp ska erbjudas adjuvant behandling med en kombination av en GnRH-analog och abirateron plus prednisolon [343].

En randomiserad studie har rapporterat att neoadjuvant docetaxel (6 cykler med 75 mg/m²) i kombination med GnRH-agonist inför radikal prostatektomi minskade risken för de sekundära effektmått metastasering och död hos män med hög risk för återfall [350]. Eftersom så många som en fjärdedel av patienterna fick allvarliga biverkningar, bedömde forskarna bakom studien att behandlingen inte bör användas för rutinbruk; vårdprogramsguppen delar denna uppfattning.

10.3.5 Annan neoadjuvant och adjuvant behandling

Rekommendationer

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

10.4 Primär hormonell behandling vid M0

Rekommendationer

- Låg- och mellanriskcancer bör inte föranleda hormonbehandling (⊕⊕⊕⊕).
- Högriskcancer: I första hand bicalutamid, i andra hand GnRH-analog (⊕⊕⊕⊕). Män med symtom av cancer kan initialt behandlas med GnRH-analog eller kombinerad androgen blockad, för senare byte till bicalutamid (⊕⊕). 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 bicalutamid:

- Symtom som skulle kunna bero på cancer bör medföra prostatapalpation och blodprover, samt och/eller DT buk-torax och/eller skelettskintigrafi snarast möjligt (⊕⊕).
- Vid klinisk progress (symtom som bedöms bero på cancer, palpatorisk progress av primärtumör eller radiologisk progress):
 - Byte till GnRH-agonist (bicalutamid ges parallellt 3 veckor) (⊕⊕).
 - DT buk-torax och skelettskintigrafi (⊕⊕).
 - 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 bicalutamid (⊕).
 - Vid långsam ökning av PSA > 2 µg/l (dubblingstid > 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 (dubblingstid < 6 månader): Byte till GnRH-agonist (bikalutamid ges parallellt 3 veckor). Överväg DT buk-torax och skelettskintigrafi (⊕⊕).
- Vid medelsnabb ökning av PSA (dubblingstid 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 [309, 351], EORTC [352] och MRC [227].

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 [309]. 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 [351]. I EORTC-studien gav tidig behandling förlängd överlevnad för patienter med en dubblingstid för PSA < 1 år eller PSA > 50 µg/l [352]. MRC-studien visade liknande resultat [227].

Sannolikheten för lymfkörtelmetastaser ökar vid höga PSA-värden och hög Gleasonsumma. Lokaliserad högriskcancer har ofta mikrometastaser [182], så även om en metastasutredning inte påvisar någon spridning kan behandlingsprinciper för lokalt avancerad sjukdom tillämpas. 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 symptom och fjärrmetastaser.

10.4.1 Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid)

Effekt: Bikalutamid hämmar bindning av testosteron vid androgenreceptorn utan att minska testosteronnivån i plasma. Effekten på sjukdomen är likvärdig med den vid kastration vid lokalt avancerad prostatacancer utan fjärrmetastaser, medan medianöverlevnaden vid fjärrmetastasering är 6 veckor kortare vid behandling med bikalutamid än vid kastrationsbehandling [353]. För patienter med begränsad, icke-symtomgivande skelettmastasering 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 [354].

Biverkningar: De flesta patienter utvecklar gynekomasti och bröstömheter. Alla patienter bör därför rekommenderas förebyggande bröstbestrålning (12–16 Gy x 1) (⊕⊕⊕) [355, 356]. 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 [357, 358]. Övriga biverkningar, inklusive allvarlig levertoxicitet, är sällsynta. Leverblodprov (ALAT) bör kontrolleras efter 1–3 och 4–6 månader. Singelbehandling med bikalutamid ger inte osteoporos. Sexuell dysfunktion samt minskad fysisk

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

10.5 Omvårdnad och rehabilitering i samband med kurativt syftande behandling

10.5.1 Biverkningar

Rekommendationer

- Enheter som utför kurativt syftande behandling bör ha strukturerade rehabiliteringsprogram för biverkningar från urinvägar, tarm och sexualfunktion (klinisk praxis). Se även kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering.
- Om uppföljningen av en patient med kvarstående rehabiliteringsbehov remitteras till annan enhet än den behandlande, bör den mottagande enheten vara delaktig i rehabiliteringsprogrammet.

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

Rehabiliteringsbehovet bör bedömas fortlöpande med hjälp av samtal och strukturerade instrument (enkäter). "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är ett sådant instrument som rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov ([Regionala cancercentrum/Bedömning av rehabiliteringsbehov](#)), se kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering

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

Patienten bör tidigt erbjudas information om vilka behandlingar för sexuell dysfunktion som finns att tillgå och om att tidig sexuell aktivitet är bra för återhämtningen. Behandlingen kan bli ekonomiskt kostsam för patienten och är därmed inte en självklarhet för alla. Den sexuella hälsan bör vara ett naturligt inslag i samtalet med läkare och sjuksköterska och ska även kunna erbjudas gemensamt med patientens partner. Patienten ska kunna diskutera sexualfunktionen vid läkar- och sjuksköterskekontakter. Män som har behov av ytterligare professionell hjälp bör få möjlighet till samtal med en sexologiskt utbildad person.

10.5.2 Information och stöd till patienten

Rekommendationer

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

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 [\[359\]](#).

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

KAPITEL 11

Lokalt återfall efter kurativt syftande behandling

Detta kapitel handlar om utredning av återfall och behandling i de fall någon spridning inte påvisas. Behandling av återfall med spridning beskrivs i kapitel [12 Primär behandling av prostatacancer med spridning](#).

11.1 Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi

Rekommendationer

- För PSA-värden $\leq 0,09 \mu\text{g/l}$ bör svaret från laboratoriet vara $< 0,1 \mu\text{g/l}$ ($\oplus\oplus$).
- $\text{PSA} \geq 0,1 \mu\text{g/l}$ efter radikal prostatektomi bör kontrolleras om efter 1-2 månader. Om då inte lägre bör handläggningen diskuteras vid multidisciplinär konferens ($\oplus$).
- Strålbehandling med kurativ intention bör övervägas snarast möjligt efter att stigande PSA har konstaterats hos män med ≥ 10 års förväntad kvarvarande livstid ($\oplus\oplus$).
- För patienter med återfall med låga, långsamt ökande PSA-värden efter mer än 2-5 år och omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid, bör upprepade PSA-prov tas med några månaders mellanrum för bedömning av PSA-dubblingstid inför ställningstagande till strålbehandling ($\oplus\oplus$).
- PSMA-PET-DT kan övervägas vid hög risk för spridd sjukdom, om strålbehandling skulle bli aktuell i frånvaro av metastasmissstänkta fynd ($\oplus\oplus$). Följande bör övervägas inför ställningstagande till PSMA-PET-DT:
 - Strålbehandling bör erbjudas i frånvaro av metastasmissstänkta fynd på PSMA-PET-DT, det vill säga även vid frånvaro av upptag i prostatabädden, eftersom undersökningen inte kan utesluta ett lokalrecidiv ($\oplus\oplus$).
 - Riskfaktorer för spridd sjukdom är (ju fler, desto större sannolikhet): PSA som inte går under $0,1 \mu\text{g/l}$ efter operationen trots ingen eller minimal cancer i resektionsranden, snabb ökning av PSA-värdet (dubblingstid < 6 månader), PSA-värde $> 0,5 \mu\text{g/l}$, inväxt i sädesblåsor (pT3b) och betydande inslag av Gleasonmönster 5 ($\oplus\oplus\oplus$).
- Andra modaliteter för bildiagnostik än PSMA-PET-DT bör inte användas vid biokemiskt återfall efter radikal prostatektomi, när PSA-värdet är så lågt att strålbehandling kan bli aktuell ($\oplus\oplus$).
- Vid $\text{PSA} \leq 0,5 \mu\text{g/l}$ och Gleasonssumma 6-7 bör strålbehandlingen ges till 64 Gy / 32 fraktioner. Vid högre PSA eller Gleasonssumma bör 70 Gy / 35 fraktioner ges.

- Strålbehandlingen bör kombineras med 2 års behandling med bicalutamid vid PSA $\geq 0,7$ $\mu\text{g/l}$ ($\oplus\oplus\oplus$). Ett alternativ vid andra riskfaktorer för mikrometastatisk sjukdom är 6 månaders behandling med GnRH-agonist ($\oplus\oplus\oplus$).
- Patienter med stigande PSA efter radikal prostatektomi som inte erhåller strålbehandling bör rekommenderas exspektans (vid långsamt stigande PSA-värden, dubblingstid > 6 -12 månader) eller behandling med bicalutamid ($\oplus\oplus$). Se texten nedan för valet mellan dessa alternativ.
- Rektalpalpation bör utföras för att utesluta rektal sjukdom inför strålbehandlingen ($\oplus$).
- Vid biokemiskt återfall efter postoperativ strålbehandling rekommenderas behandling med bicalutamid ($\oplus\oplus$).
- För överväganden kring progress under behandling med bicalutamid för ett biokemiskt återfall utan kända metastaser, se rekommendationerna i avsnitt. [10.4 Primär hormonell behandling vid M0](#)

11.1.1 Bakgrund och utredning

Omkring en fjärdedel av patienterna som har genomgått radikal prostatektomi får med tiden stigande PSA-värden. Av dessa får 10–70 % skelettmestaser inom 5 år. Risken för återfall och skelettmestaser av sjukdomen efter radikal prostatektomi är beroende av Gleasongrad, tid till PSA-återfall och dubblingstid av PSA [[360](#), [361](#)].

PSA-värden $\leq 0,09$ $\mu\text{g/l}$ beror ofta på kvarvarande benign prostatavävnad [[362-364](#)]. Dessa värden bör därför anges som $< 0,1$ $\mu\text{g/l}$ i svaret från laboratoriet, eftersom den kliniska nyttan av att känna till dessa låga värden är obetydlig och inte bedöms uppväga den oro som det kan medföra att ange varierande värden för patienten. Även PSA-värden 0,1–0,2 $\mu\text{g/l}$ kan bero på kvarvarande benign prostatavävnad.

Halveringstiden för PSA i serum är 2-3 dagar. Det kan därför ta upp till 6 veckor (i enstaka fall ännu längre) efter radikal prostatektomi innan PSA sjunkit ner under 0,1 $\mu\text{g/l}$. PSA $\geq 0,1$ $\mu\text{g/l}$ mer än 6 veckor efter operationen benämns ofta ”persisterande PSA”. Persisterande PSA beror oftast på metastatisk sjukdom [[365](#)], men i nivån 0,1–0,2 $\mu\text{g/l}$ är kvarvarande benign prostatavävnad eller cancer på platsen för prostatan också vanligt [[366](#)].

Chansen till bot minskar med stigande PSA-värden [[367-369](#)]. Handläggningen bör därför planeras snarast möjligt när ett återfall har konstaterats. Vid hög risk för lokalt återfall (cancer i resektionsranden) bör strålbehandling övervägas redan vid stigande PSA över 0,1 $\mu\text{g/l}$.

Vid de PSA-nivåer som är aktuella när man tar ställning till en kompletterande strålbehandling tillför DT, MRT och skelettskint sällan relevant information. Den nya undersökningsmetoden PSMA-PET-DT finns nu vid samtliga svenska universitetssjukhus och en del andra sjukhus. Undersökningen har hög sensitivitet och specificitet för att detektera kvarvarande cancer vid biokemiskt återfall efter kirurgi eller strålbehandling. Två meta-analyser visar att PSMA-PET-DT ofta kan lokalisera återfallet vid låga PSA-värden [[181](#), [370](#), [371](#)]:

- PSA $< 0,2$ $\mu\text{g/l}$: 33-34 %
- PSA 0,2–0,5 $\mu\text{g/l}$: 46-50 %
- PSA 0,5–0,9 $\mu\text{g/l}$: 57-63 %
- PSA 1–2 $\mu\text{g/l}$: 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 $< 0,2 \mu\text{g/l}$ [370], 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 $< 2 \mu\text{g/l}$ och ett positivt prediktivt värde för PSMA-upptag i en misstänkt metastas på 99 % [372].

Fynd på PSMA-PET-DT påverkar tämligen ofta behandlingsvalet, men det saknas ännu evidens för vilken nytta en eventuell ändring av behandlingen, baserad på fynd vid PSMA-PET-DT, har för patienterna. 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. Se [Cancerstudier i Sverige](#). Kontaktperson: Urolog Stefan Carlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Solna (stefan.carlsson@ki.se).

11.1.2 Strålbehandling

Den enda kurativa behandlingen i denna situation är strålbehandling ("salvage radiotherapy"). I Sverige har sedan många år behandlingen getts med 2 Gy-fraktioner till en absorberad dos om 70 Gy till prostatabädden. En randomiserad studie har nyligen visat att denna behandling inte har bättre effekt än 64 Gy med 2 Gy-fraktioner [373]. I studien var medianvärdet för PSA vid start av strålbehandling $0,3 \mu\text{g/l}$ (75 % hade $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$) och 82 % av patienterna hade en cancer med Gleasonssumma 6-7. Vi rekommenderar därför nu denna lägre dos för patienter med PSA $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$ och Gleasonssumma 6-7.

Sannolikheten för komplett remission efter strålbehandling kan uppskattas med hjälp av nomogram (www.nomograms.org). För isolerat lokalt återfall och därmed god chans till komplett remission efter strålbehandlingen talar Gleasonssumma ≤ 7 , cancer i resektionsranden, frånvaro av cancer i sädesblåsor och lymfkörtlar, biokemiskt återfall mer än 2 år efter operationen och dubblingstid för PSA över 6–12 månader. Beroende på hur dessa prognostiska faktorer fördelar sig varierar sannolikheten för komplett remission efter strålbehandling från 20 till 80 % [367, 368]. Lokalt återfall förekommer även om man i PAD inte har kunnat påvisa cancer i resektionsränderna [364]. Man måste ta hänsyn till att många män med flera gynnsamma prognostiska faktorer har god prognos även utan strålbehandling (se Exspektans och hormonell behandling nedan), medan de med hög risk för metastasering kan ha mycket att vinna på strålbehandling om de trots allt har ett isolerat lokalt återfall.

Det är oklart vid hur högt postoperativt PSA-värde sannolikheten för metastatisk sjukdom är så stor att kompletterande strålbehandling inte är motiverad, men en randomiserad studie talar för att strålbehandling i kombination med antiandrogen behandling kan vara effektiv vid PSA-värden upp till $4,0 \mu\text{g/l}$ [374].

Kompletterande behandling med bicalutamid 150 mg dagligen under 2 år från start av den postoperativa strålbehandlingen ökade medianöverlevnaden med 8 procentenheter efter 12 år i en randomiserad studie (RTOG 9601) [374]. Studien omfattade patienter med PSA upp till $4 \mu\text{g/l}$. Medianvärdet för PSA vid start av strålbehandlingen var $0,6 \mu\text{g/l}$ och mediantiden mellan operation och biokemiskt återfall 14 månader. Dessa faktorer talar för att en större andel av patienterna hade spridd sjukdom än de patienter som numera får postoperativ strålbehandling i Sverige. Subgruppsanalyser med flera olika riskfaktorer påvisade ingen effekt hos män med

enbart Gleasonsumma 6 i operationspreparatet [374]. En senare subgruppsanalys påvisade ingen effekt hos män med PSA < 0,7 µg/l vid start av strålbehandlingen [375]. I en annan studie (GETUG-AFU 16) minskade kompletterande behandling med GnRH-analog under 6 månader andelen patienter som utvecklade metastatisk sjukdom inom 10 år från 31 till 25 %, men det var ingen signifikant förlängd total överlevnad [376]. Denna studie omfattade patienter med PSA upp till 2 µg/l. Medianvärdet för PSA vid strålstart var 0,3 µg/l och mediantiden mellan operation och biokemiskt återfall 32 månader. Studiepopulationen motsvarar således dagens svenska patienter i högre utsträckning än RTOG-studien. I denna studie fanns inga tecken till att effekten skulle vara begränsad till de två tredjedelar av patienterna som hade en eller flera prognostiskt ogynnsamma faktorer (pT3b, Gleasonsumma 8-10, frånvaro av cancer i resektionsranden, PSA > 1 µg/l, PSA-dubblingstid < 6 månader).

Värdet av att inkludera iliakala lymfkörtelstationer i strålfältet är oklart, men detta kan övervägas vid hög risk för metastasering eller om 1–2 lymfkörtelmetastaser har påvisats vid lymfkörtelutrymning eller PSMA/PET-DT (⊕), helst inom ramen för en prospektiv studie.

Aktuella studier: En svensk multicenterstudie (PROPER) undersöker om tillägg av strålbehandling av de regionala lymfkörtlarna vid otillräcklig minskning av PSA-nivå under pågående postoperativ strålbehandling ger ett bättre resultat. Se [Cancerstudier i Sverige](#)

11.1.3 Exspektans och hormonell behandling

Prognosen är god på många års sikt för patienter med långsamt ökande PSA-värde efter operation för prostatacancer med Gleasonsumma ≤ 7 [348, 360, 361, 377-380]. För patienter med låga, långsamt ökande PSA-värden flera år efter operationen och/eller omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid, bör uppreade PSA-prov tas med några månaders mellanrum så att PSA-dubblingstiden kan bedömas och behovet av strålbehandling därmed bättre kan värderas (⊕⊕). För patienter med mindre än 10 års förväntad kvarvarande livstid rekommenderas exspektans i första hand; ofta kan man avvakta många år innan hormonell behandling är motiverad.

För patienter med dubblingstid för PSA under 6 månader som inte är aktuella för postoperativ strålbehandling rekommenderas omedelbar hormonell behandling [377, 378, 381]. Vid en långsammare ökning rekommenderas behandling först vid PSA 5–10 µg/l [377, 378]. Vid Gleasonsumma 6 och dubblingstid över 2 år är det rimligt att avvakta med behandling tills PSA-värdet är ännu högre [377].

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 skelettmastasering [308], men det finns inga studier som jämför omedelbar hormonbehandling med initial exspektans följt av hormonbehandling vid måttligt högt PSA-värde eller kort dubblingstid. 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.

11.2 Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling

Rekommendationer

- Symtom som skulle kunna bero på lokalt återfall bör föranleda rektalpalpation (även vid PSA < 2 µg/l) (⊕⊕).
- Stigande PSA > 2 µg/l och kliniskt påvisat återfall med lägre PSA-värde efter kurativt syftande strålbehandling bör medföra diskussion av handläggningen vid en multidisciplinär konferens (⊕).
- Vid rimlig sannolikhet för ett isolerat lokalt återfall hos män med > 10 års förväntad kvarvarande livstid bör handläggningen diskuteras med en enhet som utför kompletterande lokalbehandling med kryoterapi, kirurgi eller brakyterapi (⊕⊕).
- Om kompletterande lokalbehandling bedöms kunna bli aktuell, bör utredningen inledas med PSMA-PET-DT (⊕⊕). Om metastasering inte påvisas bör MRT prostata och därefter ultraljudsleda prostatabiopsier utföras.
- Lokalt återfall bör verifieras med biopsier före eventuell kompletterande lokalbehandling (⊕⊕).
- Kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling bör utföras inom ramen för ett prospektivt protokoll med strukturerad uppföljning av effekt och biverkningar.
- Om kompletterande lokalbehandling inte är aktuell för en man med biokemiskt återfall rekommenderas expektans vid långsamt stigande PSA-värden < 10 µg/l och behandling med bicalutamid vid PSA > 10 µg/l, PSA-dubblingstid < 6 månader och/eller cancer med Gleasonsumma 8–10 (⊕⊕).
- Män med symptomgivande lokalrecidiv som inte är aktuella för lokal behandling bör rekommenderas hormonell behandling (⊕⊕⊕).
- Män med påvisad fjärrmetastasering rekommenderas behandling enligt [12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser \(M1\)](#)
- För överväganden kring progress under behandling med bicalutamid för ett biokemiskt återfall utan kända metastaser, se rekommendationerna i avsnitt 10.4 Primär hormonell behandling vid M0.

11.2.1 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 [382]. En "PSA bounce" innebär inte en ökad risk för återfall [383, 384]. Patienterna bör informeras om "PSA bounce" före behandlingen.

Enligt Phoenixdefinitionen innebär en ökning av PSA-värdet > 2,0 µg/l från det lägsta värdet (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 % [385, 386], men med de högre stråldoser som ges i dag kan andelen vara mindre.

Det saknas studier som direkt jämför effekt och livskvalitet mellan olika behandlingar för lokalt återfall efter strålbehandling. Ett isolerat lokalt återfall är mycket osannolikt vid påvisad lymfkörtelmetastasering före strålbehandlingen, vid Gleasonsumma 9–10, vid dubblingstid för PSA < 6 månader och vid PSA > 10 µg/l [385]. 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 [387].

Kompletterande lokal behandling efter strålbehandling kan vara radikal prostatektomi, kryoterapi, HiFU, stereotaktisk strålbehandling, HDR brakyterapi eller LDR brakyterapi. En nyligen publicerad metaanalys (MASTER), [388] omfattande 150 studier och mer än 10 000 patienter, visade inga betydande skillnader mellan de studerade behandlingarna för effekt på sjukdomen. HiFU gav något sämre resultat efter två års uppföljning. Meta-analysen talar för att kompletterande strålbehandling, särskilt HDR brakyterapi, ger något lägre risk för biverkningar och komplikationer från urinvägar och tarm än kirurgi.

I Sverige finns begränsad erfarenhet av kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling med radikal prostatektomi, kryoterapi (Skånes universitetssjukhus), stereotaktisk strålbehandling och HDR brakyterapi. Det är få patienter som behandlas, så de olika behandlingarna bör utföras vid 1-2 svenska enheter per teknik.

11.2.2 Exspektans och hormonell behandling

Övervägandena kring när en hormonell behandling ska påbörjas och vilken behandling som ska väljas är desamma som efter en radikal prostatektomi. För en tidig hormonell behandling talar alltså kort dubblingstid av PSA och hög Gleasonsumma [379, 381]. Patienter med Gleasonsumma ≤ 6 och lång dubblingstid av PSA har däremot god chans till många års symtomfrihet [389]. För denna patientgrupp är det därför rimligt att avvakta tills PSA-värdet är över 10 µg/l innan en hormonell behandling påbörjas [389], särskilt vid en förhållandevis kort förväntad överlevnad. Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmastaser påvisats.

11.3 Omvårdnad och rehabilitering i samband med besked om återfall

Rekommendationer (⊕)

- I samband med besked om återfall bör vårdenheten förvissa sig om att patienten har en kontaktsjuksköterska.
- Vårdplanen och rehabiliteringsplanen bör uppdateras.
- Kontakt med en kurator bör erbjudas.
- Närstående bör, efter patientens medgivande, erbjudas delaktighet och stödinsatser, samt information om patientens sjukdom, dess förväntade förlopp, planerad behandling och rehabilitering.

Ett besked om återfall av en cancersjukdom innebär ofta en minst lika svår kris- eller stressreaktion som ett diagnosbesked. En kvalitativ studie visar att män som inom det senaste året hade fått besked om återfall efter potentiellt botande kirurgi eller strålbehandling för prostatacancer hade starkare känslomässiga reaktioner, var mer bekymrade för sjukdomens



behandlingsbarhet, var mer engagerade i hälsorelaterade förändringar, var mer oroade inför läkarbesök och litade mer på sin behandlande läkares rekommendationer, än när de fick sin prostatacancerdiagnos [390]. Det är alltså väsentligt att män som får besked om återfall av sin prostatacancer får minst lika gott psykosocialt stöd som i samband med ett cancerbesked. Principerna för stödet är desamma som i samband med diagnos (se avsnitt [7.8 Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet](#)).

KAPITEL 12

Primär behandling av prostatacancer med spridning

12.1 Oligometastatisk prostatacancer (inklusive cN1M0)

Rekommendationer: Primärt oligometastatisk prostatacancer (inklusive cN1M0)

- Handläggningen bör diskuteras på MDK.
- Män med nyligen påvisade fjärrmetastaser bör genomgå både skelettskintigrafi och skiktröntgen av torax/buk för kartläggning av metastasutbredning, åtminstone om tillägg av systemisk behandling eller lokal strålbehandling kan bli aktuell (⊕).
- Män med metastaserad prostatacancer som kan vara aktuella för tillägg av systemisk behandling och/eller strålbehandling bör träffa en uro-onkolog (⊕⊕).
- Strålbehandling mot primärtumören: Män med mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid bör erbjudas primär strålbehandling mot primärtumören (⊕⊕⊕), om de inte har samsjuklighet som kraftigt ökar risken för biverkningar av strålbehandlingen. Strålbehandling bör kombineras med hormonell behandling och kan kombineras med kompletterande systemisk behandling. Hormonbehandlingen kan ges som kontinuerlig bikalutamid eller kastrationsbehandling, eller (vid cN1M0) med STAMPEDEs kombination av GnRH-analog under 2-3 år och abirateron plus prednisolon under 2 år [344].
- 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 (⊕⊕).
- Hormonbehandling bör ges (⊕⊕⊕), med undantag för de patienter med cN1M0 som selekteras för radikal prostatektomi med eller utan lymfkörtelutrymning (t ex på grund av urinretention) och därefter har PSA < 0,1 µg/l (⊕⊕).
- Apalutamid, enzalutamid eller docetaxel bör erbjudas i kombination med kastrationsbehandling till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) (⊕⊕⊕), se 12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser. Ett alternativ när fulldos strålbehandling ges mot primärtumören är att ge 2 års abirateron plus prednisolon [344]. De som inte bedöms tåla eller som avböjer denna kombinationsbehandling kan initialt få behandling med enbart bikalutamid.
- Lokal behandling av metastaser bör enbart ske inom ramen för en prospektiv studie.

- *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).

Rekommendationer om uppföljning av män med oligometastatisk prostatacancer

- Efter kompletterande systemisk behandling bör DT buk/torax och skelettskintigrafi utföras efter 6 månader. När docetaxel har givits som tillägg bör bildiagnostiken upprepas några veckor efter avslutad behandling med docetaxel. För övrigt se [17 Uppföljning](#)

Rekommendationer: Oligometastatiskt återfall

- Handläggningen bör diskuteras på MDK.
- Män med oligometastatiskt återfall som är aktuella för tillägg av systemisk behandling bör genomgå skelettskintigrafi samt skiktröntgen av torax och buk för kartläggning av metastasutbredning (⊕).
- Män med metastaserad prostatacancer som kan vara aktuella för tillägg av systemisk behandling eller strålbehandling bör träffa en uro-onkolog (⊕⊕).
- Apalutamid, enzalutamid eller docetaxel bör erbjudas i kombination med kastrationsbehandling till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) (⊕⊕⊕), se 12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser. De som inte bedöms tåla eller som avböjer denna kombinationsbehandling bör få behandling med enbart bicalutamid.
- Lokal behandling av metastaserna bör om möjligt ges inom ramen för forskning. För dem som inte kan inkluderas i någon prospektiv studie, kan strålbehandling av metastaserna, alternativt iliakal lymfkörtel-utrymning, övervägas om det är särskilt angeläget att fördröja start av hormonbehandling (⊕⊕). Kategoriseringen av sjukdomen som oligometastatisk bör då baseras på PSMA-PET-DT.
- Aktuell studie: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/forskning/cancerstudier-i-sverige/>

Faktaruta: 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 1. 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.

12.1.1 Introduktion

Begreppet oligometastatisk sjukdom introducerades 1995 som ett stadium mellan lokaliserad och fjärrspridd cancersjukdom [391]. Det saknas en allmänt vedertagen definition av begreppet ”oligometastatisk”, men oftast avses upp till 3-5 metastaser [392]. En expertpanel gjorde nyligen en systematisk översikt av området och definierade olika kliniska situationer då oligometastatisk sjukdom kan uppstå [392]. 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). Nedan berörs aspekter som är specifika för oligometastatisk sjukdom. För information om systemisk behandling vid spridd prostatacancer hänvisas till nästa avsnitt.

12.1.2 Primär spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0)

Det finns inga resultat från randomiserade studier som specifikt studerat effekten av radikal behandling av primärtumören vid 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 skelettmestaser [232]. 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 [380]. Även flera observationsstudier talar för en gynnsam effekt av att behandla primärtumören vid regionalt lymfkörtelmetastaserad prostatacancer, antingen med radikal prostatektomi och iliakal lymfkörtelutrymning [323, 393-395], eller med extern strålbehandling [396, 397], men resultaten kan ha påverkats av selektion.

Både enzalutamid och apalutamid fick 2021 indikationen ”metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi”. Denna indikation omfattar även patienter med cN1M0. Denna patientgrupp ingick i de randomiserade studierna ARCHES och ENZAMET, som visade lika god effekt av tillägg med enzalutamid vid cN1M0 som vid M1 [398, 399] men inte i TITAN som utvärderade tillägg av apalutamid enbart vid M1 [400, 401].

Nyligen redovisade resultat från STAMPEDE visar att 2 års tillägg av abiraterone plus prednisolon till adjuvant GnRH-analog (under 3 år) förbättrade behandlingseffekten vid prostatacancer med flera ogynnsamma prognostiska faktorer. Drygt en tredjedel (39 %) av patienterna i studien hade lymfkörtelmetastaser, så resultaten bedöms relevanta för denna patientgrupp. Efter 6 år ökade andelen utan påvisad metastasering från 69 % till 82 % och den totala överlevnaden från 77 % till 86 % [344].

12.1.3 Primär oligometastatisk fjärrspridning (M1)

Majoriteten av studierna av kompletterande systemisk behandling för fjärrmetastaserad prostatacancer har även omfattat patienter med oligometastatisk spridning. Överväganden om kompletterande systemisk behandling för patienter med fjärrmetastaserad prostatacancer gäller därför även undergruppen med oligometastatisk spridning.

De randomiserade studierna av strålbehandling av primärtumören vid spridd prostatacancer omfattade predefinierad subgruppsanalys av oligometastatisk sjukdom (1-4 fjärrmetastaser utan visceral metastasering) [251, 252]. Definitionen av oligometastatisk sjukdom i dessa studier var

arbiträr och avspeglar inte någon biologisk gräns [402]. En senare analys av STAMPEDE talar för att män med enbart lymfkörtelmetastaser (stadium M1a) eller 1-3 skelettmastaser utan visceral metastaser är den grupp som bör erbjudas lokal strålbehandling mot primärtumören [402]. 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 för metastaser (särskilt PSMA-PET-DT). Det finns inga resultat från randomiserade studier av prostatektomi vid fjärrmetastaserad prostatacancer.

I STAMPEDE fick hälften av patienterna kompletterande strålbehandling mot primärtumören (36 Gy/6 fraktioner med en veckas intervall, eller 55 Gy/20 fraktioner varje vardag) som tillägg till kastrationsbehandling, 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. HORRAD omfattade betydligt färre patienter med oligometastatisk sjukdom, men tilläggs effekten av strålbehandling mot primärtumören (70 Gy/35 fraktioner eller 57,76 Gy/19 fraktioner) var densamma som i STAMPEDE [251, 252]. En metaanalys av dessa båda studier visade att strålbehandling mot primärtumören ledde till en absolut överlevnadsvinst på 7 % efter tre år [232]. De strålbehandlingsrelaterade biverkningarna var lindriga eller måttliga för de flesta patienterna, men i STAMPEDE rapporterade 5 % biverkningar med grad 3-4 från blåsa och tarm [251, 252]. I HORRAD hade 20 % kvarstående tarmbesvär 2 år efter strålbehandlingen [403].

12.1.4 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, $p < 0,05$) [404]. Någon motsvarande subgruppsanalys har inte redovisats från ORIOLE. 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 [405]. I en studie av 189 patienter med upp till 10 års uppföljning fick samtliga patienter någon kompletterande behandling efter lymfkörtelutrymningen [406]. 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 [407]. 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 [408].

12.1.5 Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning (M1)

Majoriteten av studierna av kompletterande systemisk behandling för fjärrmetastaserad prostatacancer har även omfattat män med oligometastatiskt återfall. Överväganden om kompletterande systemisk behandling för patienter med fjärrmetastaserad prostatacancer gäller därför även undergruppen med oligometastatiskt återfall.

Nya bilddiagnostiska metoder med högre sensitivitet, framför allt PSMA-PET-DT, ökar antalet patienter med oligometastatiskt återfall av prostatacancer [182]. Två randomiserade fas-2-studier, STOMP och ORIOLE, har värderat behandling av metastaserna vid oligometastatiskt återfall av prostatacancer [404, 409].

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 [404]. 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) [404]. ORIOLE inkluderade 54 patienter med 1-3 metastaser enligt DT/MRT plus skelettscintigrafi, majoriteten med kirurgi som primärbehandling [409]. 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 [410]. 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.

12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1)

Rekommendationer om utredning och inledande behandling

- Män med nyligen påvisade fjärrmetastaser bör genomgå både skelettskintigrafi och skiktröntgen av torax/buk för kartläggning av metastasutbredning, åtminstone om tillägg av systemisk behandling eller lokal strålbehandling kan bli aktuell (⊕).
- Män med symtomgivande fjärrmetastaser bör behandlas snarast möjligt. Tidigt insatt behandling minskar risken för komplikationer som ryggmärgskompression och uretärobstruktion (⊕⊕⊕) [227].
- Män med nyligen påvisade metastaser 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 oligometastatisk sjukdom är bikalutamid ett alternativ (⊕⊕) om systemisk tilläggsbehandling inte är aktuell.
- ”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 10.4 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 15.13 Förebyggande av skelettkomplikationer

Rekommendationer om kompletterande behandling

- Trippelbehandling med docetaxel plus abirateron med prednisolon plus kastrationsbehandling bör erbjudas till patienter med nyligen påvisad utbredd fjärrmetastasering (≥ 4 skelettmetastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering) under förutsättning att de bedöms tåla denna kombinationsbehandling (⊕⊕⊕). Behandling för osteoporos bör ges (⊕⊕).
- Tillägg av enbart apalutamid, enzalutamid eller docetaxel bör erbjudas till patienter i gott allmäntillstånd om ovanstående trippelbehandling inte är aktuell, även till dem med mindre utbredd metastasering (⊕⊕⊕). Abirateron med prednisolon kan erbjudas vid utbredd metastasering enligt ovan (⊕⊕⊕). Behandling för osteoporos bör ges (⊕⊕).
- 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, se 12.1 Oligometastatisk prostatacancer (⊕⊕⊕).
- Lokal behandling av fjärrmetastaser bör enbart ske inom ramen för prospektiva studier.

Rekommendationer om uppföljning av män med metastaserad prostatacancer

- Efter kompletterande behandling med nya hormonellt verkande läkemedel bör DT buk/torax och skelettskintigrafi utföras efter 6 månader. När docetaxel har givits som tillägg bör bilddiagnostiken upprepas några veckor efter avslutad behandling med docetaxel. För övrigt se [17 Uppföljning](#)

Faktaruta: 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 1. 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.

Tillägg av docetaxel eller någon av de nya hormonbehandlingarna abiraterone, apalutamid, eller enzalutamid till kastrationsbehandling förlänger överlevnaden för män med fjärrspridning av prostatacancer. För män med eller oligometastatisk spridning ger dessutom tillägg av strålbehandling mot primärtumören förlängd överlevnad, se [12.1 Oligometastatisk prostatacancer](#) (⊕⊕⊕).

Både apalutamid och enzalutamid godkändes 2021 av TLV för subvention på indikationen tillägg till initial kastrationsbehandling vid metastaserad prostatacancer.

Tillägg av *apalutamid* inom 6 månader efter påbörjad kastrationsbehandling ökade andelen vid liv efter 3 år från omkring 55 % till 70 % [\[400, 401\]](#). Studien (TITAN) omfattade enbart patienter med gott allmäntillstånd (ECOG 0-1); 37 % av dem hade oligometastatisk sjukdom och 16 % metastastiskt återfall efter tidigare lokal behandling mot primärtumören [\[400, 401\]](#). Effekten av behandlingen var densamma för dessa grupper. Behandlingstiden med apalutamid var i median 39 månader. Snarlika effekter för tillägg av *enzalutamid* observerades i ARCHES och ENZAMET [\[398, 411-413\]](#). Någon direkt jämförelse med docetaxel, abirateron/prednisolon eller en kombination av dessa finns inte.

Darolutamid är när detta vårdprogram skrivs inte godkänt för denna indikation.

Tillägg av antingen *docetaxel* (75 mg/m² 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 (⊕⊕⊕). [\[414-419\]](#). Överlevnadsvinsten är sannolikt likvärdig för tillägg av docetaxel och för abirateron med prednisolon [\[420\]](#). Subventionen för abirateron är för denna indikation begränsad till patienter för vilka docetaxel inte är lämpligt.

”Trippelbehandling” med *docetaxel* (75 mg/m² var 3:e vecka vid 6 tillfällen), *abirateron plus prednisolon* 5 mg och *kastrationsbehandling* förlänger överlevnaden jämfört med tillägg av enbart docetaxel, enligt den nyligen presenterade PEACE-1 [\[421\]](#). För män med utbredd tumörbörda (≥ 4 skelettmetastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering) var medianöverlevnaden hela 19 månader längre (totalt 61 månader) (⊕⊕⊕). Längre uppföljningstid behövs för att utvärdera effekten för män med mindre tumörbörda. I studien påbörjades docetaxel och abirateron/prednisolon inom 3 månader efter start av kastrationsbehandling. TLV har inte godkänt subventionering av abirateron på denna indikation.

Våren 2022 publicerades resultaten från en studie (ARASENS) av trippelbehandling med docetaxel, darolutamid och kastrationsbehandling [\[422\]](#). Efter 4 års uppföljning levde 63 % av patienterna som trippelbehandling och 50 % av dem som fått docetaxel, kastrationsbehandling och placebo. Eftersom dessa resultat publicerades efter att detta vårdprogram gick ut på remiss kan de inte leda till någon rekommendation. TLV har inte godkänt subventionering av darolutamid på denna indikation.

För män med nydiagnostiserad oligometastatisk prostatacancer (1–3 skelettmetastaser utan visceral metastasering) ökar tillägg av *strålbehandling av primärtumören* andelen som lever efter 3 år med 8 procentenheter [\[232, 251, 252\]](#). I en av studierna, STAMPEDE [\[232\]](#), erhöll 18 % av patienterna både kompletterande strålbehandling av primärtumören och docetaxel. Det finns inga motsvarande studier av kombination av apalutamid/darolutamid/enzalutamid med lokal strålbehandling vid begränsad metastasering.

Definitionerna av låg och hög volym av metastaser i de ovan nämnda studierna var arbiträr och avspeglar inte någon biologisk gräns. En sammantagen bedömning av studierna talar dessutom

emot att gränsen är av betydelse för om olika typer av kombinerade systemiska behandlingar har effekt eller inte. 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 aktuella studierna enbart utreddes med skelettskintigrafi och DT och deras metastasutbredning ser helt annorlunda på PSMA-PET-DT.

För patienter med begränsad, icke-symtomgivande skelettmetastasering kan initial behandling med enbart *bikalutamid* övervägas om patienten önskar undvika de biverkningar som kastrationsbehandling ofta ger. Värdet av kompletterande systemisk eller lokal behandling är inte studerat för män som behandlas med bikalutamid istället för med kastrationsbehandling.

12.3 Olika typer av kastrationsbehandling

12.3.1 Kirurgisk kastration

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

12.3.2 Medicinsk kastration med GnRH-analog

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

Den initialt ökande insöndringen av testosteron vid den första injektionen kan ge eller förvärra symtomen ("flare") innan kastrationen nås efter 2 veckor. Behandling med bikalutamid 150 mg dagligen bör därför påbörjas 1 vecka före första injektionen med GnRH-analog (baserat på halveringstiden 3 dygn) och fortsättas under 4 veckor. Valet av dosen 150 mg baseras på att 50 mg ger otillräcklig receptorblockad vid fysiologiska testosteronnivåer [423] och därmed knappast kan blockera de suprafysiologiska nivåerna vid "flare".

Om man efter någon månads behandling med GnRH-analog inte ser den förväntade nedgången i PSA bör plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara $< 0,7$ nmol/l [424, 425], men vad som är en terapeutiskt relevant "kastrationsnivå" är inte klart definierat.

12.3.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist

Degarelix (Firmagon®) finns för närvarande endast som subkutan injektion med 1 månads intervall [426, 427]. 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.

En peroral GnRH-antagonist, relugolix, bedöms nu av EMA för godkännande. Relugolix jämfördes med leuprolid var 3:e månad i en stor fas-3-studie [428]. En större andel av männen som behandlades med relugolix hade kastrationsnivå för testosteron under 48 veckor (97 % jämfört med 89 %), medan en lägre andel hade en kardiovaskulär händelse (2,9 % jämfört med 6,2 %). Testosteronnivåerna minskade snabbare efter insättning och normaliserades snabbare efter utsättning av relugolix. I en annan studie där jämfördes relugolix med degarelix som neoadjuvant behandling inför extern strålbehandling: de gav lika snabb minskning av testosteron, men återhämtningen till normala nivåer var snabbare för relugolix [429]. Om EMA godkänner indikationen kommer TLV att bedöma om relugolix ska subventioneras och om så, på vilka indikationer.

Om man efter någon månads behandling med GnRH-analog eller -antagonist inte ser den förväntade nedgången i PSA bör plasmatestosteron kontrolleras. Plasmatestosteron bör vara < 0,7 nmol/l [424, 425], men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastationsnivå” är inte klart definierat.

Vid byte från GnRH-antagonist till GnRH-agonist behövs inte flareprofylax med antiandrogen. En liten stegring av S-testosteron över kastrationsnivå som uppstår under en kortare tid, men detta har sannolikt ingen klinisk betydelse [430].

12.3.4 Kombinerad androgen blockad

För att blockera även binjurebarksandrogener kan kastrationsbehandling kombineras med bicalutamid. I en metaanalys var femårsöverlevnaden 3 procentenheter bättre vid kastrationsbehandling tillsammans med icke-steroidalt antiandrogen än vid enbart kastrationsbehandling [431]. I en senare, japansk studie gav tillägg av bicalutamid till GnRH-analog ingen fördel för patienter med fjärrmetastaser, men längre överlevnad för patienter utan fjärrmetastaser [432].

12.3.5 Intermittent behandling med GnRH-analog

Intermittent behandling med GnRH-analog har väsentligen likvärdig effekt som kontinuerlig kastrationsbehandling [433]. 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 [433]. Vanligen utgör emellertid denna tidsperiod en mycket liten andel av behandlingen. En nackdel är att behandlingen kräver mer resurser för uppföljning.

12.3.6 Parenteral östrogenbehandling

En pågående randomiserad studie jämför östrogenplåster med GnRH-analog för män med avancerad prostatacancer [434].

Biverkningar: Östrogenplåster har gynnsammare biverkningsprofil och ger bättre livskvalitet än GnRH-analog [435]. Parenteral östrogenbehandling minskar libido, men ger inte osteoporos [436]. Svettningar och värmevallningar är sällsynta [435-437]. Profylaktisk strålbehandling av bröstet bör erbjudas inför behandlingen, för att förebygga tillväxt av bröstet. Parenteral östrogenbehandling ger något ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet och, efter flera års behandling av män med känd kardiovaskulär sjukdom, något ökad kardiovaskulär dödlighet [436-438].



12.3.7 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.

Rehabiliteringsbehovet bör återkommande bedömas med hjälp av samtal och strukturerade instrument (enkäter). "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är ett sådant instrument som rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov ([Regionala cancercentrum/Bedömning av rehabiliteringsbehov](#)), se kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering

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 [439]. 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 [440].

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

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

KAPITEL 13

Kastrationsresistent prostatacancer

13.1 Definition och initial handläggning

Rekommendationer

- Kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) definieras som minst ett av nedanstående tecken till progress hos män med plasmatestosteronvärde $< 1,7$ nmol/l:
 - lokal progress värderad genom palpation eller bilddiagnostik
 - nyttillkomna 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 1,0 och 1,7 nmol/l (⊕⊕).
- Vid progress under kastrationsbehandling ska utredning av tumörutbredning göras med skelettskintigrafi, DT torax-buk och prostatapalpation (om inte radikalt behandlad primärtumör) (⊕⊕).
- Patienter med nyligen konstaterad kastrationsresistent prostatacancer som bedöms tolerera kompletterande behandling utöver kortison och bicalutamid 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 Primär neuroendokrin behandling).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i IPÖ PC.

Faktaruta: 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 1. 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.

Förr eller senare progredierar prostatacancersjukdomen under hormonell behandling. Tiden till progress varierar från någon månad till mer än ett decennium. Vid högt differentierad och begränsad sjukdom är chansen större för en långvarig remission än vid lågt differentierad och vitt metastaserad sjukdom [441-443]. Vanligen stiger PSA-värdet flera månader innan symtom uppkommer, men snabb progress utan ökning av PSA-värdet förekommer. Även i kastrationsresistent skede är cancercellerna under påverkan av såväl androgenberoende som androgenoberoende biologiska mekanismer [444, 445], och åtminstone en del cellkloner växer sannolikt snabbare med tillgång till androgener.

13.2 Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0)

Rekommendationer

- Uppföljning bör ske med blodprover var 3-4:e månad och klinisk utvärdering åtminstone halvårsvis (⊕⊕).
- Vid stigande PSA > 2 µg/l hos patienter med enbart kastrationsbehandling bör dubblingstiden för PSA beräknas. Om kortare än 10 månader bör tillägg av apalutamid, enzalutamid eller darolutamid övervägas (MDK).
- Apalutamid, enzalutamid eller darolutamid bör erbjudas till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) med PSA ≥ 2 µg/l och dubblingstid för PSA < 10 mån (⊕⊕⊕). Behandlingen bör avbrytas om fjärrmetastaser påvisas (⊕⊕). Inför behandlingsstart bör DT buk och skelettskintigrafi utföras.
- Vid stigande PSA över 10 µg/l bör DT torax-buk och skelettskintigrafi utföras och prostata palperas (om primärtumören inte är radikalt behandlad). Om inga metastaser påvisas bör ny bildiagnostik planeras efter 3-6 månader, beroende på hur snabbt PSA-värdet stiger (⊕⊕).
- Vid symtom som skulle kunna bero på progress av prostatacancer bör DT torax-buk och skelettskintigrafi ombesörjas snarast möjligt (⊕⊕⊕). Om primärtumören inte är radikalt behandlad bör prostata palperas vid symtom från bäckenet (⊕⊕).
- Tillägg av bicalutamid 150 mg dagligen bör prövas om patienten inte kan få någon annan tilläggsbehandling (⊕⊕). Vid progress bör bicalutamid sättas ut (⊕⊕⊕).
- Vid lokal progress av primärtumören bör lokal strålbehandling övervägas för patienter som tidigare inte erhållit strålbehandling (⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i IPÖ PC.

Faktaruta: 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 1. 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.

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) [446]. Det kliniska värdet av känsligare bilddiagnostik, som MRT helkropp och PET-DT, är ännu oklart. Studier av naturalförloppet har visat att dubblingstiden för PSA och PSA-värdet är de markörer som bäst förutser tid till första påvisbara metastas [447-449].

Tre nya perorala antiandrogener har visats förlänga tiden till fjärrmetastaser och död för män i gott allmäntillstånd (ECOG 0-1) med CRPC M0, PSA ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ och dubblingstid för PSA < 10 mån: *apalutamid* [450] *enzalutamid* [451] och *darolutamid* [452]. I studierna med apalutamid (SPARTAN) och darolutamid (ARAMIS) tilläts regionala lymfkörtelmetastaser upp till 2 cm, medan studien med enzalutamid (PROSPER) endast omfattade patienter utan påvisbara metastaser. I studien med apalutamid hade tre fjärdedelar av patienterna tidigare genomgått kurativt syftande behandling; för de två andra studierna har denna andel inte redovisats. I samtliga studier avbröts behandlingen med studieläkemedlet om fjärrmetastaser påvisades. Medianöverlevnaden för män som fick aktiv substans och placebo var i studien med enzalutamid 67 och 56 månader [451] och i studien med apalutamid 74 och 60 mån [453]. I studien med darolutamid har ännu inte medianöverlevnaden rapporterats, men efter 3 år var 83 % av patienterna i som fått darolutamid och 77 % av patienterna som fått placebo vid liv [454]. En meta-analys talar inte för några betydande skillnader i effekt mellan dessa tre läkemedel, men behandling med darolutamid var förenad med lägre risk för allvarliga biverkningar (grad 3-5 på en femgradig skala) [455]. TLV beslutade 2021 att subventionera behandling med antingen apalutamid, enzalutamid eller darolutamid för män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom (definierat som PSA ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ med dubblingstid < 10 mån).

Små observationsstudier talar för att *strålbehandling av primärtumören* vid CRPC M0 minskar risken för lokala symtom och möjligen ökar tid till metastasering ($\oplus\oplus$) [456-458]. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att medge rekommendationer om stråldos eller fraktioneringsmönster.

Tillägg av *bikalutamid* till kastrationsbehandlingen (sekundär kombinerad androgen blockad) mer än halverar PSA-värdet hos omkring hälften av patienterna med CRPC M0 [459, 460]. Effekten varar oftast några få månader, men den kan vara mer än ett år. Även om det saknas evidens för att metastasering fördröjs och överlevnaden förlängs, bör tillägg av bikalutamid provas när behandling med darolutamid eller apalutamid inte är indicerad, t ex vid dubblingstid för PSA över 10 månader eller betydligt nedsatt allmäntillstånd. Vid progress under kombinerad androgen blockad bör bikalutamid sättas ut, eftersom mutationer i androgenreceptorgen 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 [461].

13.3 Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC)

Rekommendationer

- Behandling av nyligen konstaterad kastrationsresistent metastaserad prostatacancer (mCRPC) bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter som bedöms kunna bli aktuella för sjukdomsspecifik behandling med någon av de nya hormonellt verkande behandlingarna cytostatika eller radionuklider bör bedömas och om möjligt handläggas av onkolog.
- Män med mCRPC i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) bör erbjudas första linjens behandling med antingen docetaxel, enzalutamid eller abirateron med prednisolon (⊕⊕⊕⊕). Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) bör erbjudas sådan behandling om nedsättningen bedöms bero på prostatacancern (⊕⊕). Val av behandling beror bland annat på om någon av dessa behandlingar har givits i ett tidigare skede.
- Andra och tredje linjens behandling beror bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat: Docetaxel, abirateron, enzalutamid, kabazitaxel (endast om docetaxel tidigare givits) och radium-223 (i andra linjen enbart om cytostatika inte har kunnat eller inte kan användas, se även andra restriktioner i avsnittet om radium-223, se avsnitt 13.3.6.1) (⊕⊕⊕⊕).
- Behandling med abirateron med prednisolon efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt [445, 462] (⊕⊕).
- PARP-hämmaren olaparib har godkänts av TLV för subventionering som behandling mot metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos patienter med mutation i BRCA1 eller BRCA2 (konstitutionell = "germline" eller i tumören = "somatisk") som har sjukdomsprogress efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. BRCA1/2-mutation bör vara påvisad med en validerad testmetod vid ett kvalificerat laboratorium (se [6.5 Onkogenetisk utredning och genetisk testning](#)).
- Patientens symtom och blodprov bör följas åtminstone var 3:e månad (se Nationella Regimbiblioteket för detaljer). Efter nyligen insatt systemisk behandling och vid symptomgivande progress bör patienten även följas månadsvis av kontaktsjuksköterska.
- Vid symtom som skulle kunna bero på progress av prostatacancern bör DT torax-buk och skelettskintigrafi ombesörjas snarast möjligt (⊕⊕⊕). Om primärtumören inte är radikalt behandlad bör prostata palperas vid symtom från bäckenet (⊕⊕).
- Vid stigande PSA i frånvaro av klinisk progress bör DT torax-buk och skelettskintigrafi utföras var 3-4:e månad (⊕⊕).
- Sjukdomsförloppet bör registreras i IPÖ PC.
- Aktuell studie: ProBio, en randomiserad studie av biomarkörstyrd behandling för mCRPC. Se [Cancerstudier i Sverige](#)

Faktaruta: 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 1. 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.

Det finns flera effektiva behandlingar för män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC = "metastatic castration resistant 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 [445, 462]. Det är viktigt att upptäcka behandlingsresistens tidigt, så att patienten snabbt kan erbjudas byte av behandling.

Kunskaperna om i vilken sekvens dessa behandlingar bör ges är bristfällig [462-464]. Flera prospektiva studier pågår. De retrospektiva studier som publicerats är för små för att säkra slutsatser ska kunna dras [443]. Det är därför svårt att rekommendera vilken av behandlingarna som ska användas först, inte minst för den växande grupp av patienter som fått systemisk tilläggsbehandling i samband med start av kastrationsbehandling.

Majoriteten av patienterna i de randomiserade behandlingsstudierna var yngre än 75 år och hade gott allmäntillstånd (ECOG 0–1). 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 $\geq$ 3), så dessa patienter bör inte behandlas med de nya läkemedlen [465-469].

13.3.1 Neuroendokrin differentiering

Primär neuroendokrin prostatacancer är mycket sällsynt, men partiellt neuroendokrin dedifferentiering förekommer tämligen ofta efter långvarig systemisk behandling med olika läkemedel [164, 470, 471]. Utredning för neuroendokrin differentiering bör övervägas vid klinisk progress av systemiskt behandlad prostatacancer trots låga eller stabila PSA-värden, särskilt vid Gleasonsumma 9–10 och utbredda mjukdel- eller lymfkörtelmetastaser [164, 470, 471]. Höga nivåer av kromogranin A och neuronspecifikt enolas i serum talar för neuroendokrint differentierad cancer. Dessa markörer kan användas för att följa behandlingseffekten.

Cytostatikabehandling med platinapreparat (karboplatin/cisplatin) och alkaloid (etoposid) bör övervägas[[164](#), [470](#), [471](#)].

13.3.2 Uppföljning och utvärdering av behandling

Utvärdering av behandlingseffekt av bromsande behandlingar bör baseras på systematisk uppföljning av symtom, laboratorievärden och bilddiagnostik. NPCR har i samverkan med RCC i samverkan utvecklat ett uppföljningsverktyg för män med prostatacancer: Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC). 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: electronic patient reported outcome measures), så att de automatiskt överförs i den visuella översikten i IPÖ PC. IPÖ PC kan användas för utvärdering och kvalitetssäkring av behandlingen – lokalt, regionalt och nationellt.

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

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

PSA och andra biomarkörer ger kompletterande information, men deras utveckling bör vanligen inte ensamma avgöra om behandlingen ska fortsätta eller avbrytas. Notera särskilt att PSA initialt kan stiga på grund av cellsönderfall vid god effekt av cytostatika ("flare"). PSA-stegring under de första 12 veckorna utan kliniska symtom bör därför inte leda till att behandlingen avbryts [[472](#), [473](#)]. 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 [[474](#)]. Ökad initial aktivitet ("bone flare") på skelettskintigrafi och ökad skleros på DT kan bero på en läkningsprocess.

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

13.3.4 Hormonellt verkande behandlingar

13.3.4.1 Abirateron med prednisolon

Abirateron blockerar enzymet 17α -hydroxylas och därmed all syntes av testosteron. Abirateron ges tillsammans med prednisolon 5-10 mg dagligen, beroende på indikation.

Indikationer, dosering, biverkningar och uppföljning: se FASS och Nationella [regimbiblioteket](#).

Kommentar om 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.

13.3.4.2 Enzalutamid, apalutamid och darolutamid

Enzalutamid, apalutamid och darolutamid är androgenreceptorblockerare med betydligt kraftigare effekt än bicalutamid.

Indikationer, dosering, biverkningar och uppföljning: se FASS och Nationella [regimbiblioteket](#).

13.3.5 Cytostatika

13.3.5.1 Docetaxel

Docetaxel är ett cytostatikum som verkar genom bindning till tubulin i cellerna, stabiliserar mikrotubuli och därmed hämmar celledelning. Docetaxel ges ofta i kombination med prednisolon,

Indikationer, dosering, biverkningar och uppföljning: se FASS och Nationella [regimbiblioteket](#).

13.3.5.2 Kabazitaxel

Kabazitaxel är ett med docetaxel närbesläktat cytostatikum.

Indikationer, dosering, biverkningar och uppföljning: se FASS och Nationella [regimbiblioteket](#).

13.3.5.3 Övrig cytostatikabehandling

Det finns ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Exempel är KEES [475] (kombination av ketokonazol, etoposid, estramustin, sendoxan och prednisolon givet peroralt) och sendoxan [476] 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 [470].



13.3.6 Radionuklidbehandling

13.3.6.1 Radium-223

Radium-223 är en isotop som i skelettet tas om hand på samma sätt som kalcium. Radium-223 binder selektivt till mineral i benvävnad, där den avger strålning (alfa-partiklar) med kort räckvidd. Radium-223, givet som 6 injektioner med 4 veckors mellanrum, förlänger medianöverlevnaden för män med mCRPC med knappt 4 månader och tiden till symtomgivande skelettrelaterade händelser med 6 månader, jämfört med placebo [477]. Ingen statistiskt signifikant effekt påvisades för patienter med färre än 6 metastaser eller med normala alkaliska fosfataser (s-ALP) [477]. Kombination av radium-223 med abirateron och prednisolon ger påtagligt ökad risk för frakturer [478]. 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:

- 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 visceral metastaser föreligger. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) kan behandlas om nedsättningen bedöms bero på prostatacancer.
- 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 visceral 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 kalciumtabletter.

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 (se FASS och Nationella [Regimbiblioteket](#)) 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 [477]. Hela behandlingen om 6 månadsvisa injektioner bör genomföras om inte allmäntillståndet eller benmärgsfunktionen försämras allt för mycket.

13.3.6.2 Lutetium-177-PSMA-617

Lutetium-177 är en isotop som är kopplad till PSMA-617 (prostata-specifikt membranantigen), ett protein som uttrycks i de flesta prostatacancerceller men inte i benign prostatavävnad. PSMA uttrycks även bland annat i spottkörtlar. Lutetium-177 avger betapartikelstrålning selektivt till PSMA-positiva celler och deras närmaste omgivning. I en stor randomiserad studie (VISION) gavs behandling med ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 som intravenös injektion med 7,4 Gbq var sjätte vecka 4-6 gånger till män med metastaserad kastrationsrefraktär prostatacancer som tidigare fått både andra generationens hormonbehandling och docetaxel eller kabacitaxel. Männen som fått ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 levde i genomsnitt 4 månader längre än jämförelsegruppen som enbart fått symptomlindrande behandling. Tiden till klinisk progress var i genomsnitt 5,3 månader längre. De vanligaste biverkningarna var muntorrhet, trötthet och illamående. När detta vårdprogram skrevs var ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ännu inte godkänt av EMA.

13.3.7 PARP-hämmare

Hämmare av enzymet poly-(adenosinfosfat-ribos)-polymeras (PARP) försämrar reparationen av DNA-enkelsträngsbrott. Tumörer med DNA-reparationsdefekter är särskilt känsliga, framför allt de BRCA1/2-mutationer. PARP-hämmare är sedan tidigare godkända för behandling av ovarial- och bröstcancer med påvisad BRCA-mutation.

Flera PARP-hämmare har studerats vid mCRPC. Behandling med olaparib i tredje linjen efter progress på enzalutamid/abirateron jämfördes med byte till annat hormonellt läkemedel i en randomiserad fas III studie (PROfound) [479]. Effekten studerades i två olika patientgrupper. För män med mutation i BRCA1/2 eller ATM ökade olaparib överlevnaden till 19,1 månader, jämfört med 14,7 månader för kontrollgruppen. Premärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad. Två tredjedelar av patienterna i kontrollgruppen fick behandling med olaparib efter att progress konstaterats, vilket kan ha minskat skillnaden i total överlevnad. I den andra gruppen ingick män med mutation i andra DNA-reparationsgener; där gav olaparib ingen signifikant förlängd överlevnad. Rucaparib och talazoparib har visat lovande resultat i fas II studier [480, 481]; studier i fas III pågår (TRITON-3 och TALAPRO-2).

Olaparib (Lynparza) godkändes av EMA i november 2020 för behandling av män med prostatacancer och TLV godkände i maj 2022 Lynparza för subventionering enligt nedan.

Indikation: Monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA 1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter nya hormonella läkemedel och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Utredning: BRCA1/2-mutation bör vara påvisad med en validerad testmetod vid ett kvalificerat laboratorium ([6.5 Onkogenetisk utredning och genetisk testning](#)).

Dosering: Olaparib 150 mg tablett, 2 tabletter 2 gånger dagligen.

Biverkningar: Illamående, trötthet, diarré, benmärgspåverkan (anemi, leukopeni samt trombocytopeni), kräkningar, smakupåverkan.

Uppföljning: Enligt det nationella regimbiblioteket ([regimbiblioteket Ovarialcancer](#)). Utvärdering av biverkningar månadsvis och av effekt var tredje månad.



13.3.8 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) [482]. Dexametason är sannolikt mer effektivt än prednisolon [483, 484]. 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 [485].

13.3.9 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 [486]. 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. Många nya målriktade terapier med olika verkningsmekanism (hormonbehandlingar, immunterapier, PARP-hämmare, m.m.) och sekvens- och kombinationsstudier med redan godkända preparat utvärderas.

Immunterapi är testad i ett flertal studier vid kastrationsresistent metastaserad prostatacancer, men utan påvisad effekt [487-489]. Immunoterapi kan vara effektiv för de fåtal patienter vars sjukdom har påvisad instabilitet i DNA (mikrosatellitinstabilitet) eller mutationer i DNA-reparationsgener [490].

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/.

13.3.9.1 Bipolär androgen terapi (BAT)

Studierna med intermittent androgen blockad som inleddes i början av 1990-talet baserades på observationen att androgener bidrar till differentiering och normal reglering av celledelning hos både normala och malignt transformerade prostataceller. I en androgenfri miljö utvecklar prostatacancerceller alternativa vägar för celledelning, t ex amplifiering av androgenreceptorgenen. Senare forskning talar för att en snabb ökning av plasmatestosteron kan revertera kastrationsresistenta prostatacancerceller till androgenkänslighet, så kallad bipolär androgen terapi (BAT). I studierna har BAT inneburit fortsatt kastrationsbehandling med tillägg av en intramuskulär injektion med testosteroncyptionat (inte registrerat i Sverige) var 28:e dag. Injektionen ger en snabb ökning till suprafysiologisk testosteronnivå (> 50 nmol/l) inom två dygn, följt av en långsam minskning till omkring 3 nmol/l [491].

I en randomiserad fas-2-studie jämfördes BAT med enzalutamid hos 200 symptomfria män med mCRPC [492]; progressionsfri och total överlevnad var ungefär desamma för båda behandlingarna, med en liten, statistiskt icke signifikant fördel för BAT. En systematisk översikt har sammanställt effekten av BAT hos symptomfria män med mCRPC i progress efter andra linjens behandling med abirateron/prednisolon eller enzalutamid [493]. Den visade att 32 % av

männen fick objektiv respons (95 % KI 0,21 – 0,44%) och 26 % mer än halverade sitt PSA-värde (95 % KI 0,20 – 0,32%).

Vårdprogramsgruppen bedömer att det finns ett gott vetenskapligt underlag för att BAT har en kliniskt relevant effekt för män med mCRPC ($\oplus\oplus\oplus$), men konstaterar att BAT inte har jämförts med behandlingar som med hög evidens fördröjer till symtomatisk progress och död. BAT kan därför inte rekommenderas för patienter som skulle kunna få en sådan behandling. I praktiken är det dessutom svårt att erbjuda BAT i Sverige, eftersom testosteroncyptionat inte är registrerat här. Om preparatet skulle bli tillgängligt är det rimligt att erbjuda BAT till symtomfria män med CRPC som inte kan erbjudas någon behandling med hög evidens kan förlänga överlevnaden för denna patientgrupp.

13.3.10 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.

Rehabiliteringsbehovet bör bedömas fortlöpande med hjälp av samtal och strukturerade instrument (enkäter). "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är ett sådant instrument som rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov ([Regionala cancercentrum/Bedömning av rehabiliteringsbehov](#)), se kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering.

Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att i god tid ta kontakt med primärvård, palliativ enhet, urologisk eller onkologisk klinik eller hemsjukvård. Kontaktsjuksköterskan bör vid behov förmedla kontakt med kurator, dietist eller annan specialkompetens.

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

Illamående bör bedömas på ett strukturerat sätt i samband med cytostatikabehandling. Se även [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

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

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Handläggningen bör ske enligt [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).
- När behandlingen inte längre är kurativ bör patienten ha ett brytpunktssamtal där det tydligt framgår att syftet inte längre är att bota utan att fördröja sjukdomsförloppet.
- Vid lokal progress under hormonell behandling i frånvaro av fjärrmetastaser bör strålbehandling mot primärtumören övervägas tidigt (⊕).
- Vid symtom såsom smärta eller blödning samt vid hotande obstruktion av urinvägar eller rektum bör extern strålbehandling mot primärtumören övervägas (⊕⊕).
- Vid ökande ryggsmärtor bör MRT av kotpelaren övervägas, så att en eventuell epidural tumörväxt kan upptäckas och strålbehandling inledas redan innan ryggmärgen komprimeras (klinisk praxis).
- Vid skelettsmärta som kan vara orsakad av metastaser bör extern strålbehandling och isotopbehandling övervägas (⊕⊕⊕).
- Vid påvisad risk för en patologisk fraktur hos uppegående patienter bör en ortoped kontaktas för eventuella förebyggande kirurgiska åtgärder (klinisk praxis).
- Vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression bör kortison ges omedelbart i hög dos (⊕⊕⊕). Utredning och behandling bör genomföras akut.
- Det bör finnas tydliga och väl kända regionala rutiner för hur ryggmärgskompression ska handläggas (klinisk praxis).
- Postoperativ extern strålbehandling bör ges omkring en månad efter kirurgi för patologiska frakturer och ryggmärgskompression (⊕⊕).
- 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.
- 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 (⊕⊕⊕).

14.1 Palliativ strålbehandling mot primärtumören

Strålbehandling mot primärtumören bör övervägas tidigt vid lokal progress under hormonell behandling hos patienter utan fjärrmetastaser och som inte tidigare fått strålbehandling mot bäckenet [166, 494] (⊕⊕). Syftet är att genom lokal kontroll förebygga senare smärtor och obstruktion av övre och nedre urinvägarna samt rektum. Vid manifesta symtom eller obstruktion bör strålbehandling alltid övervägas för patienter i tämligen gott allmäntillstånd och med mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid (klinisk praxis).

Om det finns ett betydande infravesikalt avflödeshinder bör detta åtgärdas med transuretral resektion av prostata (TURP) före strålbehandlingen (⊕). Obehandlat avflödeshinder och urinläckage är relativa kontraindikationer för lokal strålbehandling.

Strålbehandlingen ges med absorberad dos på till exempel 45 Gy/15 fraktioner. Om indikationen är besvärande hematuri (hemostyptisk strålbehandling) ges ofta 21 Gy/3 fraktioner med en fraktion varannan dag, eller 25 Gy/5 fraktioner med en behandling per dag.

14.2 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 [495]. Vanligen ges 8 Gy i en fraktion [495]. Ytterligare strålbehandling mot samma område ger smärtlindring hos drygt hälften av patienterna [496]. Om den första strålbehandlingen gav god smärtlindring får en ännu större andel god smärtlindring av en upprepade 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 ([13.3.6 Radionuklidbehandling](#)).

14.3 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 [497]. 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 sätts om sådan urin påvisas.

En ryggkirurg bör kontaktas omedelbart vid påvisad ryggmärgskompression. Om möjligt bör kirurgisk dekompression och stabilisering genomföras [498]. Om det inte bedöms vara lämpligt med kirurgi bör en onkolog kontaktas för att ta ställning till extern strålbehandling. Efter en lyckad kirurgisk intervention bör man ge postoperativ strålbehandling.

14.4 Obstruktion av nedre urinvägar

Lokal progress ger inte sällan ett infravesikalt avflödeshinder. Då är ofta en ”palliativ” transuretral resektion av prostata (TURP) effektiv. Om prostatatumören är mycket stor eller om obstruktionen recidiverar kan palliativ strålbehandling vara lämpligt efter TURP (se avsnitt 14.1

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

14.5 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 ($\oplus\oplus$) [499]. 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 enskilda 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 symptomgivande uremi (klinisk praxis). Vid bilateral uretärobstruktion räcker det vanligen att avlasta den bästa njuren.

14.6 Behandling med kortison

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 [482]. Andra studier tyder på att dexametason 0,5 mg dagligen är mer effektivt [483, 484]. 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.

KAPITEL 15

Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling

Rekommendationer

- Rehabiliteringsbehovet bör bedömas fortlöpande med hjälp av samtal och strukturerade instrument (enkäter).
- Rehabiliteringsåtgärderna bör ingå i Min vårdplan. Denna bör uppdateras och hållas aktuell samt medfölja vid aktiva överlämningar och skriftliga remisser.
- Rehabilitering av urinläckage, avföringsinkontinens och sexuell hälsa bör genomföras enligt strukturerade program.

15.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Se även avsnitt 2.4 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 NPCR.

15.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör skrivas i samråd med och vara skriven för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Digitalisering av Min vårdplan (eMVP) har genomförts och vårdplanen finns 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-varldplan/](https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/).



15.3 Aktiva överlämningar

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

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt muntligt eller skriftligt med nästa instans. Muntlig information bör alltid kompletteras med skriftlig. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering bör följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör via Min vårdplan eller på annat sätt få denna information samtidigt som nästa vårdgivare.

15.4 Fortlöpande 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. Nedan beskrivs diagnosspecifik rehabilitering för personer med prostatacancer. För rekommendationer om icke diagnosspecifik rehabilitering se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering bör erbjudas under hela processen från misstanke om cancersjukdom under utredning och behandling samt efter avslutad behandling. Den bör vara en del av patientens skriftliga vårdplan (Min vårdplan). Rehabiliteringsbehovet bör bedömas fortlöpande med hjälp av samtal och strukturerade instrument (enkäter). "Hälsoskattning för cancerrehabilitering" är ett sådant instrument som rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov ([Regionala cancercentrum/Bedömning av rehabiliteringsbehov](#)). Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till.

Läs mer om [bedömning av rehabiliteringsbehov](#) på RCC:s webbplats.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

15.5 Sexualitet

15.5.1 Sexuell rehabilitering

Behandling av prostatacancer kan påverka den sexuella hälsan på olika sätt, både det sexuella välbefinnandet och den sexuella funktionen, vilket i sin tur kan påverka livskvaliteten och relationen till en eventuell partner [500-503]. Att förbereda den sexuella rehabiliteringen redan innan behandlingen påbörjas (prehabilitera) ger förbättrad terapeutisk allians och ökad följsamhet till senare behandling för att förbättra den sexuella funktionen [504]. Partnern har stor betydelse och bör därför involveras tidigt i rehabiliteringen [505]. Inför behandling bör därför patienten och hans eventuella partner få muntlig och skriftlig information om de olika behandlingarnas påverkan på sexuell funktion och om hur den sexuella rehabiliteringen kan planeras och genomföras (se [bilaga 9 Patientinformation: Prostatacancer och sexualitet](#)).

Sexuell rehabilitering innebär samordnade och multidisciplinära åtgärder för att främja patientens möjlighet att återvinna bästa möjliga sexuell funktion och sexuella välbefinnande [502, 503]. Den bör utgå från patientens behov och vara tydligt målinriktad. Det är viktigt att patienten får medverka vid planering av 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 [506]. Variationen är stor för människors sexuella praktiker. Sjukvårdspersonal bör vara medveten om att många har svårt att diskutera vissa av sina praktiker. Att ställa öppna frågor och att ge gott om tid för svaret kan hjälpa.

15.5.2 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 i externa team för cancerrehabilitering, men det kan vara en fördel att en sexualrådgivare eller sexolog är 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 [507].

15.5.3 Sexuell lust

Den sexuella lusten sitter i hjärnan och är hormonberoende. Den kan påverkas av livssituationen (t ex oro, stress) och av vissa mediciner [508]. Lusten påverkas inte direkt av att prostatakörteln opereras bort eller bestrålas, men behandlingen kan påverka lusten indirekt. Kastrationsbehandling ger däremot vanligen en kraftig minskning av den sexuella lusten (se nedan).

15.5.4 Orgasm, ejakulation och urinläckage vid sex

Sjukvårdspersonal bör i samtal vara tydliga med vad de menar med begreppen orgasm och utlösning (ejakulation), eftersom många lekmän inte förstår skillnaden [509].

Efter operation försvinner ejakulationen medan förmågan till orgasm finns kvar. En del upplever orgasmen som oförändrad, medan andra upplever den som svagare, kortare eller intensivare.

[502, 503, 510, 511]. Orgasmen kan även vara smärtsam (dysorgasmi) under en övergående period. Omkring en fjärdedel får ett mindre urinläckage i samband med sex. Läckage kan förekomma vid upphetsning [512], penetration eller orgasm (klimakturi) [509]. En del män och deras partner upplever detta som besvärande [513]. Klimakturi brukar försvinna eller minska och orgasmupplevelsen förbättras under det första året. Läckaget brukar vara mindre än 5 ml [514]. Om läckaget är besvärande kan kondom användas. Användning av penisring kan minska klimakturin genom komprimering av uretra. Vid mycket besvärande klimakturi kan kirurgisk åtgärd vara aktuellt [515, 516].

Även efter strålbehandling kan orgasmen förändras och upplevas som smärtsam. Mängden ejakulat minskar ofta och blodtillblandning i ejakulatet förekommer [517]. Klimakturi är ovanligt [518]. Strålning kan leda till ischemi och fibros av anus och rektum, vilket kan orsaka smärta och irritation vid anal penetration (anodysparauni) [519].

15.5.5 Penisförändring

Efter operation upplever många patienter en penisförkortning. Denna upplevelse förknippas ofta med minskad självkänsla [520]. Vid mätning av sträckt penis under MRT-undersökning sågs maximal förkortning, cirka 2 cm, 10 dagar efter operationen, varefter längden successivt ökade. Efter 12 månader har längden vanligen återgått till den ursprungliga. [521]. Penis förkortas sällan hos patienter som fortsätter att ha en god erektion direkt efter operationen [520]. Det finns måttlig evidens för att regelbundet bruk av vakuumpump kan motverka penisförkortningen [522].

15.5.6 Erektile dysfunktion

Patienten bör före behandlingen få information om hur den kan förväntas påverka den sexuella funktionen. Före radikal prostatektomi bör operatören i samråd med patienten besluta om graden av nervsparande och ge en realistisk uppskattning av sannolikheten för återhämtning av spontan erektion och erektion med stöd av tablettbehandling.

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 [501]. Om erektionsförmågan före strålbehandlingen var god och mannen har normal testosteronnivå, brukar PDE5-hämmare fungera bra [523-525].

PDE5-hämmare kan tas vid behov eller (enbart tadalafil) med daglig dosering. Daglig dosering av tadalafil efter nervsparande radikal prostatektomi ger något bättre läkemedelsstimulerad erektion än dosering vid behov så länge behandlingen pågår, men regelbunden behandling förbättrar inte återhämtning av den spontana erektionsförmågan [502, 503].

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. Det kan vara lämpligt att börja med den högsta dosen. Om den fungerar väl kan tabletterna därefter delas under utprovning fram till lägsta verksamma dos. Detta blir dessutom billigare för patienten.

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 *intrakavernösa injektioner* (aviptadil/fentolamin eller alprostadil) eller *intrauretral behandling* med alprostadil i form av stift eller 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 [526]. [Patientinformation om bäckenbottenträning](#) finns RCC:s webbplats.

Förutom farmakologisk behandling kan *vakuumpump* användas för att få erektion [497, 498, 527]. När svällkropparna har fyllts 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 [522]. Ett externt stöd för en mjuk eller delvis mjuk penis (Elator) kan användas vid penetration och onani, eventuellt tillsammans med farmakologisk behandling [528]. Sjukvården tillhandahåller varken pump eller penisring, utan patienten hänvisas till apotek, e-handel eller butiker som säljer sexhjälpmedel.

I vissa fall fungerar ingen av de ovanstående behandlingarna. Om patienten är mycket angelägen om att återfå erektionsförmågan kan det då vara aktuellt att implantera en *erektionsprotes*.

15.5.7 Kastrationsbehandling och sexualitet

Kastrationsbehandling minskar oftast sexuell lust och funktion kraftigt. Ofta försvinner både lust och erektionsförmåga helt, vilket försvårar sexuell rehabilitering [524, 529]. Omkring en femtedel av männen har en viss bevarad lust och fortsatt sexuell aktivitet [530]. 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 [531]. Hos män med kvarvarande nedsättning av den sexuella lusten mer än 3 månader efter avslutad hormonbehandling bör plasmatestosteron kontrolleras, se avsnitt 15.6 Substitution med testosteron.

15.5.8 Infertilitet

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

15.6 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 [532]. 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) [532-535]. 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 canceren 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 substitutionen under utredningen som bör ske på samma sätt som för män med normalt testosteron.
- Män med testosteronsubstitution som diagnostiseras med prostatacancer kan fortsätta med substitutionen under behandling, om inte kastrationsbehandling är indicerad.
- Om hypogonadism diagnostiseras i väntan på fördröjd kurativ behandling kan man efter diskussion med patienten överväga att påbörja substitution och därefter följa PSA tätt. Substitution kan insättas direkt efter den kurativa behandlingen, om inte adjuvant kastrationsbehandling planeras.
- Män med testosteronsubstitution som får stigande PSA efter kurativt syftande behandling bör få sitt p-testosteron kontrollerat. Om de bedöms som normogonadala kan de fortsätta med substitutionen ända fram till en eventuell kastrationsbehandling.
- Indikationen för testosteronsubstitution bör i tveksamma fall (p-testosteron > 8 nmol/l före substitution) omvärderas kontinuerligt.

15.7 Urinläckage efter radikal prostatektomi

De allra flesta patienter har ansträngningsläckage efter en radikal prostatektomi. Läckaget minskar gradvis under upp till 1 år efter operationen och hos de flesta upphör det helt. Efter 1 år är chansen liten för ytterligare förbättring, under förutsättning att bäckenbottenträningen har utförts korrekt. Risken för bestående läckage ökar exponentiellt med åldern [235, 536]. Andra faktorer av betydelse är samsjuklighet, övervikt, prostatans storlek och blåsfunktionen före kirurgi [537, 538].

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

15.7.1 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 [539]. 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 ändtarmen 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 [540]. Både elektrisk stimulering och PTNS utförs av en uroterapeut.

Behandlingarna bör utvärderas med miktionslista och 24-timmars läckagevägningstest.

15.7.2 Farmakologisk behandling

Patienter med trängningsinkontinens bör få prova antikolinergika [541, 542]. Detta problem är vanligare hos dem som har haft ett betydande avflödes hinder före prostatektomin. Om antikolinergika inte haft tillräckligt bra effekt eller orsakat intolerabla biverkningar kan beta-3-adrenoreceptoragonist (mirabegron) provas. Duloxetin kan provas vid besvärande ansträngningsläckage [543]. Långt ifrån alla har ett gynnsamt förhållande mellan effekt och bieffekter av duloxetin. Uppföljning för utvärdering av effekt och bieffekter bör därför ske efter omkring en månads behandling med duloxetin. Duloxetin bör endast användas under den tid som läckaget avtar; patienter med bestående läckage bör i första hand erbjudas kirurgisk behandling.

15.7.3 Implantatkirurgi

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 [544]. 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 uroterapeutisk behandling. Det är därför viktigt att se till att patienter med stort urinläckage tidigt

påbörjar uroterapeutisk behandling och får information om möjligheten till implantatkirurgi. Inför kontakt med implantatkirurg bör patienten

- Utföra läckagevägningstest under minst 2 dygn med olika grader av fysisk aktivitet
- Fylla i urinmättningslista under dessa dygn
- Fylla i symptom- och livskvalitetsformulär för urininkontinens (ICIQ-UI-SF)
- Genomföra urinflödesmätning och mätning av residualurin
- Genomgå ureterocystoskopi för att utesluta t ex samtidig striktur

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 [545]. Det finns ett kvalitetsregister för artificiell sfinkter och slyngplastik.

15.8 Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling

Slemhinnorna i urinblåsa, urinrör och ändtarm är relativt strålkänsliga. Som en akut reaktion på strålning uppstår ofta en övergående inflammatorisk process som ger täta trängningar, minskad fyllnadskapacitet och lokal irritation. Under många år efter behandlingen kan strålningen ge fibros, kronisk inflammation (strålcystit, stråluretrit, strålproktit) och ischemi med utveckling av patologiska ytliga kärl (telangiektasier) eller strålnekros med fistelbildning. Fibros gör blåsväggen och ändtarmsväggen mindre eftergivliga, vilket leder till minskad kapacitet och trängningar redan vid en liten blås- och ändtarmsfyllnad. Även kronisk inflammation kan ge trängningsbesvär. Telangiektasier kan ge mikro- och makroskopisk hematuri samt blödning från ändtarmen.

Biverkningarna delas in i

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

15.8.1 Urinvägsbesvär

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

För handläggning av strikturer och fistlar, se separata avsnitt nedan.

15.8.1.1 Behandling av trängningar och trängningsinkontinens

Trängningar och trängningsinkontinens kan lindras genom aktiv rehabilitering med bäckenbottenträning och ”blåsträning” (⊕⊕⊕) [546]. 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 övervägas (⊕⊕⊕) [547-549]. Injektioner av botulinumtoxin i urinblåsan vid strålcystit är otillräckligt utvärderat. För enstaka patienter med svåra symtom kan urinavledning vara aktuell.

15.8.1.2 Behandling av blödning från urinvägarna

Hematuri ska utredas med cystoskopi. Vid ytliga lättblödande blodkärl i blåsan kan lokal koagulering med diatermi eller laser ibland vara indicerad, men risken för att nekros orsakar en fistel måste beaktas. Lokala instillationer med olika medel har begränsad evidens (⊕). Hyperbar syrgasbehandling kan ha gynnsam effekt (⊕⊕) [[548-551](#)]

15.8.1.3 Hyperbar syrgasbehandling (HBO)

Tryckkammare för behandling med hyperbar syrgas (HBO) finns i på Karolinska universitetssjukhuset Solna, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra i Göteborg och Blekingesjukhuset i Karlskrona. HBO kan vara av värde vid svår strålcystit och strålproktit, framför allt vid svårbehandlad blödning [[547-549](#)]. För dessa indikationer ges oftast 30-40 behandlingar under vardagar. Var god se [Bilaga 14 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall](#).

15.8.2 Tarmbesvär

Strålbehandling av primärtumören och lokala återfall av prostatacancer omfattar en del av den främre ändtarmsväggen för att radikalitet ska kunna uppnås. Detta leder till tarmbiverkningar hos en del patienter. Det saknas evidens för att de mycket olika förebyggande kostråd som ges i Sverige [[552](#)] kan minska tarmbesvären.

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

Lös avföring och trängningar till avföring är inte helt ovanligt under slutet av strålbehandlingen (akut strålproktit), men brukar i regel klinga av under de närmaste veckorna eller månaderna efter avslutad behandling. I vissa fall uppkommer ofrivillig avföring (fekal inkontinens) som en följd av dessa besvär. Aktiv rehabilitering enligt ett strukturerat behandlingsprogram kan lindra tarmbesvären efter strålbehandling (⊕⊕⊕)[[553](#)].

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

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

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

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

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



Vid kolikartade buksmärtor kan spasmolytika prövas, i första hand Papaverin, 2–3 tabletter tillfälligt. I andra hand ges Egazil 0,2 mg, 2–3 tabletter per tillfälle. Vid kraftiga smärtor kan man ge Spasmofen stolpiller, $\frac{1}{2}$ –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 [554].

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

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

15.8.2.2 Rektal blödning

Strålreaktion med telangiektasier och stelhet i tarmväggen kan ge ljusröd blödning i samband med avföring. Rektoskopi bör då utföras för att utesluta tarmcancer, men biopsier av slemhinnan i främre ändtarmsväggen bör om möjligt undvikas eftersom de kan ge fistelbildning. Besvärande blödningar kan behandlas med sukralfatlavemang [555], metronidazol (tablett), hyperbar syrgasbehandling (HBO) (⊕⊕) [550], laserbehandling eller etsning med formalin (⊕) [554]. Var god se [Bilaga 14 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall](#). Tidigare har det varit vanligt att använda steroidklysma men evidensen för detta är svag.

15.9 Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos

Strikturer efter radikal prostatektomi uppstår vanligtvis i anastomosen och diagnostiseras oftast inom 6 månader. Strikturer uppstår hos några procent av patienterna efter öppen radikal prostatektomi [556, 557] och hos omkring 1 % efter robotassisterad kirurgi med fortlöpande suturteknik [557, 558]. Risken ökar med fetma, diabetes, rökning, tidigare TURP, stor peroperativ blödning, låg kirurgisk volym och adjuvant strålbehandling [556].

Uretrastrikturer förekommer hos 1–2 % av patienterna efter extern strålbehandling och hos upp till 5 % kombinerad brakyterapi och extern strålbehandling [559]. Strikturerna uppträder ofta några få år efter avslutad behandling, men kan uppkomma även långt senare. Eftersom behandling av uretrastriktur efter strålbehandling medför risk för fistelbildning (se nedan) bör patienterna handläggas vid en urologisk enhet med stor erfarenhet av uretrastrikturer och fistlar.

15.9.1 Diagnostik

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

15.9.2 Behandling

Efter radikal prostatektomi räcker det ibland att dilatera med hydrofila katetrar, men ofta krävs en transuretral incision [556]. 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 [556]. Om strikturen är belägen nära sfinktern bör behandling i första hand vara dilatationer, eftersom incision innebär en hög risk för inkontinens.

15.10 Fistelbildning efter strålbehandling

En mycket ovanlig, men allvarlig och ibland livshotande komplikation efter strålbehandling är fistelbildning mellan urinvägarna och omgivande organ. Fistlar kan uppkomma tidigt efter strålbehandlingen, men vanligare är att de uppkommer många år senare. Vanligtvis uppstår fistelbildningen efter instrumentering av urinröret, såsom uretradilatation eller blåshalsincision [560].

Fistelbildning från en strålbehandlad prostata ger svår smärta i bäckenet. Upprepade urinvägsinfektioner är vanligt. Symfysen är ofta engagerad (symfysit), vilket ger osteomyelit eller osteonekros [561, 562]. Symfysit ger smärtor och ömhet över symfysen, samt smärtor i ljumskarna som förvärras vid gång. Fistlar kan även engagera ändtarmen eller sträcka sig ut i ljumskar eller ner i låren.

Vid misstanke om fistelbildning bör MRT i bäcken utföras. Tillståndet kräver samarbete mellan urolog, infektionsläkare, ortoped och ibland även plastikkirurg [563]. Vid samtidig fistulering mot ändtarmen behöver tarmkirurg involveras [564]. Behandlingen är i första hand kirurgisk. Ofta behöver en cystektomi med urindeviation utföras i samband med excisionen av fistelsystemet. Symfysit kräver resektion av symfys och intilliggande ben. Efter operationen brukar smärtorna lindras snabbt [565].

15.11 Lymfödem och bensvullnad av venös stas

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

15.11.1 Behandling

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

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

För information om behandling, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) och vårdprogram för lymfödem www.lymfologi.se/vardprogram-lymfodem.

15.12 Biverkningar av kastrationsbehandling

För referenser till detta avsnitt hänvisas till följande översiktsartikel: [566].

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 subkutan fett* (ibland påtagligt i bröstet, 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.

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

Osteoporos. Se nästa avsnitt, 15.12 Skeletthälsa

15.13 Förebyggande av skelettkomplikationer

Rekommendationer om att förebygga osteoporosrelaterade frakturer

Råd om fysisk träning: Alla med kastrationsbehandling bör få råd om fysisk träning (⊕⊕⊕).

Sätt in behandling för osteoporos om (⊕⊕):

- Kastrationsbehandling kombineras med apalutamid, darolutamid, enzalutamid, abirateron, docetaxel med prednisolon eller radium-223.
- Kortisonbehandling motsvarande prednisolon ≥ 5 mg dagligen under mer än 3 månader.
- Tidigare lågenergifraktur i höft, kota, överarm eller handled.
- T-värde under - 2,5 mätt med DXA (osteoporos).

Om inte behandling mot osteoporos påbörjas, beställ bentäthetsmätning (DXA) (⊕⊕):

- Vid start av kastrationsbehandling: Män över 80 år eller med andra riskfaktorer (se nedan).
- Efter 2-3 års behandling: Övriga.
- Upprepa DXA efter 2-3 år, om mannen inte behandlas för osteoporos.

Behandling:

- I första hand årlig infusion zoledronsyra 5 mg. Vid kontraindikationer, t.ex. glomerulär filtration < 35 ml/min: denosumab 60 mg (Prolia) subkutant var 6:e månad. Veckotablett alendronat 70 mg är ett alternativ.
- Vitamin D och kalcium bör ges vid behandling med bisfosfonat eller denosumab (⊕⊕⊕⊕).
- Vid mycket uttalad osteoporos eller multipla frakturer bör endokrinolog konsulteras.

Rekommendationer om förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)

- Behovet av osteoporosbehandling bör värderas då kastrationsresistens konstateras (⊕⊕).
- Högdosbehandling med zoledronsyra (4 mg i.v. var 12:e vecka) eller denosumab (XGEVA 120 mg s.c. var 4:e vecka) bör övervägas för patienter med mCRPC och mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕⊕). Indikationen är starkare vid osteolytiska metastaser, mycket utbredd skelettmetastasering och efter patologisk fraktur (⊕⊕).
- Tandstatus bör värderas (helst av sjukhustandvården) och eventuell tandsanering göras före högdosbehandling med zoledronsyra eller denosumab (⊕⊕⊕).
- Tillskott av vitamin D och kalcium bör ges (⊕⊕⊕).
- S-kalcium bör följas (⊕⊕⊕).

15.13.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer

Kastrationsbehandling (GnRH-analoger, GnRH-antagonister, orkidektomi) minskar successivt bentätheten och ökar därmed risken för frakturer [567]. Om kastrationsbehandlingen kombineras med apalutamid, apalutamid, darolutamid, enzalutamid, abirateron plus prednisolon eller docetaxel plus prednisolon ökar risken för frakturer ännu mer [401, 568, 569]. Vare sig behandling med enbart bicalutamid eller med parenteralt östrogen ger osteoporos [570].

Bentätheten (kalkhalten) är starkt associerad med risken för frakturer. Bentäthet mäts med ”dual X-ray absorptiometry” (DXA). Vid DXA anges bentäthet som ett T-värde, vilket motsvarar standardavvikelsen från en ung mans bentäthet. T -1 till 1 innebär normal bentäthet, T -2,5 till -1 benämns osteopeni och T under -2,5 innebär osteoporos.

Behandling med bisfosfonat eller denosumab i de låga doser som ges vid osteoporos kan påbörjas utan föregående bedömning av tandstatus. Redan planerade åtgärder i käkbenet (tandextraktion, rotfyllning, etc) bör dock utföras före start av behandling, eftersom dessa medför en liten risk för osteonekros även under lågdosbehandling med bisfosfonat eller denosumab [571].

Tabell: Riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer utöver dem som nämns i rekommendationerna

Lågenergifraktur hos förälder eller syskon
Rökning, hög alkoholkonsumtion
Immobilisering
Låg BMI (< 20 kg/m ²), viktnedgång

Fallbenägenhet, t ex vid missbruk eller neurologisk sjukdom

15.13.2 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 [572]. I FASS anges dosering 4 mg intravenöst var 4:e vecka, men var 12:e vecka är lika effektivt [573]. Högdosbehandling med denosumab (XGEVA®, 120 mg subkutant var 4:e vecka) är mer effektivt än zoledronsyra [165], men kostnaden betydligt högre. Denosumab kan, till skillnad från zoledronsyra, användas vid nedsatt njurfunktion.

Åtgärder i käkbenet (tandextraktion, rotfyllning, etc) medför en betydande risk för osteonekros under behandling med bisfosfonat eller denosumab i de doser som används för att förebygga komplikationer av skelettmetastaser [571]. Inför behandlingen bör därför tandstatus värderas (helst av sjukhustandvården) och eventuell tandsanering bör genomföras innan behandlingen påbörjas.

15.14 Fysisk aktivitet

Fysiskt aktiva män med prostatacancer lever längre än de med låg fysisk aktivitet [574]. Den fysiska aktiviteten måste utformas efter den enskilde mannens förutsättningar. Vid kronisk sjukdom är målet att patienten ska behålla den aktuella aktivitetsnivån så länge som möjligt.

Generella råd om fördelar med fysisk aktivitet bör ges av sjuksköterska och läkare. Fysisk aktivitet bör följas upp och stimuleras. Remiss kan skrivas för fysisk aktivitet på recept (FaR). Vid behov av mer specifika råd eller insatser bör patienten erbjudas remiss till fysioterapeut i primärvården eller vid lämpligt sjukhus.

För patienter med ökad fallrisk kan en bedömning hos en arbetsterapeut leda till åtgärder (hjälpmedel och anpassningar) för att minska risken för fall med efterföljande fraktur.

Efter radikal prostatektomi är målet att patienten så snart som möjligt ska återgå till den tidigare aktivitetsnivån. Särskilt män med besvärande urinläckage kan behöva stöd för fysisk aktivitet [575].

Fysisk aktivitet är särskilt viktigt för män med kastrationsbehandling. Fysisk träning minskar risken för biverkningar av kastrationsbehandling som viktökning, osteoporos, fatigue (uttalad trötthet) och hjärt-kärlsjukdomar [576, 577] [578]. Allt fler sjukhus har särskilda träningsgrupper för män med kastrationsbehandling. Gruppträning med andra som har samma cancerdiagnos kan ge ökad förståelse för sjukdomen, psykiskt välmående och bättre socialt liv [579]. Träningen bör innehålla både konditionsträning och styrketräning i ett strukturerat, individanpassat program. Även män med skelettmetastaser kan delta [580], men först efter att behandlande läkare har värderat risken för fraktur.

KAPITEL 16

Egenvård

Vi har valt att utforma råden om egenvård som en skriftlig patientinformation ([Bilaga](#)). Huvudpunkterna är rekommendationer om fysisk aktivitet, rökstopp, lågt alkoholintag och kost, eftersom en stor andel av män med prostatacancer har en lång förväntad kvarvarande livstid. 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 [\[576\]](#).

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 [\[32, 33\]](#). Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk att dö av rökningssjukdomar än av sin prostatacancer [\[15\]](#).

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 rådask att ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>).

Patienter bör vara uppmärksamma på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Hög alkoholkonsumtion kan öka risken för komplikationer och biverkningar [\[581-583\]](#). Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan vända sig till den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

Patienterna bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [\[584, 585\]](#).

Det vetenskapliga underlaget är svagt för att förändringar i kosten ska kunna påverka förloppet av prostatacancer [\[12, 586\]](#).

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

KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Uppföljning av män som på eget initiativ PSA-testas och ligger under åtgärdsgränsen genomförs enligt intervallen i avsnitt [se avsnitt 6.3 Individbaserad prostatacancer testning](#).
- Uppföljning av män med ärftlig riskgrupp genomförs enligt avsnitt 6.4.3.
- 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 10.2.1, se även [bilaga](#).
- Uppföljningens innehåll och intervall för patienter med prostatacancer sammanfattas i [bilaga](#).
- Vid överrapportering av patienter med prostatacancer till läkare i primärvård eller hemsjukvård bör remissen innehålla de punkter som specificeras i avsnitt 17.5 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.

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften:

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

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

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

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

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

17.2 Behovsbedömning för rehabilitering

Bedömningen bör göras enligt det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), gärna med avsedda bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

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

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Sexuell rehabilitering
- Urin- och analinkontinens
- Svettningar
- Krisreaktioner, ångest, oro, samt sociala och ekonomiska aspekter, även hos närstående

Bedömningen bör ske med NPCR:s elektroniska PROM-enkät (ePROM) i IPÖ PC.

17.3 Självrapportering av symtom

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

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

17.4 Specifika rekommendationer om uppföljning

Se även [Bilaga 11 Uppföljning av män med prostatacancer](#)

17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling

- *Bedömare:* Speciellt utbildad sjuksköterska eller läkare vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Se tabell i [bilaga](#) Uppföljning av män med prostatacancer.
- *Avslutande av uppföljningen:* Biokemiskt återfall förekommer upp till 20 år efter såväl radikal protatektomi som strålbehandling [587, 588]. Eftersom sena biokemiska recidiv ofta har mycket god prognos, med lång symptomfri period utan behandling [588, 589], är det emellertid inte angeläget att diagnostisera alla sena återfall. Kurativt syftande sekundär behandling är sällan motiverad vid sena återfall hos män med kortare än 10-15 års

förväntad kvarvarande livstid. Det är därför rimligt att avsluta uppföljningen när mannens förväntad kvarvarande livstid har blivit kortare än så, om risken för ett symtomgivande återfall bedöms vara liten (5-10 års återfallsfri uppföljning efter behandling för lågriskcancer eller mellanriskcancer; riskfaktorer för återfall bör vägas in: Gleasonsumma, tumörvolym, pT-stadium och kirurgiska marginaler).

- *Innehåll:* Initialt besök för att lägga upp uppföljningsplanen, därefter brev eller telefonkontakt.
 - Behovsbedömning för rehabilitering sker via besök.
 - Rektalundersökning endast vid symtom. Notera att symtomgivande återfall efter strålbehandling förekommer även hos män med PSA < 2 µg/l.
 - PSA. Vid PSA > 0,1 µg/l efter operation och vid PSA > 2 µg/l efter strålbehandling ska ansvarig läkare konsulteras och handläggningen diskuteras på MDK om kurativt syftande sekundär behandling kan övervägas.

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

- *Bedömare:* Läkare eller särskilt utbildad sjuksköterska vid urologisk enhet, eller läkare i primärvård.
- *Intervall:* Halvårsvis för blodprov, årsvis för kontakt.
- *Innehåll:* Besök med palpation och specifik anamnes om urineringsbesvär och skelettsmärter (telefonkontakt räcker om lågrisk T1c och stabilt PSA). PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP.
- *Kommentarer:* En urolog bör kontaktas vid snabbt stigande PSA (dubbling < 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 skelettsmärter. Patienten bör uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett.

17.4.3 Patienter med hormonell behandling 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, skelettsmärter och biverkningar av behandlingen.
 - Analys av PSA, Hb och kreatinin, eventuellt ALP. Vid dåligt kliniskt svar på medicinsk kastrationsbehandling bör p-testosteron kontrolleras.
 - Patienten bör uppmanas att kontakta den som ansvarar för uppföljningen om han får nya eller ökande symtom från urinvägar eller skelett.
 - Under kastrationsbehandling bör osteoporosrisken bedömas (se avsnitt [15.17.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer](#)).
 - *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, sjunkande

Hb eller symtom bör ansvarig urolog eller onkolog kontaktas. Såväl objektiv progress som stigande PSA $> 2 \mu\text{g/l}$ med kortare dubblingstid än 10 månader hos patienter med enbart kastrationsbehandling bör föranleda kontroll av p-testosteron och diskussion om kompletterande behandling på en MDK. Registrering bör ske i Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

17.4.4 Patienter med fjärrmetastaser

- *Bedömare:* Läkare eller speciellt utbildad sjuksköterska vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Blodprov var 3:e månad och kontakt (telefon eller besök) åtminstone var 6:e månad.
- *Innehåll:*
 - Specifik anamnes avseende urineringsbesvär, skelettsmärter och biverkningar av behandlingen.
 - Analys av PSA, Hb, kreatinin och ALP.
 - Under kastrationsbehandling bör osteoporosrisken bedömas med 2–3 års intervall (se avsnitt 15.13.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer).
- *Registrering:* Registrering bör ske i NPCR:s modul Individuell patientöversikt prostatacancer.
- *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. Patienten bör informeras om att snarast höra av sig om han får nya skelettsymtom och inte avvakta till nästa planerade kontroll. Informera särskilt om risken för ryggmärgskompression med svaghet eller förlamning i benen. Vid stigande PSA, kreatinin eller ALP, sjunkande Hb eller symtom bör ansvarig urolog eller onkolog kontaktas. Såväl objektiv progress som stigande PSA $> 2 \mu\text{g/l}$ hos patienter med enbart kastrationsbehandling bör föranleda kontroll av p-testosteron och diskussion om kompletterande behandling på en MDK. Registrering bör ske i Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).

17.5 Ansvar

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

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

17.5.1 Remissinnehåll vid överlämning av uppföljningsansvar

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

- Sammanfattning av genomgången behandling och dess syfte (kurativt behandlad eller spridd sjukdom i kronisk eller palliativ fas).



- Pågående behandling och dess planerade längd inkl. datum för senaste behandling.
- Identifierade rehabiliteringsbehov och pågående rehabilitering.
- Åtgärdsgränser vid PSA-progress.
- Förväntade sena symtom eller biverkningar av behandlingen och när dessa ska föranleda ny kontakt med urologisk eller onkologisk enhet.
- Åtgärder vid nya rehabiliteringsbehov.

17.6 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

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

17.7 Bakgrund och evidensläge

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

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

För att handlägga patienter med prostatacancer på bästa sätt krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande samt en viss patientvolym. Det kan innebära att en del patientgrupper i vissa skeden av sjukdomen tas om hand inom verksamheter som är regionalt (i undantagsfall nationellt) centraliserade [\[590\]](#). 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 förtroagna med MRT-bilder av prostata. För att kunna rikta biopsierna visuellt ("kognitivt") krävs kompetens för att identifiera det misstänkta området på MRT-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 [7.5.2 Magnetresonanstomografi \(MRT\)](#) (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 KFAST-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 urologienhet 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 [\[237-239\]](#). För att kunna styra kirurgin till de enheter och kirurger som har goda resultat är hög andel besvarade PROM-enkäter helt avgörande.

Enheter som utför radikal prostatektomi bör:

- delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 9 Multidisciplinär konferens (MDK),
- registrera operationerna i NPCR,
- se till att patienterna fyller i ePROM i NPCR före operationen,
- ha rehabiliteringsprogram för kontinens och sexuell funktion,
- ha minst en uroterapeut som är fast knuten till enheten,
- utföra minst 50 radikal prostatektomier,

- ha minst 2 erfarna operatörer vid enheten som utför vardera mer än 25 ingrepp årligen
- regelbundet utvärdera de enskilda operatörernas resultat i form av komplikationer och resultat (onkologiska och funktionella) med ePROM.

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:

Enheter som utför kurativt syftande strålbehandling bör:

- delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel 9 Multidisciplinär konferens (MDK),
- registrera strålbehandlingarna i NPCR,
- se till att patienterna fyller i ePROM i NPCR före strålbehandlingen,
- ha rehabiliteringsprogram för urinfunktion, tarmfunktion och sexuell funktion,
- genomföra minst 50 kurativt syftande externa strålbehandlingar årligen,
- se till att de onkologer som genomför brakyterapi utför minst 15 behandlingar per år [590],
- se till att definitionen av målorgan och dosplan bedöms av en erfaren strålonkolog [590].

Kompletterande lokal behandling vid lokala återfall efter strålbehandling bör enbart utföras vid 1-2 enheter per behandlingmodalitet. Resultaten bör registreras prospektivt och redovisas nationellt.

Systemisk behandling (inklusive hormonell behandling) av män med spridd prostatacancer bör skötas av enheter med god erfarenhet av de olika tillgängliga behandlingarna. Enheten bör ha tillgång till uro-onkologisk kompetens, åtminstone via MDK.

Utredning och behandling av personer med prostata som inte är män bör ske av eller i samråd med en definierad grupp i varje sjukvårdsregion. De regionala grupperna bör samverka för att bilda en nationell multidisciplinär och multiprofessionell referensgrupp. Var god se [Se avsnitt 2.6 Vårdprogrammets giltighetsområde för personer med prostata som inte är män](#).

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

I Nationella prostatacancerregistrets (NPCR) primärregister 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, cancers differentieringsgrad och utbredning vid diagnos, primär behandling, samt ledtider för diagnostik och primär behandling.

Patientöversikt prostatacancer lanserades 2016. År 2020 byttes namn till Individuell 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 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 och uppföljning av symtom och biverkningar (ePROM-kurativ). Enkätutskicken genereras från och med september 2021 i IPÖ och kan skickas till och fyllas i på 1177 alternativt som tidigare via följebrev med personlig kod. Ifylld enkät visualiseras i IPÖ och varje vårdgivare kan på så sätt, i dialog med patienten, vid ny- och återbesök enkelt utvärdera eventuella biverkningar och det allmänna hälsotillståndet med hjälp av enkätsvaren. Då informationen kan påverka val av kurativ behandling bör ePROM skickas till patienten inför primärt behandlingsbeslut (baslinjeenkät) som inkluderar även IPSS samt ett urval av frågor från Hälsoskattningsformuläret. Baslinjeenkät och enkät inför återbesök distribueras av behandlande klinik och NPCR administrerar centralt utskick av uppföljningsenkäter efter 1 år. Om klinikerna önskar enkätutskick vid andra tidpunkter kan de själva administrera detta via IPÖ då enkäterna är upprepningsbara. Såväl IPSS som Min hälsoskattning finns dessutom som separata formulär. De patienter som har en avancerad prostatacancer bör svara på ePROM-avancerad inför återbesök. Utskick och visualisering sker enligt samma princip som för ePROM-kurativ, se ovan.

"RATTEN" är en publikt tillgänglig onlinerapport från NPCR som innehåller data om prostatacancervården från Sveriges alla vårdgivare. Informationen uppdateras två gånger per år och 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.

Patienter som avlider av sin prostatacancer bör registreras i Svenska Palliativregistret.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer och målnivåer. Sedan 2014 presenteras klinikens resultat som kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget – urologi” och sedan 2015 även ”Koll på läget – onkologi” i realtid i INCA. Resultaten anges dels i absoluta tal i förhållande till riksgenomsnittet, dels i förhållande till målnivåer. Koll på läget kan vara ett värdefullt redskap i processarbetet. En fullständig beskrivning över indikatorerna finns på npcr.se under fliken Rapporter.

20.1 Koll på läget – urologi

1. 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, onkolog och kontaktsjuksköterska deltar.

7. Intra-/interfasciellt nervsparande resektion

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

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.

20.2 Koll på läget – onkologi**1. Strålbehandling rapporterad till NPCR**

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

2. Kontaktsjuksköterska

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

3. Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer

Definition: Andel män högst 80 år med högriskcancer utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Högriskcancer indelas i lokaliserad högriskcancer och lokalt avancerad cancer. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog, onkolog och kontaktsjuksköterska 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 till SVF och start av neoadjuvant hormonbehandling inför strålbehandling för män med högriskcancer är kortare än 50 dagar.

6. Kurativ behandling vid lokalt avancerad högriskcancer

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

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

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

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

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

9. Användning av magnetresonanstomografi (MRT) som stöd vid definition av target

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

10. ePROM-baslinjeenkät

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

KAPITEL 21

IPÖ prostatacancer

Individuell patientöversikt prostatacancer (förkortat IPÖ PC i detta vårdprogram) är ett grafiskt beslutsstöd som ger vårdpersonal och patienter en samlad bild av sjukdomsförloppet hos varje enskild patient. Sedan september 2021 är IPÖ ett av RCCs etablerade kunskapsstöd.

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 november 2021 hade information om mer än 15 100 patienter registrerats i IPÖ PC. Uppgifterna i patientöversikten kopplas till NPCR för analyser och jämförelse på regional och nationell nivå. För mer information om IPÖ PC, se <http://npcr.se/hem/ipoprostatocancer/>.

KAPITEL 22

Referenser

1. Cheung AS, Lim HY, Cook T, Zwickl S, Ginger A, Chiang C, et al. Approach to Interpreting Common Laboratory Pathology Tests in Transgender Individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(3):893-901.
2. Ingham MD, Lee RJ, MacDermid D, Olumi AF. Prostate cancer in transgender women. *Urologic oncology*. 2018;36(12):518-25.
3. Muermann MM, Wassersug RJ. Prostate Cancer From a Sex and Gender Perspective: A Review. *Sex Med Rev*. 2021.
4. Rosser BRS, Rider GN, Kapoor A, Talley KMC, Haggart R, Kohli N, et al. Every urologist and oncologist should know about treating sexual and gender minority prostate cancer patients: translating research findings into clinical practice. *Transl Androl Urol*. 2021;10(7):3208-25.
5. 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.
6. 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.
7. 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].
8. 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.
9. 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.
10. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800-9.
11. 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.
12. Harrison S, Tilling K, Turner EL, Martin RM, Lennon R, Lane JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control*. 2020;31(5):431-49.

13. Bill-Axelsson 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.
14. 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.
15. 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.
16. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen 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.
17. 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.
18. Westerberg M, Franck Lissbrant I, Damber JE, Robinson D, Garmo H, Stattin P. Temporal changes in survival in men with de novo metastatic prostate cancer: nationwide population-based study. *Acta Oncol*. 2020;59(1):106-11.
19. 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.
20. 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.
21. Robinson D, Garmo H, Bill-Axelsson A, Mucci L, Holmberg L, Stattin P. Use of 5alpha-reductase inhibitors for lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Swedish men: nationwide, population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f3406.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama*. 2011;305(24):2548-55.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(3):284-303.
39. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385(10):908-20.

40. 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.
41. 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.
42. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1240-9.
43. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström 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.
44. Vertosick EA, Häggström C, Sjöberg DD, Hallmans G, Johansson R, Vickers AJ, et al. Prespecified 4-Kallikrein Marker Model at Age 50 or 60 for Early Detection of Lethal Prostate Cancer in a Large Population Based Cohort of Asymptomatic Men Followed for 20 Years. *J Urol.* 2020;204(2):281-8.
45. Carlsson S, Assel M, Sjöberg 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.
46. 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.
47. 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.
48. Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg 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.
49. 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.
50. 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.
51. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjöberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2705-11.
52. 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).
53. 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.

54. 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.
55. Alane 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. 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.
70. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(4):433-40.
71. Karlsson Q, Brook MN, Dadaev T, Wakerell S, Saunders EJ, Muir K, et al. Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. *European urology oncology*. 2021;4(4):570-9.
72. Huang P, Zhang L, Tang L, Ren Y, Peng H, Xiong J, et al. Analysis of Clinical and Genetic Characterization of Three Ataxia-Telangiectasia Pedigrees With Novel ATM Gene Mutations. *Front Pediatr*. 2022;10:877826.
73. 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.
74. 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.
75. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, Agnarsson BA, Aittomäki K, Alducci E, et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1218-30.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Russo J, Giri VN. Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2022;19(6):331-43.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek 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.
92. 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.
93. 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.

94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Gronberg H, Eklund M, Pickers 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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;101097JU00000000000001361.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.

107. 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-Naïve Men. The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. JAMA Network Open, June 2018. 2018.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. Eur Radiol. 2013;23(8):2320-1.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.

120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Forsvall A, Jönsson H, Wagenius M, Bratt O, Linder A. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol.* 2021;55(4):317-23.
125. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;205(3):653-63.
126. Ergani B, Çetin T, Yalçın MY, Özbilen MH, Bildirici Ç, Karaca E, et al. Effect of rectal mucosa cleansing on acute prostatitis during prostate biopsy: A randomized prospective study. *Turk J Urol.* 2020;46(2):159-64.
127. 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.
128. Ghafoori M, Shakiba M, Seifmanesh H, Hoseini K. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol.* 2012;9(2):67-70.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.

133. 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.
134. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*. 2016;144(8):1784-91.
135. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int*. 2020;126(1):97-103.
136. 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.
137. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):31.
138. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2017;20(3):311-7.
139. Kum F, Elhage O, Maliyil J, Wong K, Faure Walker N, Kulkarni M, et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int*. 2020;125(2):244-52.
140. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: *Vård i Norden*; 1998.
141. 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.
142. 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.
143. Socialdepartementet. Patientlag (2014:821) Kap 2-9 2014 [cited 2020-10-07. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821.
144. Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig : handbok för vårdgivare, chefer och personal: aktuell från 1 januari 2015. Stockholm 2015.
145. 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.
146. 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.

147. Downes MR, Xu B, van der Kwast TH. Cribriform architecture prostatic adenocarcinoma in needle biopsies is a strong independent predictor for lymph node metastases in radical prostatectomy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2021;148:432-9.
148. Haffner MC, Salles DC, Gao G, Epstein JI. Gleason pattern 4 with cribriform morphology on biopsy is associated with adverse clinicopathological findings in a prospective radical prostatectomy cohort. *Hum Pathol*. 2020;98:74-80.
149. Tom MC, Nguyen JK, Lucianò R, Mian OY, Stephans KL, Ciezki JP, et al. Impact of Cribriform Pattern and Intraductal Carcinoma on Gleason 7 Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy. *J Urol*. 2019;202(4):710-6.
150. 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.
151. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, Incrocci L, et al. Prostate cancer outcomes of men with biopsy Gleason score 6 and 7 without cribriform or intraductal carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;66:26-33.
152. Samaratunga H, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Billis A, Bostwick DG, et al. Intraductal carcinoma of the prostate is an aggressive form of invasive carcinoma and should be graded. *Pathology*. 2020;52(2):192-6.
153. Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and Prognostic Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate. *European urology oncology*. 2018;1(1):21-8.
154. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19(12):1528-35.
155. Tan YG, Khalid F, Huang HH, Chen K, Tay KJ, Lau WKO, et al. Prostatic ductal adenocarcinoma variant predicts worse pathological and oncological outcomes: Insight from over 1000 consecutive patients from a large prospective uro-oncology registry. *The Prostate*. 2021;81(4):242-51.
156. Iakymenko OA, Lugo I, Kwon D, Zhao W, Hayee A, Punnen S, et al. Prostatic Ductal Adenocarcinoma Controlled for Cancer Grade and Tumor Volume Does Not Have an Independent Effect on Adverse Radical Prostatectomy Outcomes Compared to Usual Acinar Prostatic Adenocarcinoma. *Urology*. 2020;137:108-14.
157. 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.
158. Epstein JI, Kryvenko ON. A Comparison of Genitourinary Society Pathology and International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Guidelines. *Eur Urol*. 2021;79(1):3-5.
159. 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.

160. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R, Members of the IliDUPG. 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.
161. Vasavada SR, Dobbs RW, Kajdacsy-Balla AA, Abern MR, Moreira DM. Inflammation on Prostate Needle Biopsy is Associated with Lower Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *J Urol*. 2018;199(5):1174-81.
162. Rourke E, Sunnapwar A, Mais D, Kukkar V, DiGiovanni J, Kaushik D, et al. Inflammation appears as high Prostate Imaging-Reporting and Data System scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false positive MRI fusion biopsy. *Investig Clin Urol*. 2019;60(5):388-95.
163. 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.
164. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(2):15.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233-45.
170. Kim TH, Woo S, Han S, Suh CH, Ghafoor S, Hricak H, et al. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2020;21(6):684-94.
171. Freifeld Y, Diaz de Leon A, Xi Y, Pedrosa I, Roehrborn CG, Lotan Y, et al. Diagnostic Performance of Prospectively Assigned Likert Scale Scores to Determine Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion With Multiparametric MRI of the Prostate. *AJR American journal of roentgenology*. 2019;212(3):576-81.

172. Caglic I, Povalej Brzan P, Warren AY, Bratt O, Shah N, Barrett T. Defining the incremental value of 3D T2-weighted imaging in the assessment of prostate cancer extracapsular extension. *Eur Radiol.* 2019;29(10):5488-97.
173. Rosenkrantz AB, Shanbhogue AK, Wang A, Kong MX, Babb JS, Taneja SS. Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(4):990-7.
174. Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, Smith C, Bloom J, Czarniecki M, et al. A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. *Radiology.* 2019;290(3):709-19.
175. Jäderling F, Akre O, Aly M, Björklund J, Olsson M, Adding C, et al. Preoperative staging using magnetic resonance imaging and risk of positive surgical margins after prostate-cancer surgery. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2019;22(3):391-8.
176. Park KJ, Kim MH, Kim JK. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. *Radiology.* 2020;296(1):87-95.
177. Veerman H, Boellaard TN, van Leeuwen PJ, Vis AN, Bekers E, Hoeks C, et al. The detection rate of apical tumour involvement on preoperative MRI and its impact on clinical outcomes in patients with localized prostate cancer. *J Robot Surg.* 2021.
178. Stenman C, Abrahamsson E, Redsäter M, Gnanapragasam VJ, Bratt O. Rates of Positive Abdominal Computed Tomography and Bone Scan Findings Among Men with Cambridge Prognostic Group 4 or 5 prostate cancer: A Nationwide Registry Study. *Eur Urol Open Sci.* 2022;41:123-5.
179. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012;62(1):68-75.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. Ghosh P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014;18(2):175-93.
 185. 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.
 186. 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.
 187. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *The Prostate*. 2014;74(5):469-77.
 188. 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.
 189. 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.
 190. Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-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.
 191. 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.
 192. 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.
 193. 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.
 194. 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.
 195. 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.
 196. European Partnership Action Against Cancer consensus g, Borrás JM, Albrecht 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.

197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. Aksnessæther BY, Myklebust T, Solberg A, Klepp OH, Skovlund E, Hoff SR, et al. Second Cancers in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Randomized to Lifelong Endocrine Treatment With or Without Radical Radiation Therapy: Long-Term Follow-up of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(4):706-14.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Guilhen M, Hennequin C, Ouzaid I, Fumagalli I, Martin V, Guillermin 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
 210. 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;101097ju00000000000000713.
 211. 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.
 212. Klotz L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2019.
 213. 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.
 214. 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.
 215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. Venderink W, van Luijckelaar 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.
 219. Glass AS, Dall'Era MA. Use of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer active surveillance. *BJU Int*. 2019;124(5):730-7.
 220. 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.
 221. 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.

222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner NA, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2021;80(5):549-63.
226. 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.
227. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997;79(2):235-46.
228. 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.
229. 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.
230. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molin 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. Tikkinen KAO, Cartwright R, Gould MK, Naspro R, G. Novara G, Sandset PM, et al. Thromboprophylaxis: European Association of Urology (EAU); [Cited:21-12-20]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>.

235. 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.
236. 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.
237. Leow JJ, Leong EK, Serrell EC, Chang SL, Gruen RL, Png KS, et al. Systematic Review of the Volume-Outcome Relationship for Radical Prostatectomy. *European urology focus.* 2018;4(6):775-89.
238. Nyberg M, Sjöberg DD, Carlsson SV, Wilderäng U, Carlsson S, Stranne J, et al. Surgeon heterogeneity significantly affects functional and oncological outcomes after radical prostatectomy in the Swedish LAPPRO trial. *BJU Int.* 2021;127(3):361-8.
239. Lantz A, Bock D, Akre O, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, et al. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol.* 2021;80(5):650-60.
240. 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.
241. 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.
242. 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.
243. Carlsson S, Bottai M, Lantz A, Bjartell A, Hugosson J, Steineck G, et al. Lymph swelling after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *BJU Int.* 2022;129(6):695-8.
244. 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.
245. 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.
246. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015;68(2):216-25.
247. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. *European urology oncology.* 2018;1(5):353-60.

248. Braide K, Kindblom J, Lindencrona U, Månsson M, Hugosson J. A comparison of side-effects and quality-of-life in patients operated on for prostate cancer with and without salvage radiation therapy. *Scand J Urol.* 2020;54(5):393-400.
249. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051-60.
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019(9).
258. 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.
259. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):787-96.

260. Miller LE, Efstathiou JA, Bhattacharyya SK, Payne HA, Woodward E, Pinkawa M. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208221.
261. 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.
262. Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(5):971-7.
263. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(5):976-85.
264. Hall WA, Paulson E, Davis BJ, Spratt DE, Morgan TM, Dearnaley D, et al. NRG Oncology Updated International Consensus Atlas on Pelvic Lymph Node Volumes for Intact and Postoperative Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(1):174-85.
265. 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.
266. 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).
267. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):235-45.
268. Staffurth JN, Haviland JS, Wilkins A, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, et al. Impact of Hypofractionated Radiotherapy on Patient-reported Outcomes in Prostate Cancer: Results up to 5 yr in the CHHiP trial (CRUK/06/016). *European urology oncology*. 2021;4(6):980-92.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.

273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2014;13(6):529-41.
282. 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.
283. 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.
284. Anderson EM, Kim S, Sandler HM, Kamrava M. High-dose-rate fractionated brachytherapy monotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy.* 2021;13(4):365-72.

285. 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.
286. Johansson B, Olsén JS, Karlsson L, Lundin E, Lennernäs B. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy.* 2021;13(3):245-53.
287. Martell K, Mendez LC, Chung HT, Tseng CL, Alayed Y, Cheung P, et al. Results of 15 Gy 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF, Holveas 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.
292. Zwahlen DR, Andrianopoulos N, Matheson B, Duchesne GM, Millar JL. High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy.* 2010;9(1):27-35.
293. 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.
294. Hjälm-Eriksson M, Nilsson S, Brandberg Y, Johansson H, Lennernäs B, Lundell G, et al. High rate of local control and cure at 10 years after treatment of prostate cancer with external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: a single centre experience. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1301-7.
295. 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.

296. 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.
297. Wu YY, Fan KH. Proton therapy for prostate cancer: current state and future perspectives. *The British journal of radiology*. 2021:20210670.
298. 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.
299. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1234-42.
300. Wallis CJD, Huang LC, Zhao Z, Penson DF, Koyama T, Conwill R, et al. Association between pelvic nodal radiotherapy and patient-reported functional outcomes through 5 years among men undergoing external-beam radiotherapy for prostate cancer: An assessment of the comparative effectiveness analysis of surgery and radiation (CEASAR) cohort. *Urologic oncology*. 2021.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. 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.
309. 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.
 310. van Oort IM, Bruins HM, Kiemeny LA, Knipscheer BC, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA. The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology.* 2010;56(4):464-71.
 311. 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.
 312. 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.
 313. 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.
 314. 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.
 315. 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.
 316. 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.
 317. 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.
 318. 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.
 319. 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.

320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *Eur Urol*. 2013;63(6):998-1008.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.

332. Nabid A, Carrier N, Vigneault E, Van Nguyen T, Vavassis P, Brassard MA, et al. Optimizing Treatment in Intermediate-Risk Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(3):732-40.
333. Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(2):136-44.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic

- prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2021.
345. 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.
 346. Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjalml-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.
 347. 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.
 348. 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.
 349. 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.
 350. 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.
 351. 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.
 352. Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, Casselman J, de Reijke TM, Knönagel H, et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur Urol*. 2014;66(5):829-38.
 353. 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.
 354. 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.
355. 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.
 356. 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.
 357. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia 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.
 358. 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.
 359. 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.
 360. 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.
 361. 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.
 362. 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.
 363. 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.
 364. 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.
 365. Meijer D, Donswijk ML, Bodar YJL, van Leeuwen PJ, Poel HGV, Vogel WV, et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med.* 2021;62(7):961-7.
 366. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman MS, Gillessen S, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical

- Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *European urology oncology*. 2021;4(2):150-69.
367. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):104-11.
 368. 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.
 369. 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.
 370. 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.
 371. Crocero 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.
 372. 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.
 373. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, et al. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021;80(3):306-15.
 374. 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.
 375. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):735-43.
 376. 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.
 377. 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.

378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol*. 2012;61(6):1204-11.
386. 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.
387. 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.
388. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*. 2021;80(3):280-92.
389. 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.

390. Shen MJ, Nelson CJ, Peters E, Slovin SF, Hall SJ, Hall M, et al. Decision-making Processes among Prostate Cancer Survivors with Rising PSA Levels: Results from a Qualitative Analysis. *Med Decis Making*. 2015;35(4):477-86.
391. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
392. 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.
393. 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.
394. 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.
395. 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.
396. 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.
397. 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.
398. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31.
399. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol*. 2021;205(5):1361-71.
400. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
401. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol*. 2021;Jco2003488.
402. Ali A, Hoyle A, Haran Á M, Brawley CD, Cook A, Amos C, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):555-63.

403. Boevé L, Hulshof M, Verhagen P, Twisk JWR, Witjes WPJ, de Vries P, et al. Patient-reported Quality of Life in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy with and Without Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in a Prospective Randomised Clinical Trial; Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2021;79(2):188-97.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.
412. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2020;78(4):603-14.
413. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1616-22.
414. 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.
415. 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.
 416. 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.
 417. 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.
 418. 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.
 419. 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-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(6):834-44.
 420. 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.
 421. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-707.
 422. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-42.
 423. 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.
 424. 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.
 425. 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.
 426. 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.
427. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schroder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology*. 2014;83(5):1122-8.
 428. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2187-96.
 429. Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, Karsh L, Mehlhaff BA, Pieczonka C, et al. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2020;78(2):184-92.
 430. 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.
 431. Prostate Cancer 'Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. . *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.
 432. 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.
 433. 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.
 434. 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.
 435. 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.
 436. 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.
 437. 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.
 438. 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.
439. 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 international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2019.
 440. 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.
 441. 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.
 442. 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.
 443. 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.
 444. 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.
 445. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(10):1521-37.
 446. 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.
 447. 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.
 448. 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.
 449. 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.
 450. 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.

451. 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.
452. Burki T. Darolutamide for non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e139.
453. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150-8.
454. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1040-9.
455. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, Würnschimmel C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2021.
456. 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.
457. 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.
458. 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.
459. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2098-106.
460. Chu FM, Sartor O, Gomella L, Rudo T, Somerville MC, Heregthy B, et al. A randomised, double-blind study comparing the addition of bicalutamide with or without dutasteride to GnRH analogue therapy in men with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(12):1555-69.
461. 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.
462. 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.
463. 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.

464. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebreton 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.
465. 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.
466. 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.
467. 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.
468. 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.
469. 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.
470. 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.
471. Spetsieris N, Boukovala M, Patsakis G, Alafis I, Efstathiou E. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(12).
472. 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.
473. 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.
474. 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.
475. 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.

476. 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.
477. 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.
478. 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.
479. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-57.
480. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3763-72.
481. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1250-64.
482. 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.
483. 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.
484. 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.
485. 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.
486. 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.
487. 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.
488. 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.

489. 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.
490. 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.
491. Schweizer MT, Antonarakis ES, Wang H, Ajiboye AS, Spitz A, Cao H, et al. Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Sci Transl Med*. 2015;7(269):269ra2.
492. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, Smith DC, Schweizer MT, Stein MN, et al. TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1371-82.
493. Xiong X, Qiu S, Yi X, Xu H, Lei H, Liao D, et al. Efficacy and safety of bipolar androgen therapy in mCRPC after progression on abiraterone or enzalutamide: A systematic review. *Urologic oncology*. 2022;40(1):4.e19-4.e28.
494. 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.
495. 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.
496. 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.
497. 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.
498. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643-8.
499. 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.
500. 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.
501. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med*. 2013;10 Suppl 1:53-64.
502. 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.

503. 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.
504. Schoentgen N, Califano G, Manfredi C, Romero-Otero J, Chun FKH, Ouzaid I, et al. Is it Worth Starting Sexual Rehabilitation Before Radical Prostatectomy? Results From a Systematic Review of the Literature. *Front Surg.* 2021;8:648345.
505. Kollberg KS, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Hugosson J, Wiklund P, Bjartell A, et al. Psychological Well-being and Private and Professional Psychosocial Support After Prostate Cancer Surgery: A Follow-up at 3, 12, and 24 Months After Surgery. *European urology focus.* 2016;2(4):418-25.
506. 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).
507. 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.
508. 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.
509. Jagervall C, Gunnarsson AB, Bruggemann A. [Not Available]. *Lakartidningen.* 2016;113.
510. 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.
511. Matsushita K, Tal R, Mulhall JP. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2012;9(5):1454-8.
512. Sullivan JF, Ortega Y, Matsushita K, Choi JM, Elterman D, Akin O, et al. Climacturia After Radical Prostatectomy: MRI-Based Predictors. *J Sex Med.* 2020;17(9):1723-8.
513. 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.
514. Mykoniatis I, van Renterghem K, Sokolakis I, Hatzichristodoulou G, Sempels M, Andrianne R. Climacturia: a comprehensive review assessing pathophysiology, prevalence, impact, and treatment options regarding the "leak of pleasure". *Int J Impot Res.* 2021;33(3):259-70.
515. El-Khatib FM, Towe M, Choi J, Yafi FA. Management of Climacturia During Inflatable Penile Prosthesis Surgery. *Curr Urol Rep.* 2019;20(4):16.
516. Yafi FA, Brady J, Wilson SK. A new male sling for minimal to moderate incontinence and climacturia. *Int J Impot Res.* 2020.
517. 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.
518. 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.

519. Wheldon CW, Polter EJ, Rosser BRS, Kapoor A, Talley KMC, Haggart R, et al. Pain and Loss of Pleasure in Receptive Anal Sex for Gay and Bisexual Men following Prostate Cancer Treatment: Results from the Restore-1 Study. *J Sex Res.* 2021;1-8.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. 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.
525. 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.
526. 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.
527. Lin H, Wang R. The science of vacuum erectile device in penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol.* 2013;2(1):61-6.
528. Wassersug R, Wibowo E. Non-pharmacological and non-surgical strategies to promote sexual recovery for men with erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 5):S776-s94.
529. 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.
530. Fode M, Sonksen J. Sexual Function in Elderly Men Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT). *Sex Med Rev.* 2014;2(1):36-46.
531. 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.
532. 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.
533. Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):49.
 534. 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.
 535. 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.
 536. 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.
 537. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *Eur Urol*. 2017;71(6):936-44.
 538. Averbeck MA, Marcelissen T, Anding R, Rahnema'i MS, Sahai A, Tubaro A. How can we prevent postprostatectomy urinary incontinence by patient selection, and by preoperative, peroperative, and postoperative measures? International Consultation on Incontinence-Research Society 2018. *Neurourol Urodyn*. 2019;38 Suppl 5:S119-s26.
 539. 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.
 540. 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.
 541. 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.
 542. 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.
 543. 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.
 544. Biarreau X, Aharony S, Campeau L, Corcos J. Artificial Urinary Sphincter: Report of the 2015 Consensus Conference. *Neurourol Urodyn*. 2016;35 Suppl 2:S8-24.
 545. 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.

546. 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.
547. 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.
548. 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.
549. Villeirs L, Tailly T, Ost P, Waterloos M, Decaestecker K, Fonteyne V, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature. *Int J Urol*. 2020;27(2):98-107.
550. 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.
551. 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.
552. 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/>.
553. 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.
554. Hanson B, MacDonald R, Shaikat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1081-95.
555. 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.
556. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(3):304-25.
557. 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.
558. 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.
559. Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21(2):168-74.

560. Andrews JR, Hebert KJ, Boswell TC, Avant RA, Boonipatt T, Kreutz-Rodrigues L, et al. Pubectomy and urinary reconstruction provides definitive treatment of urosymphyseal fistula following prostate cancer treatment. *BJU Int.* 2021;128(4):460-7.
561. Nosé BD, Boysen WR, Kahokehr AA, Inouye BM, Eward WC, Hendershot EF, et al. Extirpative Cultures Reveal Infectious Pubic Bone Osteomyelitis in Prostate Cancer Survivors With Urinary-Pubic Symphysis Fistulae (UPF). *Urology.* 2020;142:221-5.
562. Kahokehr AA, Boysen WR, Schild MH, Nosé BD, Huang J, Eward W, et al. Urinary Pubic Symphysis Fistula Leads to Histopathologic Osteomyelitis in Prostate Cancer Survivors. *Urology.* 2021;148:297-301.
563. Gupta S, Zura RD, Hendershot EF, Peterson AC. Pubic symphysis osteomyelitis in the prostate cancer survivor: clinical presentation, evaluation, and management. *Urology.* 2015;85(3):684-90.
564. Harris CR, McAninch JW, Mundy AR, Zinman LN, Jordan GH, Andrich D, et al. Rectourethral Fistulas Secondary to Prostate Cancer Treatment: Management and Outcomes from a Multi-Institutional Combined Experience. *J Urol.* 2017;197(1):191-4.
565. Lavien G, Chery G, Zaid UB, Peterson AC. Pubic Bone Resection Provides Objective Pain Control in the Prostate Cancer Survivor With Pubic Bone Osteomyelitis With an Associated Urinary Tract to Pubic Symphysis Fistula. *Urology.* 2017;100:234-9.
566. 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.
567. Thorstenson A, Bratt O, Akre O, Hellborg H, Holmberg L, Lambe M, et al. Incidence of fractures causing hospitalisation in prostate cancer patients: results from the population-based PCBaSe Sweden. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2012;48(11):1672-81.
568. Attard G, Merseburger AS, Arlt W, Sternberg CN, Feyerabend S, Berruti A, et al. Assessment of the Safety of Glucocorticoid Regimens in Combination With Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized, Open-label Phase 2 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1159-67.
569. James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I, et al. TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2016;20(53):1-288.
570. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *Bonekey Rep.* 2015;4:716.
571. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(10):922-32.
572. 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.

573. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(1):48-58.
574. 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.
575. 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.
576. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3697-704.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. 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.
584. 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.
585. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.



586. Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klatte T, et al. Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *European urology focus*. 2019;5(6):1029-57.
587. Würnschimmel C, Wenzel M, Wang N, Tian Z, Karakiewicz PI, Graefen M, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urologic oncology*. 2021;39(12):830.e17-.e26.
588. Giacalone NJ, Wu J, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW, et al. Prostate-Specific Antigen Failure and Risk of Death Within Comorbidity Subgroups Among Men With Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3781-6.
589. Marshall CH, Chen Y, Kuo C, Cullen J, Jiang J, Rosner I, et al. Timing of Androgen Deprivation Treatment for Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer in the Context of Novel Therapies. *J Urol*. 2021;206(3):623-9.
590. 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.

KAPITEL 23

Förslag på fördjupning

”Om PSA-prov för att upptäcka prostatacancer i ett tidigt skede”, utgiven av RCC i samverkan och 1177: <https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/om-1177-varldguiden/>

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

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-varldplan/>

Nationellt samordnat införande av nya läkemedel:
<https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/nyheter/nyheter/nationelltordnatinforandearenf orutsattningforjamlikvard.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/varldprogram/>
och för palliativ vård:
<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/palliativ-varld/varldprogram/>

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/>

De europeiska specialistföreningarnas riktlinjer för prostatacancer:
<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>

Svenska palliativregistret: <https://palliativregistret.se/>

Nationella vårdplanen för palliativ vård, ett beslutsstöd för vård av patienter i livets slutskede:
<http://palliativutvecklingscentrum.se/varldpersonal/nationell-varldplan-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. Den finns också tillgänglig på nätet: [skrift-om-sexuell-rehab_low_skyddad.pdf \(prostatacancerforbundet.se\)](http://prostatacancerforbundet.se/skrift-om-sexuell-rehab-low-skyddad.pdf)

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

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2021

Ola Bratt, ordförande, professor, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset
Camilla Thellenberg Carlsson, docent, onkolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr
Sebastian Fors, urolog, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr
Hampus Nugin, urolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Mellansverige
Stefan Carlsson, docent, urolog, Karolinska US, Solna, RCC Stockholm Gotland
David Robinson, docent, urolog, Urologikliniken Regionen Jönköpings län, RCC Sydöst
Kirsten Björnlinger, onkolog, Länssjukhuset Ryhov i Jönköping, RCC Sydöst
Johan Stranne, docent, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst
Jon Kindblom, 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
Camilla Wennerberg, uroterapeut, specialistsjuksköterska, Urologimottagningen, Kalmar länssjukhus
Per Fransson, docent, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Elisabeth Skeppner, med. dr., kurator, Urologikliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Kent Lewén, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet
Karin Olsson, koordinator, RCC Mellansverige
Camilla Byström, koordinator, RCC Mellansverige

24.3 Adjungerade experter

Patologi:

Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Bilddiagnostik (PET-DT och skintigrafi):

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

Bilddiagnostik (MRT)

Jonas Wallström, med. dr., radiolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Onkologi

Lennart Åström, med. dr., onkolog

Sexologi:

Carina Danemalm Jägersvall, sexualrådgivare, uroterapeut, Kirurgkliniken, Växjö

Primärvård:

Elinor Nemlander, vårdutvecklingsledare CaPrim, specialistläkare allmänmedicin, Sophiahemmetts Husläkarmottagning, Stockholm

Ärftlighet och prostatacancer, genetisk testning

Anna Öfverholm, klinisk genetiker, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Anders Edholm, patolog, Skånes universitetssjukhus

Kvalitetsregister, kvalitetsindikatorer och patientöversikt

Ingela Frank Lissbrant, med. dr., onkolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Biverkningar från nedre urinvägar

Daniela Volz, urolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Osteoporos

Östen Ljunggren, professor i benmetabolism, Uppsala universitet

Klinisk kemi (PSA):

Charlotte Becker, med. dr., Skånes universitetssjukhus

24.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Jan-Erik Damber, Karin Braide, Sten Nilsson, Bodil Westman, Bernt Åslund, Calle Waller, Marianne Sanderöth, Ove Andrén (ordförande 2016 till juli 2019), Johan Styrke, Eva Johansson, Göran Ahlgren, Bengt Friedrich, Marie Hjälms-Eriksson, Mats Andén, Inge Nilsson och Anna-Carin Börjedahl.

24.5 Jäv och andra bindningar

Några medlemmar i vårdprogramgruppen har av läkemedelsföretag arvoderade uppdrag som föreläsare. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer kan rekvideras från Regionalt cancercentrum i Mellansverige.

24.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Ola Bratt till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se.

Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll.

- Region Norr
- Region Sydöst
- Region Västra götaland
- Region Halland
- Region Stockholm/Gotland
- Region Sörmland
- Region Kronoberg

- Region Skåne
- Region Uppsala Primärvård
- Region Värmland
- Region Örebro län
- Region Västmanland
- Region Gävleborg
- E-hälsomyndigheten
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
- Svensk urologisk förening
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Svensk Förening för Sexologi
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad (SFPO)
- Svensk sjuksköterskeförening/Sjuksköterskor i cancervård
- Dietisternas riksförbund
- Fysioterapeuternas Sektion för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (SWEDPOS)
- Riksföreningen för sjuksköterskor inom urologi
- Svensk förening för allmänmedicin (Sfams)
- Nationella arbetsgruppen cancerläkemedel (NAC)
- Nationell arbetsgrupp Prevention
- Nationella arbetsgruppen för Kontaktsjuksköterskor och Min vårdplan
- Nationellt programområde Levnadsvanor (NPO-LV)
- Prostatacancerförbundet
- Patientföreningen för transpersoner
- Medicintekniska produktrådet (MTP-rådet)

Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Broschyr om PSA-prov

Broschyren gavs ut av Socialstyrelsen 2008 till 2021. Nu har ansvaret för utgivningen tagits över av RCC i samverkan och 1177. Brochyren kommer inte att som tidigare tryckas upp centralt, utan varje huvudman har ansvar för att den distribueras i pappersform eller används digitalt. Länk till broschyren: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/>

Om PSA-prov för att upptäcka prostatacancer i ett tidigt skede

Fördelar och nackdelar

Utgivningsår 2021

1177
VÅRDGUIDEN

BILAGA 2

Exempel på protokoll för MRT prostata

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

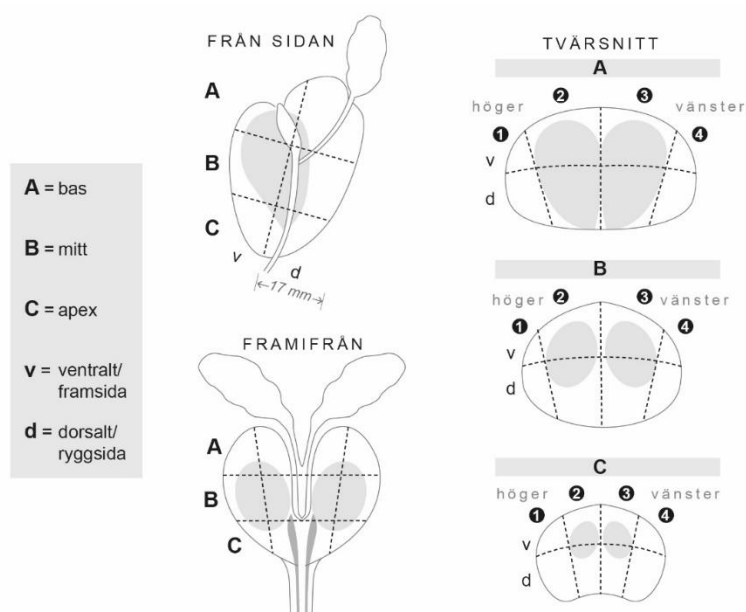
Parametrar Sekvenser	Puls- sekvens	TR/TE (ms)	Snitt- tjocklek (mm)	Gap	FOV (mm)	Upplösning Fas/Frekv. (mm)		
T2-viktad sagittal/axial/koronal	TSE/FSE	Beror på fabrikat och magnet- styrka	3	inget	120-200	$\leq 0,7/\leq 0,4$	Biparametriskt	Multiparametriskt
DWI, axial b=50, 2-500, 800-1000 + Högt b-värde 1400- 2000 (kalkylerad eller undersökt separat)	SE-EPI	$\geq 3000/$ ≤ 90	≤ 4	inget	160-220	$\leq 2,5/\leq 2,5$		
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	$\leq 1,5/\leq 1,5$		
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	$\leq 2,0/\leq 2,0$		

BILAGA 3

Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata

Datum utförd MRT: _____

Personnummer: _____ Namn: _____



Ange upp till tre förändringar som kodas t.ex. 1Cv eller 1Cd där v = ventralt och d = dorsalt. Flera koder kan anges för respektive förändring. Diameter anges som heltal i mm och mäts i perifer zonen (PZ) som största mått utmed kapseln (bredd), samt djup och höjd och i transitionszonen med största diametrar (bredd x djup x höjd) såvida den inte är belägen anterior och växer mot främre kapseln då måttet blir utmed kapseln. Axialt mått (bredd och djup) mäts i perifer zonen på ADC-kartan eller sekvens där den framträder tydligast. Höjden mäts på sagittal eller koronal T2-viktad sekvens.

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

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

BILAGA 4

Mall för patologiremiss för prostatabiopsier

Kliniska data, frågeställning, palpationsfynd markeras i fig.

Hö

Vä

Övrig information:

Datum		Inremitterande läkare		Preparatkod	
Inskickandet av denna remiss bekräftar att patienten (alt vårdnadshavare/härstående) informerats om - och samtycker till - ett 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 otörmogen att lämna samtycke				Kostn. grupp:	Sign
				Antal kloss:	Sign
				Storsh. kloss:	Sign
Laboratoriets anteckningar (Skriv inte i markerade fält. Remissen databehandlas)				Antal glas	Sign
1AD	2BV	4CD		Storsh. glas	Sign
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

URO-KVAST-gruppens rekommendationer håller för närvarande på att uppdateras.

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 den siffra som bäst stämmer överens med vad du upplevt **den senaste månaden**.

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

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du varit tvungen att urinera oftare än varannan timme?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft ett avbrott i urinflödet, d.v.s. urinflödet satte igång, stannade upp, och satte igång igen?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft svårt att vänta med att urinera efter det att du känt behov av att göra det?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du tyckt (upplevt) att strålen varit svag?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid

Hur ofta har du haft behov av att krysta eller ta i för att komma igång med att urinera?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 Nästan alltid



Hur ofta har du vanligtvis behövt gå upp och urinera från det att du lagt dig på kvällen till dess att du stigit upp på morgonen?

Aldrig 0 1 2 3 4 5 gånger eller fler

Summa poäng på fråga 1–7: _____ (IPSS)

Om dina urineringsbesvär skulle vara oförändrade under resten av ditt liv, hur skulle du uppleva det?

Mycket nöjd 0 1 2 3 4 5 Fruktansvärt

Läcker du urin?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara urinläckage

Har du ofrivillig gasavgång?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du diarréer eller besväras av lös avföring?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du svårighet att hålla avföring?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 Värsta tänkbara

Har du eller har haft blod i avföringen?

Nej

Ja

Har du eller har haft slem i avföringen?

Nej

Ja

Har du problem att få erektion/stånd?

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

Har du problem med att behålla erektionen/ståndet?

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



Har du problem med sexuell lust?

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

Hur viktigt är sexlivet för dig?

Helt oviktigt 0 1 2 3 4 5 Mycket viktigt



BILAGA 7

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 prostatacancer 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 cancerens utbredning och allvarlighetsgrad, 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. En del behöver genomgå en operation eller strålbehandling efter några år, men många slipper behandling livet ut. Möjligheten till bot minskar sällan om operationen eller strålbehandlingen genomförs efter några års aktiv monitorering, men den kan då bli mer omfattande än om den hade getts i ett tidigare skede.

Inför aktiv monitorering bör en magnetkameraundersökning av prostata ha utförts. Ibland är det motiverat att ta nya vävnadsprover för att utesluta 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.

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 görs vanligen med "robotassisterad titthålsteknik" genom 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 öppen teknik blir blödningen oftast större, vilket gör sjukhusvistelsen någon dag längre. Urinkatetern behöver oftast vara kvar några dagar längre efter en öppen operation.

Strålbehandling

Strålbehandling kan ges med olika tekniker. Om cancer 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 startar omkring en vecka efter bildtagningen.

En kombination av yttre och inre strålbehandling (brakyterapi) används när cancer 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.

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 komplikationer och biverkningar är sällsynta (1 till 2 på 100).

Sexuella förändringar

Både operation och strålbehandling påverkar sexlivet. Sädesvätskan försvinner alltid efter en operation och oftast efter en strålbehandling. Orgasmförmågan finns kvar, men en del män upplever orgasmen annorlunda.

Direkt efter en operation behöver nästan alla använda läkemedel för att få erektion (stånd). Erektionsförmågan kan återhämta sig under ett par år, ibland så mycket att läkemedel inte längre behövs. Graden av återhämtning beror på hur utbredd cancer 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 omkring hälften använda läkemedel för att få god erektion. Om även hormonbehandling ges försvinner sexlusten och därmed erektionen under upp till ett år efter avslutad behandling. Graden av återhämtning beror på hur god erektionen var före behandlingen.

Behandling av prostatacancer minskar eller förhindrar möjligheten att bli biologisk förälder. Du kan välja att lämna spermier för nedfrysning. Beroende på din ålder 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. Risken för urinläckage är högre om mannen har hög ålder, om cancer är stor och om urinblåsans funktion är rubbad. Risken påverkas också av kirurgens skicklighet. Om läckaget är besvärande kan det minskas med olika typer av kirurgiska ingrepp.

Strålbehandling ger sällan 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. För män som redan före behandlingen har besvär med täta urinträngningar eller har svårt att tömma blåsan är en operation ofta bättre än strålbehandling.

Efter en strålbehandling kan det komma blod i urinen, eftersom blodkärlen i urinblåsan kan bli sköra av strålningen.

Tarmbiverkningar

En yttre strålbehandling ger oftast lösare, tätare avföring, slem och gasbildning mot slutet av behandlingen. Besvären brukar försvinna efter några månader, men en femtedel får bestående tarmpåverkan: tätare och kanske mer brådskande behov av att tömma tarmen. En del får även lösare avföring och slembildning från ändtarmen. 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. Blödning från tarmen förekommer också.

Operation för prostatacancer ger sällan tarmbiverkningar.

Övriga biverkningar

Alla operationer ger en liten risk för blödning och infektion. På sikt ökar risken för bräck något.

Om lymfkörtlar tas bort vid operationen finns risk för problem med svullna ben (lymfödem). Även svullnad av penis och pung förekommer.

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 och tabletter ges ofta tillsammans med strålbehandling under ett halvt till tre år. Injektionerna ger svettningar och värmevallningar. De minskar också sexlusten och brukar orsaka några kilos viktökning. En del upplever att humöret påverkas. Hormonbehandling med tabletter ger sällan sådana biverkningar. De ger däremot ofta ömhet i bröstet. För att motverka att förstoring av bröstet ges en dos strålning mot bröstet.

Uppföljning och kompletterande behandling

De flesta som behandlas för tidigt upptäckt prostatacancer blir botade, men alla följs ändå upp med regelbundna PSA-prov i minst tio år. PSA-värdet ska efter en botande behandling vara mycket lågt. Om det finns cancer kvar efter en operation eller strålbehandling ökar PSA-värdet långt innan mannen kan känna av återfallet i cancersjukdomen.

Om PSA-värdet ökar efter en operation ges ofta strålbehandling eller hormonell behandling, men om ökningen är långsam behövs ofta ingen behandling alls, åtminstone inte under de första åren. Efter en strålbehandling innebär ett stigande PSA-värde på låga nivåer inte alltid återfall i cancer. Om PSA-värdet fortsätter att stiga ges ofta hormonell behandling – antingen direkt eller efter några år. En kompletterande operation, inre strålbehandling eller frysbehandling kan ibland övervägas. Risken för biverkningar är dock ganska stor, eftersom läkningsförmågan är dålig i bestrålade områden.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2022



BILAGA 8

Patientinformation: Egenvård

Du kan göra en hel del själv för att du ska fortsätta att må så bra som möjligt. Vi har samlat några råd här.

Motion

En halvtimmes rask promenad eller motsvarande motion tre gånger i veckan gör gott för både kroppslig och själslig hälsa. Om du rör dig mycket minskar din risk att få hjärt- och kärlsjukdomar. Försök att sitta och ligga så lite som möjligt under dagen. Om du har hormonbehandling är det viktigt att du håller igång kroppen så mycket du kan. Motion och lätt styrketräning minskar risken för att dina muskler ska försvagas och för att ditt skelett ska urkalkas och blir skört. Motion kan även minska svettningar och värmevallningar. Hälso- och sjukvården även kan ge stöd för att öka fysisk aktivitet. Om du tror att du borde öka din fysiska aktivitet kan du diskutera detta med din kontaktsjuksköterska eller med din allmänläkare.

Rökning

Rökning ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar, lungsjukdomar, sexuella problem och många cancersjukdomar. Om du är rökare och har en liten prostatacancer, kan risken vara större att du dör som en följd av rökningen än att du dör av din prostatacancer. Rökstopp kan alltså vara den viktigaste åtgärden för din hälsa!

Rökstopp minskar dessutom risken för komplikationer efter operationer och kan öka effekten av strålbehandling.

Sjukvården erbjuder hjälp med rökstopp. Fråga din kontaktsjuksköterska var du kan få hjälp. Det finns även en nationell Sluta-röka-linje, 020-84 00 00, [Sluta-Röka-Linjen för dig som vill sluta med tobak \(slutarokalinjen.se\)](http://www.slutarokalinjen.se)

Alkohol

Män som dricker mer än 14 standardglas alkoholhaltiga drycker i veckan löper risk att kroppen tar skada på sikt. Med standardglas menas t ex 33 centiliter starköl, 12–15 centiliter vin eller 4 centiliter sprit. Om du behöver stöd för att förändra dina alkoholvanor kan du vända dig till din kontaktsjuksköterska, din vårdcentral eller den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48. Du kan läsa mer på <http://www.alkohollinjen.se>.

Kost

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. Forskning talar

för att övervikt ökar risken för att drabbas av allvarlig prostatacancer och att stora mängder socker ofta leder till övervikt. Du kan läsa mer om kost på [Livsmedelsverkets webbplats](#).

En del livsmedel och näringsämnen har i vetenskapliga undersökningar haft samband med en något lägre risk att utveckla prostatacancer, men resultaten var varit osäkra. Vi kan därför inte ge några rekommendationer om kost för att minska risken för prostatacancer. Exempel på sådant som undersökts är fet fisk, sojaböner, tomater, grönt te, linfrö, råg, kål, broccoli, gul lök och granatäpple.

För män som får hormonbehandling för prostatacancer är det extra viktigt att få i sig tillräckligt med kalcium för att inte skelettet ska bli skört. Mjölk, fil och yoghurt, eller motsvarande vegetariska kalciumberikade produkter, är för många den största källan till kalcium. Två till fem deciliter per dag brukar räcka, beroende på vilken mat man äter för övrigt. Ost till en smörgås innehåller lika mycket kalcium som ett glas mjölk. Även bladgrönsaker och nötter är rika på kalcium.

Om du har problem med aptiten och ofrivilligt minskar i vikt, har svårt att äta varierad mat med frukt och grönsaker eller att få tillräckligt med kalcium, bör du prata med din kontaktsjuksköterska. Hen kan förmedla kontakt med en dietist, som kan ge dig individanpassade kostråd för att säkerställa energi- och näringsintaget.

Komplementär och alternativ medicin

Komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. Därför avråder vi från att du använder sådan om du inte först har diskuterat med din läkare och fått besked om att den kan kombineras med din behandling. Du kan läsa mer på RCC:s webbsida [länk](#).

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2022



BILAGA 9

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. Sädsvätskan minskar i mängd vid orgasm och försvinner ofta helt.

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 sädsvätska 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 sädsvätska i samband med orgasmen. Du kan därför inte bli biologisk förälder efter operationen.

Fertilitet under och efter cytostatika och hormonell behandling

Behandling med cytostatika i kombination med hormonell behandling kan leda till minskad produktion av könshormoner och till att spermieproduktionen upphör.

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](https://www.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.

Nedan följer en kort beskrivning av de olika erektionsstödande 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 recept på förpackningar om fyra tabletter vardera av olika läkemedel, så att du kan prova dem och sedan välja den som fungerar bäst för dig. Därefter kan du hämta ut större förpackningar (tolv tabletter). Dessa läkemedel ingår inte i läkemedelsförmånen och priset varierar mellan olika sorter och apotek.

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, muskelsmärter.

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 kärlekskramp eller behandlas med nitroglycerinsalva måste du därför berätta det för din läkare.

Det säljs många falska varianter av dessa läkemedel på internet. Eftersom man aldrig kan vara säker på vad de innehåller avråder vi absolut från att du köper läkemedel på annat sätt än från apotek.

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 penis 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, vibrator, penisring och penisstöd

Sjukvården tillhandahåller inga sexhjälpmedel. De kan köpas på apotek eller i butiker som säljer sexhjälpmedel (både apotek och butiker har också försäljning på internet).

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

Om din erektion inte håller i sig tillräckligt länge, kan du prova att använda en penisring. Den blockerar återflödet av blod från penis och gör därför att erektionen kan behållas längre. Vid erektion träs ringen ner över penis, mot penisroten.

För en del män med svag erektion kan ett penisstöd (Elator) hjälpa vid samlag och onani. Stödet användas tillsammans med erektionsstimulerande läkemedel. Det kan beställas på internet.

En vibrator kan underlätta orgasm, erektion och anal stimulering.

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.

Mer information

- Sex, samliv & prostatacancer. En fördjupning av Carina Daneman Jägervall och Ola Bratt. Boken delas ut vid många urologimottagningar och kan beställas från Prostatacancerförbundet. Den finns också tillgänglig på nätet: https://prostatacancerforbundet.se/media/axmnebig/skrift-om-sexuell-rehab_low_skyddad.pdf.
- Du, jag & sex. Om lust och närhet i parrelationer av Ida Flink & Steven James Linton
- Kärlek på allvar. Att välja och behålla en relation av Daniella Gordon
- Lust & Olust. Om sex, närhet och anknytning av Malin Drevstam

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2022

BILAGA 10

Patientinformation: Hormonell behandling

När används hormonell behandling?

Prostatacancer cellerna behöver testosteron för att kunna växa. Därför kan man ofta bromsa sjukdomen under lång tid genom att blockera testosteronet. Om prostatacancer har spridit sig, eller om mannen har andra sjukdomar som gör att operation eller strålbehandling inte är lämpliga, ger man därför hormonell behandling.

Prostatacancer celler blir mer känsliga för strålning om de inte får tillgång till testosteron. Strålbehandling mot prostatan kombineras därför ofta med hormonell behandling under ett halvt till tre år.

Olika typer hormonell behandling för prostatacancer

Bikalutamid är tabletter som blockerar testosteronets effekt i cancer cellerna.

Testosteronnivåerna i blodet sjunker inte. Den sexuella lusten och förmågan att få erektion brukar därför inte påverkas i så hög grad. Den vanligaste biverkningen är ömma och förstorade bröstkörtlar. Detta kan lindras med en dos strålbehandling mot bröstkörtlarna innan tablettbehandlingen påbörjas. Ibland används bikalutamid tillsammans med hormoninjektioner. Då påverkas inte bröstkörtlarna.

Medicinsk kastration med hormoninjektioner (GnRH-analog eller GnRH-antagonist) hämmar testiklarnas produktion av testosteron. Det finns flera olika läkemedel som alla har samma effekt. Injektionerna ges i bukfettet eller sätesmuskeln med 1, 3 eller 6 månaders mellanrum. När man startar behandling med hormoninjektioner ökar först testosteronhalten i blodet innan produktionen av testosteron upphör. Därför inleds behandlingen med en tablett bikalutamid om dagen under omkring en vecka före den första hormoninjektionen. Tabletterna motverkar testosteronökningen, som annars kan stimulera cancer. Du fortsätter med tabletterna under sammanlagt 4 veckor. Inför de följande injektionerna behövs inga tabletter.

Kirurgisk kastration innebär att man opererar bort testiklarna eller innehållet i testiklarna, vilket gör att produktionen av testosteron upphör helt. Effekten och biverkningarna av operationen är desamma som vid medicinsk kastration med hormoninjektioner.

Kompletterande behandling: Många män med spridd prostatacancer får utöver kastrationsbehandling även tillägg av cellgifter (cytostatika) eller någon av de nya typerna av hormonbehandling. Dessa behandlingar beskrivs inte här. Om någon tilläggsbehandling är aktuell för dig kommer att du att få särskild information om denna.



Biverkningar av kastrationsbehandling (medicinsk och kirurgisk)

Om du upplever biverkningar av din behandling bör du berätta om dina besvär för din läkare eller kontaktsjuksköterska. Det kan finnas läkemedel som lindrar besvären. Ibland kan det vara möjligt att byta behandling. De vanligaste biverkningarna av hormoninjektioner och kirurgisk kastration är:

Värmevallningar och svettningar, oftast på natten eller i vila. Det finns läkemedel som kan minska besvären. Akupunktur och motion kan också hjälpa.

Den sexuella lusten upphör oftast, eftersom lusten är beroende av testosteronhalten i blodet. Oftast försämras även förmågan att få 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.

En del män upplever nedstämdhet, trötthet, minskad initiativförmåga och försämrat minne. En del kan behöva behandling för depression.

Skelettet kan bli urkalkat och skörare efter några års behandling. Benskörhet (osteoporos) ökar risken för benbrott. Senast efter tre års behandling bör bentätheten mätas. Om du utvecklar benskörhet bör du få skelettstärkande läkemedel. Motion stärker skelettet och minskar risken för benbrott. Om du är rökare kan du minska risken för benskörhet genom att sluta röka.

Hormonbehandling i kombination med strålbehandling

Om cancer är utbredd eller av en allvarlig mikroskopisk typ har strålbehandlingen bättre effekt om den kombineras med hormonbehandling. Ofta ges både bicalutamidtabletter och en eller flera hormonsprutor, som tar bort det manliga könshormonet testosteron under 6 till 9 månader. Ibland fortsätter behandlingen med bicalutamid 2–3 år efter avslutad strålbehandling. Din onkologläkare ger dig en rekommendation om hur din behandling bör planeras.

När den hormonella behandlingen är avslutad avtar biverkningarna av hormonbehandlingen successivt, 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 genom blodprov.

Behov av stöd

Prata med dina närstående om hur du mår och om vilka biverkningar du har. Då är det lättare för dem att hjälpa dig. Berätta även för din kontaktsjuksköterska och din läkare för råd, stöd och eventuell justering av behandlingen. Behovet av att prata med någon kan öka när man får en allvarlig sjukdom, men alla har inte någon att prata med. Du kan få stöd av andra i liknande situation genom att ta kontakt med en patientförening eller en stödperson. Din kontaktsjuksköterska kan hjälpa dig med detta.

Vad kan du göra själv?

Regelbunden motion motverkar många av biverkningarna av hormonbehandlingen. Tänk på att lite motion är bättre än ingen. Om du röker är det bra om du kan sluta eller åtminstone minska. Vad vi äter har betydelse för alla människor, inte bara för dem som har prostatacancer. Ät gärna mycket frukt, grönsaker, fisk och fiberrikt bröd, men undvik sötade livsmedel och drycker.

Senare tillägg av annan behandling

Med tiden kan cancercellerna bli mindre känsliga för den hormonella behandlingen. Då kan det bli aktuellt med tillägg av andra läkemedel som kan bromsa sjukdomen. Behandlingen med hormoninjektioner fortsätter vanligen livet ut.

Nationella vårdprogramgruppen för prostatacancer, våren 2022

Uppföljning av män med prostatacancer

229

BILAGA 12

Information om patient- och närståendeföreningar

Skriven av Prostatacancerförbundet

Ett diagnosbesked om en cancersjukdom är nästan undantagslöst en svår och omtumlande upplevelse för patienten och för närstående. En vanlig omedelbar reaktion är total blockering: patienten kan då inte ta till sig den information som förmedlas från läkare och kontaktsjuksköterska. En annan, kanske lika vanlig reaktion, är att så fort som möjligt söka kunskap och information om allt som finns att veta om sjukdomen. En tredje är för många män "ta bort skiten och gör det med en gång". Dessa och många andra reaktioner efter diagnosen är naturliga, men det är viktigt att förstå att vi som prostatacancerpatienter, med få undantag, har tämligen gott om tid att bearbeta och få en egen förståelse för vår sjukdom och nya situation. Det är bra som patient ta aktiv del i beslut om sin behandling. Det finns dessutom tid för en ny medicinsk bedömning av en annan läkare ("second opinion"), för dem som önskar detta. Många män behöver ingen behandling, utan enbart uppföljning med återkommande kontroller. Andra män behöver få botande behandling i form av operation eller olika strålbehandlingar. I senare skeden finns en lång rad av kompletterande behandlingar som kan bromsa sjukdomen.

För många män som nyligen fått en prostatacancerdiagnos och för deras närstående, är det viktigt att hitta forum och sammanhang för att tillsammans med andra män i samma situation inhämta kunskap eller bara få prata och umgås. Behoven varierar beroende på vilken sorts person man är och var man befinner sig i sin sjukdom, men hos patientföreningarna finns det något för alla. I det Nationella vårdprogrammet för prostatacancer anges att läkare och kontaktsjuksköterskor ska informera om patient- och närståendeföreningarna och vid behov förmedla en inledande kontakt.

I Sverige finns 27 föreningar för prostatacancer patienter och deras närstående, minst en i varje region. Tillsammans har de över 12 000 medlemmar. Föreningarna ordnar aktiviteter som föreläsningar, utflykter och liknande arrangemang. Många föreningar stöder även forskning om prostatacancer. Alla medlemmar får en nationell tidning, Prostatanytt, 4 ggr/år. Många föreningar har även en egen medlemstidning.

Alla de 27 föreningarna är anslutna till paraplyorganisationen Prostatacancerförbundet. Förbundet har många och täta kontakter med berörda myndigheter, och ingår i den internationella organisationen för prostatacancer, UOMO The European Prostate Coalition.

Prostatacancerförbundets kansli
Adress: Barks väg 14, 170 73 Solna

Öppettider: måndag–fredag, telefontid mellan 09.00–12.00 och 13.00–16.00.

Telefon: [08-655 44 30](tel:08-6554430) **E-post:** kansli@prostatacancerforbundet.se

Hemsida: www.prostatacancerforbundet.se

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 syrgasbehandling kan tänkas bli aktuell. En av de mest betydelsefulla orsakerna till symptomutveckling är en fördröjd inflammatorisk reaktion i kapillärer i drabbad vävnad - oblittererande arterit. Hyperbar syrgasbehandling stimulerar kärlnybildning, och kan reversera effekterna av den inflammatoriska reaktionen i drabbad vävnad. Hyperbar syrgasbehandling 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 symptomfrihet / i det närmaste symptomfrihet vid proktit- och cystitrelaterade symptom 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	
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	
J N	
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 Mikroskopisk Macrooskopisk
6. Förekomst av rectal blödning	Ingen Symtomgivande mikroskopisk Macrooskopisk
7. Miktionsmönster	Antal miktioner per dygn ≤ 8 Antal miktioner per dygn > 9 Mikterad volym (medel) > 200 Mikterad volym (medel) < 200
8. Avföringsmönster	Vanligen normal avföring Vanligen lös avföring / slem
9. Läckage av urin	Vanligen inte något läckage Läckage av urin
10. Läckage av faeces	Vanligen inte något läckage Läckage av faeces
11. Smärta eller sveda (VAS ≥ 3) vid vattenkastning eller avföring	Vanligen inga smärtor Smärtor ≥ 1 gång i veckan
12. Betydelse för normal livsföring	Hur ofta besvären hindrar patienten från att göra saker han/hon annars skulle ha gjort? Aldrig Sällan Ganska ofta Hela tiden
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 åtgärdsbara 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 dyngsvolymer
Antal miktioner	Normalt 5-8
Mikterad volym (medel)	200-400ml

Observera att patienter med polydipsi (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 slemproduktion 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 erforderliga 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.



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