

Prostatacancer

Nationellt vårdprogram

2025-09-30 Version: 10.0



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1	11
Förändringar och förbättringsområden	11
1.1 Väsentliga nyheter och förändringar	11
1.2 Förbättringsområden	14
Kapitel 2	17
Inledning.....	17
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	17
2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner	17
2.3 Standardiserat vårdförlopp	18
2.4 Lagstöd	18
2.5 Evidensgradering	19
2.6 Vårdprogrammets giltighet för personer med prostata som inte är män.....	19
2.7 Förkortningar.....	20
Kapitel 3	23
Mål med vårdprogrammet	23
Kapitel 4	24
Bakgrund och orsaker.....	24
4.1 Incidens, dödlighet och prevalens	24
4.1.1 Incidens (antal nya fall).....	24
4.1.2 Dödlighet	26
4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer).....	27
4.1.4 Framtidsprognos.....	28
4.2 Orsaker och riskfaktorer	28
4.2.1 Påverkbara faktorer för att minska risken	29
4.3 Naturalförlopp	30
Kapitel 5	31
Primär medicinsk prevention.....	31
5.1 5-alfareduktashämmare	31



5.2	Acetylsalicylsyra, statiner och metformin	31
Kapitel 6	33	
Testning för tidig diagnostik	33	
6.1	Befolkningsbaserad screening	33
6.2	Organiserad prostatacancertestning	33
6.2.1	Skillnader mellan rekommendationerna om diagnostik inom OPT och i vårdprogrammet	34
6.2.2	Kompletterande diagnostiska tester inom OPT	36
6.3	Individbaserad prostatacancertestning	36
6.4	Handläggning av män i ärftlig riskgrupp utan konstaterad prostatacancer	38
6.4.1	Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen	38
6.4.2	Genetik	39
6.4.3	Uppföljning av män i ärftlig riskgrupp	40
6.5	Cancergenetisk utredning och testning för ärftlig cancerbenägenhet vid diagnostiserad prostatacancer	41
6.5.1	Testning för BRCA2	41
6.5.2	Övriga gener	42
Kapitel 7	43	
Klinisk diagnostik	43	
7.1	Indikationer för prostatapalpation och PSA-prov samt kriterier för remiss till standardiserat vårdförlopp (SVF)	43
7.2	Rekommendationer för fortsatt utredning	44
7.3	Prostata-specifikt antigen (PSA)	45
7.3.1	Allmänna överväganden	45
7.3.2	Felkällor vid bedömning av PSA-värden	46
7.3.3	5-alfareduktashämmarens effekt på PSA-värdet	47
7.3.4	PSA-densitet	48
7.3.5	Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA)	48
7.4	Andra diagnostiska test	48
7.5	Bilddiagnostik	50
7.5.1	Transrektalt ultraljud (TRUL)	50
7.5.2	Magnetresonanstomografi (MRT)	50
7.6	Prostatabiopsier	55
7.6.1	Allmänna överväganden	58
7.6.2	Infektiösa komplikationer och detektionsfrekvens vid transperineala biopsier i jämförelse mot transrektala biopsier	59
7.6.3	Transperineala biopsier	60
7.6.4	Rekommendationer för att minska risken för infektion efter transrektala komplikationer	60

7.6.5	Riktade biopsier efter MRT	61
7.6.6	Kompletterande perilesionella eller systematiska biopsier.....	62
7.6.7	Systematiska biopsier utan samtidiga riktade biopsier	63
7.6.8	Preparathantering vid riktade och systematiska biopsier.....	64
7.6.9	Uppföljning efter MRT utan cancerdiagnos, med eller utan biopsier.....	67
7.7	Diagnosbesked	69
7.8	Omvårdnad och rehabilitering i samband med diagnosbeskedet....	70
7.8.1	Kontaktsjuksköterska	71
7.8.2	Hälso- och sjukvårdskurator	71
7.8.3	Psykosocialt stöd	71
7.8.4	Närstående	73
7.8.5	Min vårdplan	73
7.8.6	Information om prostatacancer till patienten	74
7.8.7	Aktiva överlämningar	75
7.9	Patientföreningar	76
Kapitel 8		77
Kategorisering av tumören		77
8.1	Histopatologi	77
8.1.1	Inledning	77
8.1.2	Intraduktala epiteliala neoplasier	78
8.1.3	Klassificering av maligna tumörer enligt WHO 2022.....	79
8.1.4	Malignitetsgradering enligt Gleason och ISUP-grad	79
8.2	Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning.....	84
8.3	Utredning för stadieindelning	86
8.3.1	TNM-klassifikation enligt UICC (8:e upplagan, 2017)	87
8.3.2	Lokalt stadium (T).....	88
8.3.3	Regionala lymfkörtlar (N).....	89
8.3.4	Fjärrmetastasering (M)	90
Kapitel 9		92
Multidisciplinär konferens (MDK)		92
Kapitel 10		94
Primär behandling av prostatacancer utan spridning		94
10.1	Val av behandling	94
10.1.1	Bedömning av förväntad kvarvarande livstid	95
10.1.2	Bedömning av prognos inför kurativ behandling	95
10.1.3	Behandlingsval vid icke spridd prostatacancer	96
10.1.4	Kirurgi eller strålbehandling?	100
10.2	Behandlingsmetoder	103
10.2.1	Aktiv monitorering	103
10.2.2	Exspektans	108
10.2.3	Radikal prostatektomi	110



10.2.4	Primär extern strålbehandling.....	112
10.2.5	Brakyterapi: allmänna principer	118
10.2.6	Lågdosrat brakyterapi som singelbehandling	119
10.2.7	Högdosrat (HDR) brakyterapi som singelbehandling.....	119
10.2.8	Kombinerad högdosrat brakyterapi och extern strålbehandling.....	120
10.2.9	Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling.....	121
10.2.10	Strålbehandling med protoner	121
10.2.11	Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer	121
10.2.12	Fokal behandling	122
10.3	Neoadjuvant och adjuvant behandling.....	124
10.3.1	Hormonbehandling i samband med kirurgi	124
10.3.2	Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi	124
10.3.3	Hormonbehandling i samband med strålbehandling.....	126
10.3.4	Neoadjuvant och adjuvant behandling med cytostatika	129
10.3.5	Annan neoadjuvant och adjuvant behandling.....	130
10.4	Primär hormonell behandling vid M0	130
10.4.1	Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid).....	132
10.5	Omvårdnad och rehabilitering i samband med kurativt syftande behandling	133
10.5.1	Biverkningar.....	133
10.5.2	Information och stöd till patienten	134
Kapitel 11		135
Lokalt återfall efter kurativt syftande behandling.....		135
11.1	Återfall (stigande PSA) efter radikal prostatektomi	135
11.1.1	Bakgrund och utredning.....	136
11.1.2	Strålbehandling.....	138
11.1.3	Exspektans och hormonell behandling	143
11.2	Återfall (stigande PSA) efter strålbehandling	144
11.2.1	Bakgrund	145
11.2.2	Exspektans och hormonell behandling	147
11.3	Omvårdnad och rehabilitering i samband med besked om återfall	147
Kapitel 12		148
Primär behandling av prostatacancer med spridning.....		148
12.1	Oligometastatisk prostatacancer (inklusive cN1M0)	148
12.1.1	Introduktion.....	151
12.1.2	Primär spridning till regionala lymfkörtlar (cN1M0)	151
12.1.3	Primär oligometastatisk fjärrspridning (M1)	152
12.1.4	Oligometastatiskt återfall med lymfkörtelmetastaser (cN1M0).....	154
12.1.5	Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning (M1)	155
12.2	Primär behandling vid fjärrmetastaser (M1, ej oligometastatisk prostatacancer)	156
12.3	Bedömning av äldre för onkologisk behandling	161

12.3.1	Exempel på skattningsverktyg	162
12.4	Kardiovaskulär riskbedömning vid antihormonell långtidsbehandling	163
12.5	Kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika	163
12.6	Olika typer av kastrationsbehandling	164
12.6.1	Kirurgisk kastration	164
12.6.2	Medicinsk kastration med GnRH-agonist.....	164
12.6.3	Medicinsk kastration med GnRH-antagonist.....	165
12.6.4	Kombinerad androgen blockad.....	166
12.6.5	Intermittent behandling med GnRH-agonist/antagonist	166
12.6.6	Östrogenbehandling	166
12.6.7	Nya hormonellt verkande behandlingar – androgen receptor pathway inhibitors (ARPi)	167
12.6.8	Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom.....	167
Kapitel 13.....	169	
Kastrationsresistent prostatacancer.....	169	
13.1	Definition och initial handläggning	169
13.2	Bedömning av äldre för onkologisk behandling vid kastrationsresistent sjukdom	170
13.3	Kastrationsresistent prostatacancer utan påvisad spridning (CRPC M0)	171
13.4	Kastrationsresistent prostatacancer med påvisad spridning (mCRPC)	174
13.4.1	Neuroendokrin differentiering	176
13.4.2	Uppföljning och utvärdering av behandling.....	177
13.4.3	Avslutande av sjukdomsspecifik behandling.....	177
13.4.4	Nya hormonellt verkande behandlingar – androgen receptor pathway inhibitors (ARPi)	178
13.4.5	Cytostatika.....	179
13.4.6	Radionuklidbehandling	180
13.4.7	PARP-hämmare.....	182
13.4.8	Kortison, progesteron och östrogen.....	186
13.4.9	Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent prostatacancer.....	186
Kapitel 14.....	188	
Palliativ vård och insatser.....	188	
14.1	Palliativ strålbehandling mot primärtumören.....	189
14.2	Palliativ strålbehandling mot skelettmetastaser	190
14.3	Ryggmärgskompression.....	190
14.4	Obstruktion av nedre urinvägar	191



14.5	Obstruktion av övre urinvägar	191
14.6	Behandling med kortison	191
14.7	Omvårdnad och rehabilitering	192
Kapitel 15		193
Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling		193
15.1	Kontaktsjuksköterska	193
15.2	Min vårdplan	194
15.3	Aktiva överlämningar	195
15.4	Cancerrehabilitering	195
15.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	196
15.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	197
15.5	Sexualitet	197
15.5.1	Sexuell rehabilitering	197
15.5.2	Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård	199
15.5.3	Sexuell lust	199
15.5.4	Orgasm, ejakulation och urinläckage vid sex	199
15.5.5	Penisförändring	200
15.5.6	Erektile dysfunktion	200
15.5.7	Kastrationsbehandling och sexualitet	202
15.5.8	Infertilitet	203
15.6	Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer	203
15.7	Urinläckage efter radikal prostatektomi	205
15.7.1	Uroterapi	205
15.7.2	Farmakologisk behandling	206
15.7.3	Implantatkirurgi	206
15.8	Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling	207
15.8.1	Urinvägsbesvär	207
15.8.2	Tarmbesvär	208
15.9	Strikturer i urinrör, blåshals eller anastomos	210
15.9.1	Diagnostik	210
15.9.2	Behandling	210
15.10	Fistelbildning efter strålbehandling	211
15.11	Lymfödem och bensvullnad av venös stas	211
15.11.1	Behandling	212
15.12	Biverkningar av antihormonell långtidsbehandling	212
15.13	Biverkningar vid behandling med ARPi, cytostatika och PARP- hämmare	213
15.14	Förebyggande av skelettkomplikationer	214

15.14.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer.....	215
15.14.2 Förebyggande av skelettkomplikationer vid kastrationsresistent prostatacancer ..	216
15.15 Fysisk aktivitet.....	217
Kapitel 16.....	219
Egenvård	219
Kapitel 17.....	221
Uppföljning.....	221
17.1 Mål med uppföljningen	222
17.2 Behovsbedömning för rehabilitering	222
17.3 Självrapportering av symtom	223
17.4 Specifika rekommendationer om uppföljning	223
17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling	223
17.4.2 Obehandlade patienter utan kända fjärrmetastaser som först vid progress planeras få hormonell behandling.....	224
17.4.3 Patienter med hormonell behandling utan kända fjärrmetastaser.....	224
17.4.4 Patienter med fjärrmetastaser	225
17.5 Ansvar.....	226
17.5.1 Remissinnehåll vid överlämning av uppföljningsansvar.....	226
17.6 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning	227
17.7 Bakgrund och evidensläge	227
Kapitel 18.....	228
Underlag för nivåstrukturering	228
Kapitel 19.....	231
Uppföljning av cancervården.....	231
19.1 Cancerregistret.....	231
19.2 Nationella prostatacancerregistret (NPCR).....	231
19.3 Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC).....	232
19.4 RATTEN	233
Kapitel 20.....	234
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	234
20.1 Koll på läget – urologi.....	234
20.2 Koll på läget – onkologi	235



Kapitel 21.....	238
Förslag på fördjupning.....	238
 Kapitel 22.....	 240
Vårdprogramgruppen.....	240
22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	240
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2025.....	240
22.3 Adjungerade experter.....	241
22.4 Jäv och andra bindningar	242
22.5 Vårdprogrammets förankring.....	242
 Kapitel 23.....	 243
IPÖ prostatacancer.....	243
 Kapitel 24.....	 244
Referenser.....	244
 Bilaga 1.....	 305
Broschyr om PSA-prov	305
 Bilaga 2.....	 306
Exempel på protokoll för MRT prostata	306
 Bilaga 3.....	 307
Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata	307
 Bilaga 4.....	 309
Mall för patologiremiss för prostatabiopsier	309
 Bilaga 5.....	 310
Kvalitetsdokument för patologi	310
 Bilaga 6.....	 336
Uppföljning av män med prostatacancer.....	336
 Bilaga 7.....	 337
Information om patientföreningar Skriven av	
Prostatacancerförbundet	337

Bilaga 8.....	339
Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall.....	339
 Bilaga 9.....	 342
Exempel på kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika vid prostatacancer	342
Inför behandling.....	342
Alla	342
Om hjärtfrisk	343
Om hjärtsjukdom i anamnesen men inga symtom sedan > 2 år tillbaka.....	343
Om hjärtsjukdom – aktuellt inom 1–2 år	343



KAPITEL 1

Förändringar och förbättringsområden

1.1 Väsentliga nyheter och förändringar

Nedan beskrivs kort nyheter och förändringar i version 10.0 av vårdprogrammet.

Organiserad prostatacancertestning (OPT): Rekommendationsrutan har uppdaterats och rekommendationerna för OPT har förtydligats. Texten kring kompletterande tester har uppdaterats.

Individbaserad prostatacancertestning: Texten har uppdaterats och kortats. Hänvisning till 1177:s sida om PSA-prov i stället för broschyr.

Handläggning av män i ärftlig riskgrupp utan konstaterad prostatacancer: En tabell ([Tabell 1](#)) har lagts till för absolut risk för prostatacancer vid olika åldrar beroende på ärftlighet. Rekommendationerna för uppföljning i primärvården har uppdaterats med nya referenser, men rekommendationerna är i övrigt samma som tidigare.

Canceranmälan: Ett förtydligande om att en canceranmälan ska göras om misstanke om prostatacancer är stark, men man av någon anledning i samråd med patienten väljer att inte biopsa för en histologisk diagnos.

Rapportering av MRT-undersökning: MRT-undersökningens kvalitet bör rapporteras enligt den 3-gradiga PI-QUAL (v.2) skalan.

Diagnostikmall i INCA: En beskrivning av svarsmallen för MRT prostata på INCA-plattformen är tillagt. Mallen ger ett sammanfattande remissvar, inklusive en visuell bild i en figur.

Prostatabiopsier: Kapitlet om prostatabiopsier är omskrivet, inklusive ett stycke som jämför transrektala och transperineala biopsier vad gäller detektionsfrekvens av signifikant cancer och infektionsfrekvens.

Antibiotikaprofylax vid prostatabiopsier: Antibiotikaprofylax och behandling av asymtomatisk bakteriuri bör ges enligt STRAMA:s riktlinje ”Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp”. Vid transrektal biopsering bör patienter utan riskfaktorer få två doser ciprofloxacin eller trimetoprim/sulfametoxazol: en dos före ingreppet och en dos på kvällen efter ingreppet, 8–12 h senare. Profylax behövs inte vid transperineal biopsering hos patienter utan riskfaktorer för infektion.

Kompletterande perilesionella eller systematiska biopsier: ett nytt avsnitt om behovet av kompletterande biopsier, perilesionella och/eller systematiska har lagts till.

Uppföljning efter MRT utan cancerdiagnos, med eller utan biopsier: Ett nytt stycke om hur patienter ska följas upp efter MRT som inte lett till en prostatacancerdiagnos har lagts till.

Perineural infiltration (PNI): Ett förtydligande att aktiv monitorering kan övervägas vid PNI och ISUP 1.

Stadieindelning av lymfkörtlar: En skrivning om att om man står i valet mellan att använda PSMA-PET-DT eller lymfkörtelutrymning för stadiindelning bör man välja det förstnämnda, då lymfkörtelutrymning innebär en ökad morbiditet. Även ett tillägg i kapitlet om radikal prostatektomi har gjorts kring detta.

PSMA-PET-DT: I kliniska utlåtanden rekommenderas användning av PSMA-RADS, vilket är en gradering av sannolikheten för att fynd är relaterade till prostatacancer.

Behandling av mellanriskcancer: Rekommendationerna för behandling av mellanriskcancer har delats upp i behandling av ”Gynnsam” och ”Ogynnsam” mellanrisk enligt ovan.

Aktiv monitorering: Avsnittet har uppdaterats, framför allt med situationer där aktiv monitorering inte bör rekommenderas och rekommendationer om när ombiopsier bör göras.

Exspektans: Avsnittet om exspektans, som fallit bort förra året, är nu återinsatt.

Ultrahypofraktionering: Ytterligare evidens finns för att ultrahypofraktionering ger samma onkologiska resultat med endast något ökade biverkningar från urinvägarna.

**PSMA-PET-DT vid återfall efter kurativt syftande behandling:**

Rekommendation att inte använda PSMA-PET-DT vid PSA-värden $< 0,2 \mu\text{g/l}$ pga. låg sensitivitet.

Måttlig hypofraktionering vid salvage strålbehandling:

En rekommendation att måttlig hypofraktionering, 62,5 Gy i 25 fraktioner, har lagts till.

Strålbehandling mot primärtumören vid oligometastatisk sjukdom:

Rekommendationen om strålbehandling mot primärtumören för alla män med oligometastatisk sjukdom, > 5 års förväntad överlevnad, och inga kontraindikationer, har förtydligats, med bakgrund i PEACE-1-data.

Strålning av lymfkörtlar vid återfall: Vid begränsat återfall i regionala lymfkörtlar kan man diskutera strålbehandling av regionala lymfkörtlar med 6 månader ADT för att förlänga bPFS till måttlig biverkningsökning.

Kardiovaskulär riskbedömning och kardiovaskulära biverkningar:

Två nya kapitel kring kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika och kardiovaskulära biverkningar har lagts till. En bilaga med exempel på vad sådan riskbedömning kan innehålla har lagts till.

PARP-hämmare: Då utbudet av behandlingsalternativ ökat har vi uppdaterat texten kring vilka alternativ som finns.

Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent sjukdom:

Texten har uppdaterats och förtydligats. Texten om kontaktsjuksköterskans roll har utvidgats.

Omvårdnad och rehabilitering vid palliativ vård: Exempel på strukturerade instrument som kan användas vid bedömning har lagts till. Även länk till Nationellt vårdprogram för palliativ vård har lagts till.

Kontaktsjuksköterskans roll: Kontaktsjuksköterskans roll har förtydligats och utvidgats.

Min vårdplan: Texten om Min vårdplan har utvidgats och förtydligats.

Vi trycker också ytterligare på vikten av att en individuell Min vårdplan läggs upp för varje patient.

Uroterapi: Ett stycke kring CE-märkta e-hälsostöd, t.ex. appen TÄT-m, har lagts till.

Biverkningar vid behandling av hormonkänslig och kastrationsresistent prostatacancer: Ett nytt kapitel har lagts till kring detta.

Underlag för nivåstrukturering: Text kring vikten av att använda ePROM för att kvalitetssäkra operationsresultat vid radikal prostatektomi har lagts till.

Bilagor: Några bilagor har tagits bort och hänvisningar till Min vårdplan görs i texten i stället. En ny bilaga kring kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika har lagts till.

Fysisk aktivitet: Män med prostatacancer, speciellt under pågående hormonbehandling, ska rekommenderas aerob fysisk aktivitet (konditionsträning) och muskelstärkande fysisk aktivitet och bör därför bedömas av fysioterapeut för utformning av individanpassat träningsprogram.

1.2 Förbättringsområden

Utredning och behandling av personer med prostata som inte är män:

Det finns mycket lite forskning om och erfarenhet av prostatacancerrelaterade frågor för personer med prostata som inte är män. Vårdprogramgruppen rekommenderar att varje sjukvårdsregion utser kontaktpersoner (regionala processledare eller andra intresserade) som ansvarar för att samla kunskap och erfarenhet om utredning och behandling av denna patientgrupp och som håller kontakt med den nationella grupp som startats. Den nationella gruppen är i sin linda men arbete har påbörjats. Mycket arbete kvarstår dock innan vi når målet om god nationellt jämlik vård och omsorg för denna, på många sätt utsatta, grupp.

Återhållsamhet med PSA-testning av symtomfria äldre män: Män med förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år bör avrådas från PSA-testning i frånvaro av symtom eller kliniska tecken på prostatacancer. Trots att denna rekommendation funnits i vårdprogrammet i 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 60–70 år. Utvecklingen av incidensen talar för att alltför många män med förhållandevis kort kvarvarande livstid fortfarande PSA-testas i frånvaro av symtom.

Utökad indikation för remiss till onkogenetisk mottagning: Sedan 2020 rekommenderas remiss till onkogenetisk mottagning för utredning av män yngre än 60 år med prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5



med förstegradssläktingar 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 ska få en individuell, skriftlig vårdplan. Se avsnitt [15.2 Min vårdplan](#). Arbetet är påbörjat vid många kliniker, men mycket arbete kvarstår.

ePROM-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 uppmanas besvara den hemma. NPCR skickar uppföljande elektroniska enkäter via 1177 för registrering av biverkningar 12 månader efter behandling och kommer under 2024 att införa utskick av motsvarande enkäter även 3 och 5 år efter behandling. Svaren på inskickade ePROM-enkäter finns i patientens IPÖ PC (se nedan).

Rehabilitering: Rehabiliteringen av patienter med prostatacancer har succesivt förbättrats, men det finns fortfarande väldigt mycket att göra innan den är optimal för alla prostatacancerpatienter.

Val av kurativt syftande behandling: Män med prostatacancer som kan vara aktuella för både kirurgi och strålbehandling bör träffa både en uroonkolog och en urolog med behandlingserfarenhet.

Val av kurativt syftande behandling: Många patienter får, som ett argument för operation och mot strålbehandling, höra 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 (se nedan) varför argumentet inte bör användas av sjukvårdspersonal i diskussioner om behandlingsval.

Återfall efter kurativt syftande strålbehandling: Då det finns flera potentiellt kurativa salvagebehandlingsalternativ vid lokalt återfall efter kurativt syftande strålbehandling (t.ex. salvageprostatektomi och kryoterapi) bör dessa patienter diskuteras på MDK.

Rekommendation om utredning och behandling av osteoporos:

Kastrationsbehandling ökar risken för osteoporosrelaterade frakturer såsom kotkompression och höftfraktur. Om kastrationsbehandling kombineras med andra systemiska behandlingar ökar risken ytterligare. Rekommendationerna för utredning och behandling av osteoporos har nu förenklats för att öka följsamheten. Se avsnitt [15.14 Förebyggande av skelettkomplikationer](#).

Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC) presenterar sjukdomsförlopp och behandling grafiskt över en tidsaxel, vilket ger stöd för mötet mellan patient och läkare. IPÖ PC finns sedan några år för patienter med spridd sjukdom. Under 2021 introducerades IPÖ PC även för icke spridd prostatacancer och för diagnostik. IPÖ bör därför med fördel användas för individuell uppföljning, kvalitetssäkring och behandling av enskilda patienter vid aktiv monitorering och efter kurativt syftande behandling.

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, kunskapsbanken.cancercentrum.se/cancerstudier-i-sverige.



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. Många personer benämner sig som man, andra som transperson eller ickebinär, vilket ska respekteras, men i nuläget skrivs ”man” i vårdprogrammet eftersom det endast finns begränsad forskning om transpersoner och prostatacancer. Se avsnitt [2.6 Vårdprogrammets giltighet för personer med prostata som inte är män](#).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och adjungerade experter, och fastställdes av Regionala cancercentrum i samverkan 2025-09-30. 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

Förändringar jämfört med tidigare versioner beskrivs i [Kapitel 1 Förändringar och förbättringsområden](#). Tidigare versioner kan beställas via info@cancercentrum.se.

Tidigare versioner av vårdprogrammet

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
2023-09-19	Uppdaterad version fastställd, version 8.0
2023-12-05	Uppdaterad version fastställd, version 8.1
2024-10-01	Uppdaterad version fastställd, version 9.0

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För prostatacancer finns sedan 2015 ett standardiserat vårdförlopp (SVF). Det aktuella gäller sedan juni 2022 och är 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 Prostatacancer kan läsas i sin helhet på Kunskapsbanken.](#)

Texten i dokumentet om SVF uppdaterades 2023, och flödet förändrades delvis. Notera att i kapitel 3, avsnittet Utredningsförlopp, har Block B utökats med information om när ett nytt PSA-prov ska tas. Detta påverkar ledtiderna i kapitel 4, som därför har justerats till ett spann för att ge utrymme för de patienter som behöver ta ett nytt PSA-prov efter 14–21 dagar. Här finns också ett tillägg av information om ledtid vid experimentella behandlingar.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)**. 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. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#).



De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och metoder för att förebygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt (3 kap. 1–2 §).

Enligt det så kallade **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, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om planerad vård utomlands hos [Försäkringskassan](#).

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

För personer med prostata som inte är män (t.ex. transkvinnor) och som inte genomgått någon form av könsbekräftande behandling, varken hormonell eller kirurgisk, 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 cancers biologiska. Bland annat påverkas PSA-nivåerna [1] och prostatakörteln kan atrofiaras [2]. För dem som genomgått könsbekräftande kirurgi kan särskilda faktorer (t.ex. vaginoplastik) påverka genomförande av palpation, MRT och biopsi [3]. Det finns mycket lite forskning om och endast begränsade erfarenheter av prostatacancerrelaterade frågor för dessa personer [4-6]. Vårdprogramgruppen kan därför inte ge några specifika rekommendationer om hur de bör handläggas. Eftersom patientgruppen är liten, och handläggningen av de berörda individerna kan innebära svåra överväganden, bör en eller flera specifika personer i varje sjukvårdsregion samla kunskap och erfarenhet om prostatacancersjukvård för personer med prostata som inte är män. Dessa personer bör också samverka för att bilda en nationell multidisciplinär och multiprofessionell referensgrupp. Se kapitel [Kapitel 18 Underlag för nivåstrukturer](#).

För information om könsdysfori, se Socialstyrelsens publikation : [Ett bra bemötande – Till dig som möter transpersoner eller personer med funderingar kring sin könsidentitet i ditt arbete](#).

2.7 Förkortningar

Ordlista på [RCC:s webbplats](#)

Förkortning	Förklaring
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.
ARPI	Androgen receptor pathway inhibitors. Nya hormonellt verkande behandlingar. Inkluderar i vår definition även Abirateron för enkelhetens skull även om det i strikt mening inte är helt korrekt.
CRPC	Kastrationsresistent prostatacancer.
DT	Datortomografi, kallas också skiktröntgen.
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. Ger en poängsumma på 0-35 som reflekterar grad av vattenkastningsbesvär. Summan refereras till som IPSS.

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 för olika discipliner deltar, t.ex. kirurg, onkolog och radiolog.
MRT	Magnetresonanstomografi, kallas också magnetkameraundersökning.
NPCR	Nationella prostatacancerregistret. Alla prostatacancerfall registreras i det nationella kvalitetsregistret som handläggs av RCC.
PAD	Patologisk anatomisk diagnos. Den diagnos som en patolog ger efter mikroskopisk undersökning av vävnadsprov.
PET	Positronemissionstomografi, används för att diagnostisera tumörer och följa effekterna av en behandling.
PIN	Prostatisk intraepitelial neoplas, 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 för att ett fynd på MRT 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 prostatacancer celler. Man mäter halten av PSA i blodprov vid utredning och uppföljning av prostatacancer.
PSMA	Prostata-specifikt membrantigen, en markör på ytan av prostatacancer celler och en del andra celler (men inte normala prostata celler). 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 Scandinavian Prostate Cancer Group .
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 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.
TURP	Transuretral resektion av prostata, en operation som utförs genom urinröret för att åtgärda ett hinder för urinflödet. En benign eller malign 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 över 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 covid-19-pandemin, men även av att vårdprogrammet sedan våren 2020 rekommenderar MRT inför ställningstagande till biopsi. År 2021 diagnostiserades 10 199 fall, en siffra som år 2022 stigit till 12 004 fall, vilket kan vara en fördröjd, uppdämd, effekt efter covid-19-pandemin.

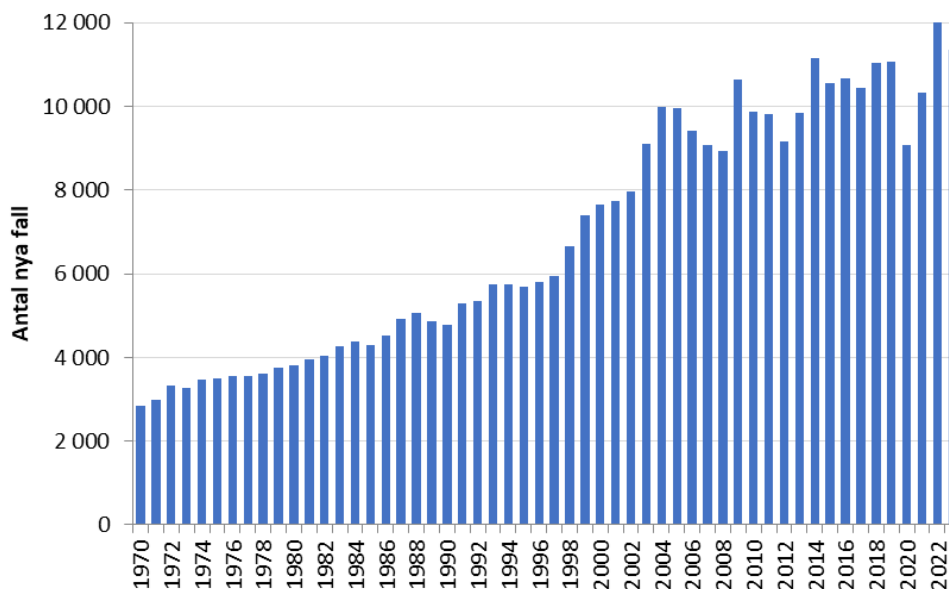
Antalet nya fall av prostatacancer ökade snabbt kring sekelskiftet, med en dubbling 1990–2004 (figur 1). Orsaken var främst ökad diagnostisk aktivitet med PSA-testning och systematiska prostatabiopsier, men även det ökade antalet äldre män i befolkningen bidrog. Var femte svensk man diagnostiseras med prostatacancer under sin livstid. Den åldersstandardiserade 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 (npr.se). Där finns även regionala uppgifter på sjukhusnivå.

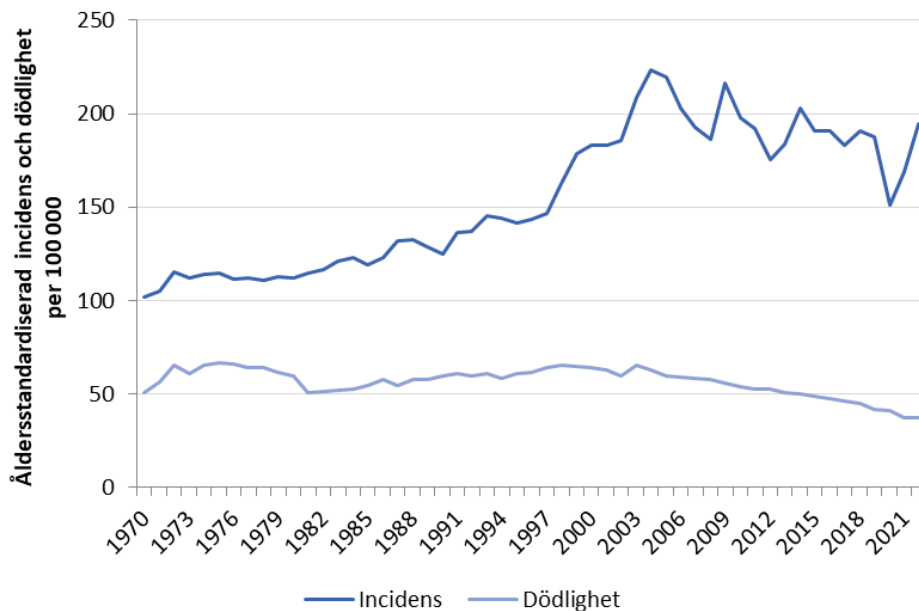
Att ökad diagnostisk aktivitet kan leda till en så kraftig incidensökning beror på att kliniskt icke-signifikant ("latent") prostatacancer är mycket vanlig. Vid mikroskopisk undersökning i samband med obduktion och cystoprostatektomi för urinblåsecancer påvisas prostatacancer hos omkring en tredjedel av männen i 60-årsåldern och hos hälften i 80-årsåldern [7, 8]. 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, 1970–2023. Källa: Socialstyrelsen.



Figur 2. Åldersstandardiserad incidens och dödlighet av prostatacancer per 100 000 män i Sverige, 1970–2022. Källa: NORDCAN. Åldersstandardiserad enligt åldersfördelningen i NORDCAN-populationen år 2000.

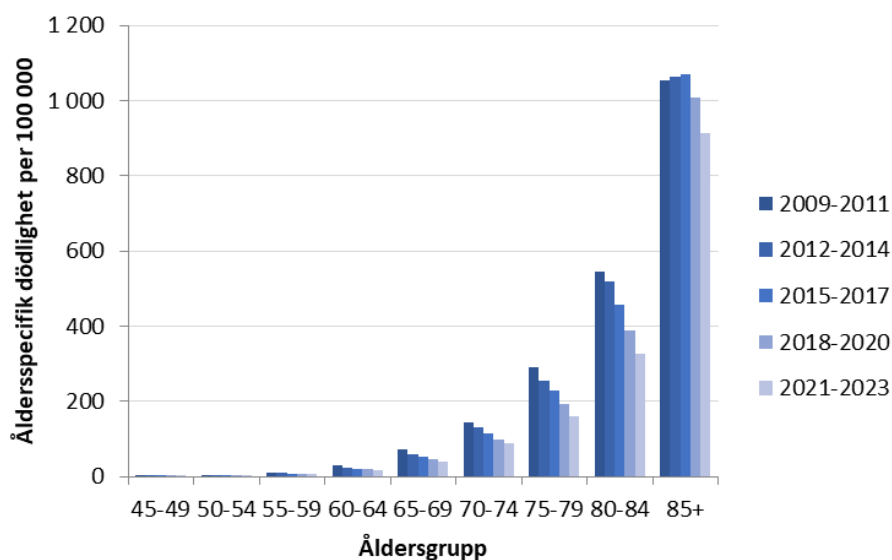


4.1.2 Dödlighet

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Omkring 5 % av svenska män avlider av prostatacancer.

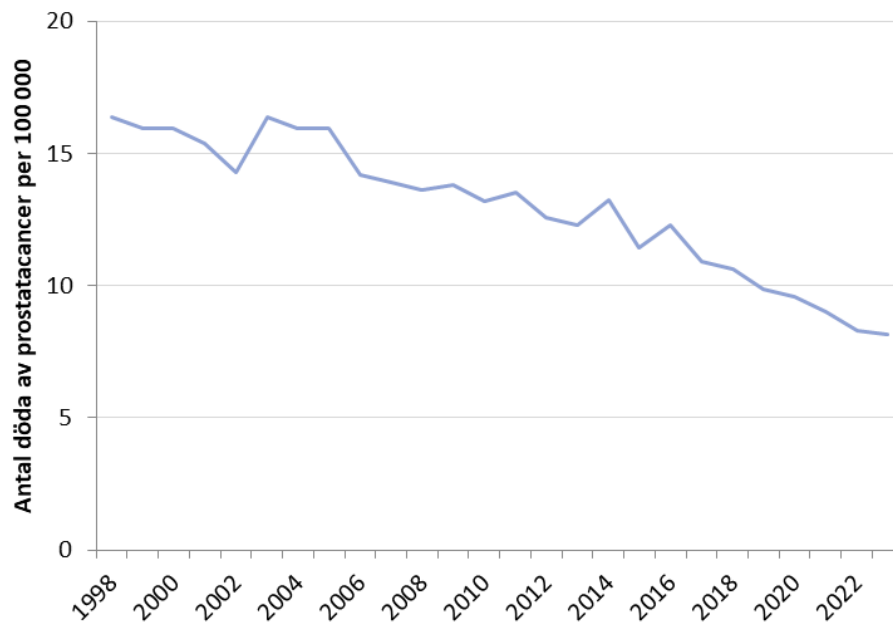
Prostatacancer angavs som dödsorsak för 2 077 av de svenska män som avled 2021. Hälften av dem som dör av prostatacancer är över 82 år; tre fjärdedelar är över 75 år. Den åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer totalt minskade något 1970–2020, och trenden är nedåtgående sedan början av 2000-talet (figur 2). Uppdelat på åldersgrupper kan man se en tydligare nedåtgående trend i samtliga åldersgrupper (figur 3), och dödligheten för män under 75 år har halverats under de senaste 15 åren (figur 4). 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 3. Åldersspecifik dödlighet av prostatacancer per 100 000 män i Sverige. Källa: Socialstyrelsen och SCB.





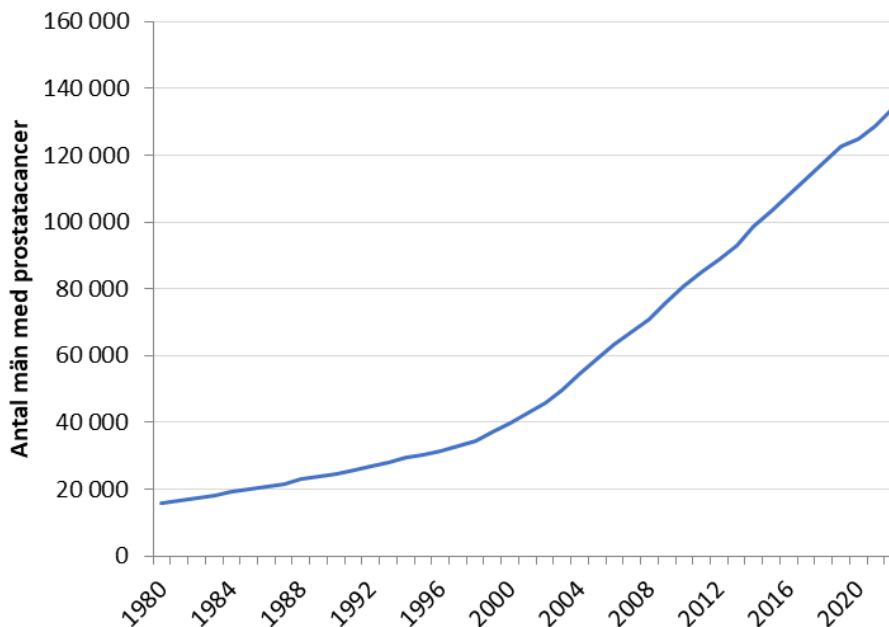
Figur 4. Antal döda av prostatacancer per 100 000 bland män yngre än 75 år i Sverige år 1998–2023. Källa: Socialstyrelsen.



4.1.3 Prevalens (antal män som lever med prostatacancer)

År 2021 levde cirka 125 000 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige [9, 10], vilket är tre gånger fler än för 20 år sedan (figur 5). Ökningen beror på att det finns allt fler äldre män i befolkningen, på att män diagnostiseras i ett tidigare skede än tidigare och på att män med avancerad prostatacancer lever längre på grund av bättre behandling.

Figur 5. Antal män i Sverige som lever och har fått diagnosen prostatacancer per år 1980–2022. Källa: Nordiska statistikdatabasen NORDCAN.



4.1.4 Framtidsprognos

Prevalensen kommer att fortsätta öka under de närmaste åren [7]. 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 för 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 i 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 stycken 2030. Detta innebär att antalet män som dör av prostatacancer troligen inte kommer minska, trots att vi botar allt fler och trots 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. Kronisk inflammation kan också vara en orsakande faktor även om den exakta kopplingen är oklar. Ärftlighetens betydelse beskrivs i avsnitt [6.4 Handläggning av män i ärftlig riskgrupp utan konstaterad prostatacancer](#).

4.2.1 Påverkbara faktorer för att minska risken

Den Europeiska kodexen mot cancer lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer. Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor och utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

Bland annat har övervikt och högt intag av mejeriprodukter påvisats som sannolika riskfaktorer, medan risken möjligen minskar med ett högt intag av vissa livsmedel [11-15]. Enligt WCRF:s rapport från 2018 är evidensen för att obesitas ökar risken för avancerad cancer i prostata starka ([Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer](#)). 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. sojabönor, tomater, granatäppeljuice, grönt te, selen och E-vitamin [13]. En stor randomiserad studie kunde inte påvisa någon gynnsam effekt av vitamin E och selen; risken för prostatacancer var tvärtom ökad [16]. Enligt ovan nämnda WCRF-rapport från 2018 finns det också starka evidensen mot att intag av betakaroten, genom kost eller som substitut, ska påverka risken för prostatacancer.

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 att drabbas av aggressiv prostatacancer, få återfall efter kurativt syftande behandling för prostatacancer och dö av prostatacancer [17-20]. Rökande män med konservativt behandlad låg- eller mellanrisk prostatacancer löper större risk för att dö av rökingsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [21].

4.3 Naturalförlopp

Naturalförloppet för en sjukdom är dess utveckling utan behandling. Av förståeliga skäl finns inga moderna studier som avspeglar detta vid prostatacancer. Däremot finns ett antal studier av förloppet hos patienter i olika sjukdomsstadier som observerats utan behandling tills de eventuellt fått symtom och därefter fått hormonbehandling [21-23].

Enligt obduktionsstudier förekommer prostatacancer redan i 20-årsåldern, medan symptomgivande 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 fallen diagnostiseras [24]. 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 [24].

Icke-metastaserad prostatacancer indelas i riskgrupper beroende på lokalt stadium, Gleasonsumma och PSA-värde, se avsnitt [8.2 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning](#).

För män som inte får kurativt syftande behandling påverkas risken för symptomgivande cancer och död i en vid diagnos icke-metastaserad prostatacancer både av cancers riskgrupp och av åldern vid diagnos [21]. För alla åldrar sammantaget är detta 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 % [21].

Vid kliniskt påvisad metastasering som är begränsad till lymfkörtlar är medianöverlevnaden 6 år med enbart hormonell behandling [25]. För män med fjärrmetastaser vid diagnos (vanligen begränsade till skelettet) var medianöverlevnaden tidigare 3 år, men de nya behandlingar som har introducerats under senare år har medfört att många män med metastaserad prostatacancer nu lever betydligt längre [26]. Enstaka lever i mer än 10 år. Lever- och lungmetastaser är förenade med kortare överlevnad.



KAPITEL 5

Primär medicinsk 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 [27]. 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) [27]. Dödligheten i prostatacancer påverkades inte [28]. Ökningen av diagnostiserad prostatacancer med Gleasonsumma ≥ 7 kan bero på att finasterid gör det lättare att diagnostisera sådan cancer [29]. 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 [29–31]. Fyra års behandling med dutasterid minskar detektionen av cancer med Gleasonsumma 6 med 5 procentenheter vid ombiopsi hos män med PSA 2,5–10 $\mu\text{g/l}$, men inte detektionen av cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [32]. En svensk registerstudie har också visat att behandling med 5-alfareduktashämmare inte ökar risken för död i prostatacancer, efter en mediantid på 8 år [33].

5.2 Acetylsalicylsyra, statiner och metformin

Metaanalyser av studier med andra primära effektmått har visat att långvarig medicinerings med acetylsalicylsyra och andra icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel minskar risken för att dö i olika cancerformer,

däribland prostatacancer [34, 35]. En liknande metaanalys har visat minskad risk för avancerad prostatacancer [36]. Medicinering med statiner har associerats med minskad risk för avancerad prostatacancer och död i prostatacancer [37, 38]. Även metformin har associerats med minskad risk för prostatacancer [39]. Sambanden är inte så starka att man kan rekommendera något av dessa läkemedel för att förebygga uppkomsten av prostatacancer.



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 [40–42]. Socialstyrelsen bedömde senast 2018 att de gynnsamma effekterna inte säkert uppväger de negativa följderna och avråder därför från screening.

6.2 Organiserad prostatacancertestning

Rekommendationer

- Regionerna kan välja att organisera prostatacancertestningen inom ramen för forsknings- och utvecklingsprojekt (Socialstyrelsen 2018).
- Regioner som inför organiserad prostatacancertestning (OPT) bör följa de rekommendationer som utarbetats av den nationella arbetsgruppen för OPT. Eftersom förutsättningarna för OPT i vissa väsentliga avseenden skiljer sig från dem för klinisk diagnostik avviker dessa rekommendationer i viss mån från rekommendationerna i vårdprogrammet, se avsnitt [6.2.1 Skillnader mellan rekommendationerna om diagnostik inom OPT och i vårdprogrammet](#).

Oorganiserad PSA-testning tar för närvarande stora sjukvårdsresurser i anspråk och föregås ofta av bristfällig information. Socialdepartementet gav därför 2018 Regionala cancercentrum i samverkan i uppdrag att standardisera och effektivisera prostatacancertestningen. Detta ledde till regionala program med organiserad prostatacancertestning (OPT), se sidan [Organiserad prostatacancertestning \(cancercentrum.se\)](#). Socialstyrelsen är positiv till

prostatacancertestningen organiseras eftersom detta kan öka jämlikhet och effektivitet samt fylla kunskapsluckor om screening för prostatacancer.

Regionala OPT påbörjades i två regioner 2020. Sedan dess har allt fler regioner påbörjat långsiktiga program eller avgränsade projekt. I slutet av 2025 förväntas alla regioner utom två ha pågående OPT av varierande omfattning. Diagnostiska utfall av OPT samlas i ett nationellt kvalitetsregister (SweOPT) och [redovisas öppet på nätet \(statistik.incanet.se/opt\)](https://statistik.incanet.se/opt).

6.2.1 Skillnader mellan rekommendationerna om diagnostik inom OPT och i vårdprogrammet

Algoritmen för testning och diagnostik inom OPT bör i största mån följa rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för prostatacancer, men vissa skillnader är motiverade. Något som skiljer OPT från vanlig klinisk verksamhet är att diagnostiken baseras på en strikt algoritm med binära utfall som ska ge minimalt utrymme för individualisering. En annan skillnad är att möjligheterna att förklara innebörden av PSA-värden och fynd på MRT är begränsade. Rekommendationerna om diagnostik inom OPT finns på sidan [Prostatacancertestning \(cancercentrum.se\)](https://cancercentrum.se).

Standardalgoritmen för OPT skiljer sig från den i det nationella vårdprogrammet på följande sätt:

Åtgärdsgräns för PSA: Det nationella vårdprogrammet rekommenderar åtgärdsgränsen PSA 5 µg/l för män 70–80 år. Inom OPT är det olämpligt att öka gränsvärdet från 3 till 5 µg/l för en enskild man mellan två provtagningar. Inom OPT rekommenderas därför gränsen PSA 3,0 µg/l ända tills uppföljningen avslutas vid 74 års ålder.

Nytt PSA-prov inför beslut om remiss till MRT: Det nationella vårdprogrammet rekommenderar att män med PSA 3,0–9,9 µg/l och benigt palpationsfynd lämnar ett nytt PSA-prov inför ställningstagande till MRT. Inom OPT är palpationsfyndet okänt. Om ett nytt PSA-prov skulle tas hade det varit oklart vilket av två förhöjda PSA-värden som ska användas för beräkning av PSA-densitet. Det skulle dessutom medföra betydligt ökade arbetsinsatser för kanslierna att administrera upprepad PSA-provtagning. Slutligen vore det svårt att per brev förklara för männen vad variationen i PSA-värden innebär, vilket skulle kunna leda till att männen väljer att lämna nya PSA-prov utanför OPT. Av dessa skäl rekommenderas inte ett uppföljande PSA-prov inför MRT inom OPT. Från januari 2025 rekommenderas däremot ett nytt PSA-prov inför ställningstagande till biopsi inom OPT.



Åtgärdsgräns för PSA hos män som tar 5-alfareduktashämmare: Det nationella vårdprogrammet rekommenderar halverade åtgärdsgränser för män som tar 5-alfareduktashämmare. Det är emellertid oklart hur information om medicinering med 5-alfareduktashämmare kan inhämtas på ett säkert sätt inom OPT. I Region Stockholm efterfrågades inledningsvis medicinering med 5-alfareduktashämmare i samband med blodprovstagningen, men uppgifterna om medicinering ofta var felaktiga, vilket resulterade i omotiverad biopsiering av en del män. I OPT gäller därför samma åtgärdsgräns för alla män, oberoende av om de medicinerar med 5-alfareduktashämmare eller inte – eftersom denna uppgift saknas.

Biopsigränsvärde för PSA-densitet vid PI-RADS 1–2: Det nationella vårdprogrammet rekommenderar systematiska biopsier vid PSA-densitet $\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$. Den nationella arbetsgruppen för OPT beslutade 2023 att inte höja gränsen från 0,15 till $0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ eftersom en stor andel (15 %) av män i OPT med PI-RADS 1–2 och PSA-i detta intervall hade cancer med Gleasonsumma 7. Region Stockholm höjde dock gränsen till $0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ i januari 2024 för att kompensera för att deras analysmetod ger något högre PSA-värden än övriga regioners metoder.

Uppföljning efter benigna biopsier: Rutinerna för ombiopsi skiljer sig något mellan regionerna. Efter den primära biopsin, eventuellt kompletterad med en ombiopsi enligt regionala rutiner, följs de allra flesta upp inom OPT med nytt PSA-prov efter 2 år. Det är angeläget att de regionala rutinerna för OPT följs. Individualiserad uppföljning bör undvikas i görligaste mån; i de fall den regionala rutinen för OPT uppenbart inte passar den individuella patienten bör OPT-kansliet kontaktas och patienten tas ut ur OPT.

Indikation för ny MRT vid PI-RADS 1–2: Det nationella vårdprogrammet rekommenderar att män som följs för ett högt PSA efter en föregående MRT med PI-RADS 1–3, vars PSA-densitet ökat med $\geq 0,05 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ från nivån vid MRT, bör ta ett nytt PSA-prov efter 4 veckor. Inom OPT rekommenderas sedan 2024 ingen ny MRT för män med en tidigare MRT under de senaste 3 åren, och med PI-RADS 1–2 och ett aktuellt PSA $< 10 \mu\text{g}/\text{l}$ med PSA-densitet $< 0,1 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$. Övriga män med PSA $\geq 3,0 \mu\text{g}/\text{l}$ remitteras för ny MRT inom OPT.

6.2.2 Kompletterande diagnostiska tester inom OPT

Kompletterande blodprov kan identifiera män med ett måttligt högt PSA som har så låg risk för behandlingskrävande prostatacancer att de inte behöver genomgå MRT eller prostatabiopsier (se avsnitt [7.4 Andra diagnostiska test](#)). Stockholm3-testet och 4Kscore har utvärderats för screening med MRT före biopsi. I dessa studier kunde de minska andelen som genomförde MRT med 30-40 %; diagnosen av cancer med Gleasonsumma ≥ 7 fördröjdes endast för ett fåtal män [[43-45](#)].

Socialstyrelsen avslag 2023 en ansökan om att använda Stockholm3-testet i OPT med motiveringen att den genetiska komponenten av testet enligt gällande lagstiftning inte ger tillräckligt mycket information för att få användas i en screeningliknande verksamhet. Under 2024 genomförde Region Stockholm en forskningsstudie inom ramen för OPT där 50-åriga män med PSA $\geq 2,0$ µg/l erbjöds ett Stockholm3-test för att selektera för fortsatt utredning med MRT prostata.

6.3 Individbaserad prostatacancertestning

Rekommendationer

- Symtomfria män som önskar en prostatakontroll bör erbjudas information om möjliga för- och nackdelar med PSA-testning, till exempel via [1177:s sida om 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, eftersom risken för att testningen leder till diagnos och behandling utan värde för mannen (den genomsnittliga kvarvarande livstiden för svenska 75-åriga män är 12 år). Om de önskar en prostatakontroll bör de erbjudas prostatapalpation utan PSA-prov. Notera att män med symptom som skulle kunna bero på prostatacancer bör rekommenderas prostatapalpation och eventuellt ett PSA-prov, oberoende av ålder.
- Symtomfria 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 dem med en bror eller far som diagnostiserats med prostatacancer före 55 års ålder.
- För män över 40 år i den ärftliga högriskgruppen, se avsnitt [6.4 Handläggning av män i ärftlig riskgrupp utan konstaterad prostatacancer](#).

**Rekommendationer**

- Symtomfria män med längre förväntad kvarvarande livstid än 10–15 år, som efter information enligt ovan önskar testning för prostatacancer, bör erbjudas regelbunden testning med intervall enligt nedan. I regioner med organiserad prostatacancer testning bör mannen om möjligt hänvisas till testprogrammet.
- Män som PSA-testas bör också rekommenderas prostatapalpation, så att en eventuell efterföljande SVF-remiss kan prioriteras korrekt.

Gränsvärde för PSA:

- Vid PSA-värde över nedanstående gränser (och vid palperad förhårdnad i prostatakörteln oberoende av PSA-värdet) bör mannen remitteras till urolog enligt SVF:
 - Män under 70 år: $\text{PSA} \geq 3,0 \mu\text{g/l}$
 - Män 70–80 år: $\text{PSA} \geq 5,0 \mu\text{g/l}$
 - Män över 80 år: $\text{PSA} \geq 7,0 \mu\text{g/l}$Män som tar 5-alfareduktashämmare bör remitteras vid PSA-värde över halva det ovan angivna värdet.

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

- $\text{PSA} < 1,0 \mu\text{g/l}$ för män upp till 65 år: 6 år.
- $\text{PSA} < 1,0 \mu\text{g/l}$ för män över 65 år: Ingen ytterligare testning.
- $\text{PSA } 1,0\text{--}2,9 \mu\text{g/l}$ (70–74 år $1\text{--}4,9 \mu\text{g/l}$): 2 år upp till 74 års ålder, därefter ingen testning.
- Vid ökning $> 1 \mu\text{g/l}$ sedan föregående prov bör ett nytt test tas redan efter 1 år.
- Personer med prostatakörtel och lågt p-testosteron ($< 8 \text{ mmol/l}$) bör testas med 2 års intervall (män utan känd, obehandlad hypogonadism kan förutsättas ha normalt testosteronvärde)

6.4 Handläggning av män i ärftlig riskgrupp utan konstaterad prostatacancer

Rekommendationer

- Förekomsten av cancer i släkten bör efterfrågas hos alla män som vill testa sig för prostatacancer.
- Definition av ärftlig risk:
 - Män med en far eller bror med prostatacancer samt minst en förstagrads släkting till dessa som också diagnostiserats med prostatacancer. Någon i familjen ska ha diagnostiserats före 75 års ålder.
 - Män med känd sjukdomsassocierad variant (klass 4 eller klass 5 enligt ACMG-kriterier [\[46\]](#) i någon av generna BRCA2, MSH2 eller TP53.

6.4.1 Risk för cancer hos personer med prostatacancer i familjen

Ärftlighet 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 (cirka 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 [\[47, 48\]](#). 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 för att själva drabbas före 70–75 års ålder [\[49\]](#).

Bland män 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 BRCA2 (bröst- och äggstockscancer) [\[50-52\]](#).

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.



Tabell 1. Absolut risk för prostatacancer vid olika åldrar beroende på ärftlighet [47]. Risken för män med enbart en far med prostatacancer är en uppskattning baserad på en meta-analys [53].

	Absolut risk vid 65 års ålder	Absolut risk vid 75 års ålder	Absolut risk för högriskcancer vid 75 års ålder
Män utan ärftlighet	5 %	13 %	5 %
Far med prostatacancer	11 %	23 %	7 %
Bror med prostatacancer	15 %	30 %	9 %
Far + bror med prostatacancer	30 %	48 %	14 %
Far + två bröder med prostatacancer	44 %	64 %	21 %

6.4.2 Genetik

Genetiken bakom ärftlig benägenhet för prostatacancer är komplex [54]. 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 [50, 55-60].

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 [61, 62], och hos en ännu högre andel av dem som drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern [63]. Mutationer i BRCA2 är vanligare hos män med lågt differentierad prostatacancer [64]. Sannolikheten för att mannen har en mutation är högre om han har nära släktingar med prostatacancer, bröstcancer, bukspottkörtelcancer eller äggstockscancer [65]. Mutationer i genen BRCA1 ger endast en måttligt ökad risk för prostatacancer [52, 55, 66] som inte motiverar inklusion i den ärftliga högriskgruppen.

Mutationen G84E i genen HOXB13 ger omkring 3 gånger ökad risk för prostatacancer [59]. En tredjedel av svenska mutationsbärare diagnostiseras med prostatacancer före 80 års ålder. Medianåldern vid diagnos är i genomsnitt 3 år lägre än i den övriga populationen, men riskgruppsfördelningen är densamma [60]. Sverige har den högsta rapporterade prevalensen av mutationen: 1,3 % av populationen och 4,5 % av män med prostatacancer [60].

Mutationer i MSH2-genen (Lynchs syndrom, ärftlig benägenhet för bl.a. tjocktarmscancer) ger påtagligt ökad risk för kliniskt betydelsefull prostatacancer: upp till 23 % livstidsrisk enligt NCCN [52, 66, 67]. Mutationer i övriga gener som är associerade till Lynchs syndrom ger endast en måttligt ökad risk för prostatacancer som inte motiverar att mutationsbärare inkluderas i den ärftliga högriskgruppen [52, 66, 67].

Germlinemutationer i TP53-genen innebär kraftigt ökad risk för många cancerformer, däribland prostatacancer [68]. För män med mutation i TP53-genen ökar risken för att prostatacancer debuterar redan i 50-årsåldern och canceren är då ofta lågt differentierad [68].

Män som uppfyller kriterierna för ärftlig risk 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 befolkningen (se tabell 1) om ingen germlinevariant har påvisats.

Många män med ärftlighet för prostatacancer överskattar sin risk för att drabbas och sådan information kan därför i många fall minska oron [69].

6.4.3 Uppföljning av män i ärftlig riskgrupp

Män i gruppen med ärftlig risk bör rekommenderas uppföljning med start vid 40 års ålder. Uppföljningen sker i primärvården så länge PSA-nivån är $< 2 \mu\text{g/l}$ och 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.

I Göteborgs screeningstudie G2 påvisades en cancermisstänkt lesion vid MRT (PI-RADS 4–5) hos 16 % av 50- till 60-åriga män med PSA 1,8–2,9 $\mu\text{g/l}$ utan uppgift om ärftlighet, varav en fjärdedel hade cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [70]. Det positiva prediktiva värdet för PSA $\geq 3,0 \mu\text{g/l}$ att påvisa

prostatacancer med Gleasonsumma ≥ 7 är högre hos män med ärftlighet [71]. Det är mycket sannolikt att det positiva prediktiva värdet är högre även vid PSA 2,0–3,0 $\mu\text{g/l}$ – särskilt för män med som uppfyller detta vårdprogram definition för ärftlig riskgrupp. Därefter bör uppföljningen ske på följande sätt:

- PSA $< 2,0 \mu\text{g/l}$: PSA-prov vartannat år i primärvård
- PSA $\geq 2,0 \mu\text{g/l}$: Handläggning på urologimottagning. Mannen 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 testning för ärftlig cancerbenägenhet vid diagnostiserad prostatacancer

Rekommendationer om vilka män med prostatacancer som bör erbjudas cancergenetisk utredning

- Män yngre än 60 år som har prostatacancer med metastaser och/eller Gleasonmönster 5, och minst en förstegradssläkting som diagnostiserats med bröstcancer, äggstockscancer, prostatacancer eller bukspottkörtelcancer, bör erbjudas testning för mutation i BRCA2 ($\oplus\oplus$).
- För män yngre än 50 år som har prostatacancer med metastaser och Gleasonmönster 5, överväg testning för TP53.
- För män som har flera familjemedlemmar med bröstcancer eller äggstockscancer ($\oplus\oplus$), se det [Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10](#).
- Om cancerförekomst i släkten talar för annat ärftligt cancersyndrom bör männen erbjudas testning även för andra relevanta gener.

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 (Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10), medan män med mutation har betydande risk för att:

- drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern [72]
- ha cancer med låg PSA-produktion [56, 64]
- ha lågriskcancer som progredierar till obotlig cancer under aktiv monitorering [73]
- utveckla metastaser av prostatacancer [55]
- utveckla kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos [74].

Mutation i BRCA2 (och BRCA 1) är dessutom av betydelse för behandlingen av spridd prostatacancer, i och med att PARP-hämmare är effektiva specifikt för cancer med sådana mutationer [75].

Vårdprogramgruppen rekommenderar därför att män med tidigt debuterande allvarlig prostatacancer som har BRCA2-associerad cancer i familjen erbjuds onkogenetisk utredning (se rekommendationsrutan ovan). Den definierade gruppen uppskattas omfatta ett hundratal män per år.

6.5.2 Övriga gener

Ingen rutinmässig testning för gener förutom BRCA2 rekommenderas. De europiska 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. Med undantag för personer med mutation i BRCA2 och familjer med ärftlighet för specifika cancerformer saknas emellertid studier av utfallet av sådan testning för indexpersonerna och deras familjer. Vårdprogramgruppen bedömer därför att testning enbart är motiverad i de fall som anges i rekommendationerna.

Ett exempel är mutationer i genen ATM (ataxia telangiectasia mutated) som kan ge upp till 4 gånger ökad risk för prostatacancer [76-78]. Mutationer i ATM är vanligare bland patienter med prostatacancer som är yngre, har en tumör med hög Gleasonsumma eller har metastaserad prostatacancer [65, 76], men även i dessa grupper är mutationer så sällsynta (1–2 %) att testning inte är motiverad. Testning av män för påvisande av heterozygot bärarskap utförs inte rutinmässigt.

Resultaten från studierna om sambandet mellan mutationer i generna CHEK2 och PALB2 och risken för prostatacancer är heterogena [77, 79-81].



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](#).
- Prostata bör palperas och kreatinin analyseras på samtliga män som för läkare påtalar urineringsbesvär.
- Symtom som inger misstanke om prostatacancer bör, oberoende av mannens ålder, föranleda riktad anamnes om ärftlighet, urineringsbesvär och skelettsymtom. Prostata bör palperas.
- 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 om 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 SVF. Män som tar 5-alfareduktashämmare bör remitteras vid PSA-värde över halva de nedan angivna värdena.

< 70 år: PSA $\geq$ 3,0 $\mu\text{g/l}$

70–80 år: PSA $\geq$ 5,0 $\mu\text{g/l}$

> 80 år: PSA $\geq$ 7,0 $\mu\text{g/l}$

- Makroskopisk hematuri kan vara ett debutsymtom vid lokalt avancerad prostatacancer, men bör utredas enligt SVF för urinvägscancer. För män över 40 år bör utredning för hematuri omfatta prostatapalpation, och vid klinisk misstanke om prostatacancer även PSA-prov.

7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning

Rekommendationer för utredning inför ställningstagande till prostatabiopsiering

- Vid PSA i intervallet 3–10 $\mu\text{g/l}$ och ett benigt palpationsfynd bör ytterligare ett PSA-prov, taget några veckor efter det första, bedömas före ställningstagande till MRT eller, vid otillräcklig MRT kapacitet, prostatabiopsiering ($\oplus\oplus$). Detta prov ska administreras inom SVF av den vårdgivare som genomför utredningen.
- Utredningen bör vid indikation fortsätta med MRT ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), dock inte för män med påvisade metastaser, PSA $\geq$ 100 $\mu\text{g/l}$ eller förväntad kvarvarande livstid under omkring 10 år ($\oplus$).
- 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 biopsieras oberoende av PSA-värde ($\oplus\oplus\oplus$) och resultat av MRT prostata ($\oplus\oplus$).
- Om resurserna för MRT är otillräckliga: Om palpation och TRUL inte inger misstanke om 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 ($\oplus\oplus$). Hos äldre män och män med allvarlig

samsjuklighet är det rimligt att avstå från MRT även om inte alla dessa kriterier uppfylls (⊕⊕).

- Om indikationen för biopsi enbart utgörs av måttligt höga PSA-värden, bör man vid påvisad bakteriuri behandla denna och ta ett nytt PSA-prov efter ett par månader, innan man tar ställning till behov av prostatabiopsering (⊕⊕).
- Det är rimligt att avstå från att biopsiera mycket åldrade och sjukliga män med måttligt höga PSA-värden utan kliniska tecken till prostatacancer (⊕⊕). Beslutet ska i så fall diskuteras med patienten och dokumenteras i journalen.

7.3 Prostataspecifikt antigen (PSA)

7.3.1 Allmänna överväganden

Åldersspecifika gränser ökar PSA-testets specificitet hos äldre män och sensitiviteten hos yngre män [82–86]. Syftet med åldersspecifika gränser är att begränsa överdiagnostiken av kliniskt betydelselös prostatacancer.

Om ett första PSA-värde är PSA 3,0–10 µg/l sjunker värdet till under 3,0 µg/l hos omkring en femtedel av männen inom 1–2 månader [87, 88]. Om man avstår från att biopsiera dessa män fördröjer man diagnosen av en cancer med Gleasonsumma ≥ 7 hos 5 % av dem, enligt en populationsbaserad studie av 50–69-åriga män som erbjudits testning [87].

I Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) var detektionen av cancer med Gleasonsumma ≥ 7 mycket lägre bland män vars PSA sjönk med mer än 20 % i ett andra prov efter 1–2 månader än bland dem med stabilt eller ökande PSA-värde (riskkvot 0,29; 95 % KI 0,19–0,44) (2). Snarlika resultat har rapporterats från en studie där det uppföljande PSA-provet togs efter 4 veckor [89].

Med ledning av ovanstående bör ett PSA 3,0–10 µg/l hos män utan malignitetsmisstänkt palpationsfynd föranleda ett andra PSA-prov efter 3 veckor hos den urologiklinik som gör prostatacancerutredningen. För att dessa män ska få rätt omhändertagande behöver den som initierar utredningen palpera mannens prostata. Om PSA har normaliserats rekommenderas ett nytt PSA-prov om 1 år hos den vårdgivare som initierade PSA-utredningen, och den utredande instansen (urologin) skickar skriftlig information till den vårdgivare som initierade utredningen primärt, vanligen primärvården.

Patienten själv bör också informeras om att han bör se till att få sitt PSA omtaget om 1 år.

För män med PSA över 10 µg/l utan tecken till infektion, eller med malignitetsmisstänkt palpationsfynd eller sklerotiska metastaser, räcker det med ett PSA-värde för att remittera för SVF-utredning.

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 för att ha en allvarlig prostatacancer än andra män med samma PSA-värde (⊕⊕⊕).

Få symptomfria 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 i 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 +/- 15 %.
- *Mätmetod:* Variationen mellan olika laboratorier i Sverige är omkring 5 %, med undantag för dem som använder Siemens Advia Centaur (cirka 15 % lägre värde än övriga analysmetoder).
- *Provhantering:* Blodprovet bör snabbt centrifugeras och kylas. 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 ($> 100 \mu\text{g/l}$). 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 klinisk misstanke om prostatacancer. Om ett PSA-prov ändå tagits och palpationsfyndet är benignt, bör provet tas om 1 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 benignt palpationsfynd bör PSA-prov tas tidigast efter en vecka.
- *Biopsi*: Efter mellannålsbiopsier bör man vänta i minst 1 månad innan PSA tas.
- *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 1 år och stabiliserar det därefter hos patienter som har benign 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 1 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 [20].
- Om dokumentation om tidigare PSA-värden saknas, bör de åldersberoende åtgärdsgränserna för PSA (3/5/7 $\mu\text{g/l}$) halveras, dvs. remiss enligt SVF vid värden över 1,5/2,5/3,5 $\mu\text{g/l}$.
- 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 korrelationen 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 $< 0,1 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ hos män utan andra symptom talande för prostatacancer, och med benigt palpationsfynd, talar starkt för att det är en benign prostataförstoring som orsakar ett förhöjt PSA-värde. PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ talar däremot för en behandlingskrävande prostatacancer [91-94]. 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 [95]. PSA-densitet $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ medför låg sannolikhet ($< 10\%$) för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 även för män med fynd av PI-RADS 3 på MRT [96-99]. 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)

PSA-kvoten har inget tilläggsvärde om man känner till PSA-densiteten, och användbarheten har därför i princip försvunnit i dag [100].

7.4 Andra diagnostiska test

Det finns flera kompletterande test som kan vägleda beslutet om prostatabiopsier. Evidensen är dock otillräckliga 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, 101 genetiska markörer) och kliniska uppgifter (tidigare prostatabiopsi, ärftlighet för prostatacancer, prostatapalpation och prostatastorlek mätt med ultraljud) [100, 101]. 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 $\mu\text{g}/\text{l}$ 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 [100, 101]. En mindre studie talar för att komplettering med Stockholm3-testet minskar andelen män som biopseras och som diagnostiseras med lågriskcancer, även i en diagnostisk algoritm som omfattar MRT för män 45–75 år som remitterats till urologimottagning för utredning [102].

En stor populationsbaserad studie av män 50–74 år som aktivt erbjudits testning för prostatacancer [44] 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 $\geq 3,0$ µg/l.

En nylig dansk prospektiv studie har validerat brytpunkten Stockholm3 ≥ 15 % och resultaten påvisade 26 % färre MRT-undersökningar med samma känslighet att upptäcka signifikant cancer [103]. Dock utan signifikant påverkan på diagnostiserade cancrar med Gleasonsumma 6 eller andel män som biopsrades. Se även [6.2 Organiserad prostatacancertestning](#).

”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 [104]. Det saknas studier som direkt jämför dessa tester med Stockholm3-modellen, men deras kliniska värde förefaller vara i samma storleksordning som Stockholm3-testets blodprovsklass [104]. En kombination av PHI och kliniska variabler ter sig jämförbar med Stockholm3-modellen [105]. PHI-testet kan användas som ”filter” inför beslut om undersökning med MRT och biopsi [106, 107], men brister i redovisningen av patientselektionen gör resultaten svårvärderade. En liknande, retrospektiv studie har publicerats för 4KS [108].

Urinproven PCA3 (*Progens*) och *SelectMDx* ger också kompletterande information om sannolikheten att med systematiska prostatabiopsier påvisa cancer med Gleasonsumma ≥ 7 [109, 110].

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 [111].

Sammanfattningsvis finns flera kompletterande tester med olika kombinationer av kliniska faktorer, protein-mätningar i blod och mätning av SNP som har visat sig kunna minska antalet efterföljande undersökningar såsom MRT eller vävnadsprover. Andelen som kan sparas är ofta cirka 25–40 %, beroende både på testet och vilken brytpunkt som väljs. Genom att använda kompletterande tester kan också antalet låg-gradiga tumörer som diagnostiseras minskas. Hur ett kompletterande test presterar beror både på test-karaktäristika, kalibrering, vald brytpunkt för testet och på vilken population som testet används på.

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) [112, 113]. Multiparametrisk MRT omfattar ytterligare en funktionell metod, vanligen dynamisk kontrastförstärkning (DCE). En metaanalys visade jämförbar sensitivitet och specificitet för kliniskt signifikant cancer för MRT med biparametriskt- och multiparametriskt protokoll ($\oplus\oplus\oplus$) [114]. Bedömningen av lokalt stadium med MRT är osäker [115].



7.5.2.2 Indikationer

MRT är indicerat:

- inför ställningstagande till förstagångsbiopsi, se avsnitt [7.2 Rekommendationer för fortsatt utredning](#)
- vid kvarstående cancermisstanke efter en omgång benigna systematiska biopsier ($\oplus\oplus\oplus$). Man bör vänta i 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.

7.5.2.3 Kontraindikationer

Följande frågor kan ställas till patienten om möjliga kontraindikationer inför remittering till MRT:

- Har du eller har du 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?
 - Det är 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?
 - Det är ingen kontraindikation, och kan överkommas med lugnande läkemedel.
- Vad är din *vikt*?
 - Vikt över 140 kg kan innebära problem med att genomföra undersökningen.

7.5.2.4 Förberedelser inför MRT

Remissen bör innehålla följande information till undersökande enhet:

- PSA
- fynd vid rektalpalpation
- i förekommande fall biopsifynd:
 - antal positiva biopsier av totalt antal biopsier
 - lokalisation av positiva biopsier enligt nationella biopsimallen
 - Gleasongrad och -summa
 - millimeter cancer
- prostatavolym från ultraljudsundersökningen (om sådan gjorts inför MRT)
- datum för prostatabiopsi, om sådan gjorts under 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 om kontraindikation (se ovan).

Patienten kan göra förberedelser med syftet 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 [[116](#), [117](#)].
- Patienten ombeds att 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 (⊕⊕) [[118](#), [119](#)].

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 [[120-122](#)].

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 på följande sätt:

- Magnetstyrka bör vara 1,5 eller 3 Tesla.
- Utförandet bör följa 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 på [Svensk Förening för Medicinsk Radiologi](#). DWI med högt b-värde, uppemot 1 500, ingår i standardprotokollet, men att kalkylera ett högt b-värde är ett fullgott alternativ [112].
- Om patienten har höftledsprotes bör man ha beredskap för undersökning med dynamisk kontrast, eftersom metallen stör DWI. Genom att vända på fas och frekvens vid bildtagningen av DWI-sekvenserna kan man reducera artefakterna från höftledsproteser, vilket ibland kan vara ett alternativ till dynamisk kontrast. Diffusionssekvens med reducerat "field of view" ger mindre störning från metall och är också ett 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.
- MRT-undersökningens kvalitet bör rapporteras enligt PI-QUAL (7.5.2.6 PI-QUAL)
- Prostatavolymen beräknas enligt formeln för en ellipsoid ($B \times D \times H \times 0,52$). Största bredd (B) mäts i axialplanet. Största djup (D) och höjd (H) mäts vinkelrätt mot varandra i sagittalplanet på snitt där uretra är synlig.
- Fynd bör rapporteras enligt sektorsystemet i figur 6 och figur 7 och [bilaga 4 Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#).
- Undersökningresultatet bör rapporteras enligt [PI-RADS v2.1](#), med lokalisation av lesioner enligt den nationella svenska anatomiska prostatamallen ([bilaga 3 Mall för lokalisering av fynd vid MRT prostata](#)).
- I svaret ska lesionerna numreras (1, 2, 3 etc.) med lesionen med högst PI-RADS först. Om flera lesioner har samma PI-RADS ska den största lesionen numreras först.
- MRT 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.

- Resultatet på MRT bör registreras för utvärdering i prospektiva protokoll, såsom vetenskapliga studier eller åtminstone för intern kvalitetskontroll. Detta bör innefatta tumörstorlek på MRT, högsta PI-RADS-score korrelerat till tumörfynd och Gleasonsumma.
- Vid lesioner som före biopsi ges PI-RADS 4 och 5, bör en bedömning av risken för extraprostatisk växt och vesikelinvasion anges. (Se avsnitt [8.3.2 Lokalt stadium \(T\)](#).)

7.5.2.6 PI-QUAL

PI-QUAL (Prostate imaging quality scoring system) är en bedömningsskala för värdering av bildkvalitet på prostata-MRT. God bildkvalitet är en förutsättning för tillförlitlig PI-RADS-gradering och stadiindelning. En studie visade att samma radiologer ökade andelen PI-RADS 1–2 från 50 % till 87 % och minskade andelen PI-RADS 3 från 32 % till 10 % vid jämförelse av bedömningarna mellan undersökningar av låg respektive hög kvalitet [[123](#)]. PI-QUAL har uppdaterats till version 2 och är nu en tregradig skala för både bi- och multiparametrisk MR. PI-QUAL 1 innebär otillräcklig kvalitet - förnyad undersökning bör utföras om orsaken är patientrelaterad (exv. rörelseartefakter eller rikligt med gas i rektum). PI-QUAL 2 innebär undersökning av tillräcklig kvalitet och PI-QUAL 3 innebär optimal kvalitet [[124](#)].

7.5.2.7 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, för både sambandet mellan PI-RADS-score och biopsifynd [[125](#)] och mellan olika bedömare, vana som mindre vana [[126](#), [127](#)]. Benigna riktade biopsier beror ofta på felaktig PI-RADS-bedömning eller på att biopsin missade tumören [[128](#)]. Inlärningskurvan hos både radiologer och urologer är en viktig faktor [[129](#)]. För att underlätta och precisera MRT-utlåtandena finns en svarsmall för MRT prostata på INCA-plattformen. Svarsmallen är digital och systematiskt uppbyggd. Ifyllandet genererar ett sammanfattande remissvar och en visuell beskrivning av MRT-fyndet i en figur. När biopsier och patologi på mellannålsbiopsier förts in i samma mallsystem på INCA möjliggörs återkoppling till radiologen och utvärdering av den diagnostiska precisionen.



7.5.2.8 Diagnostikmall på INCA

För att underlätta och precisera MRT-utlåtandena finns en svarsmall för MRT prostata på INCA-plattformen. Svarsmallen är digital och systematiskt uppbyggd. Ifyllandet genererar ett sammanfattande remissvar och en visuell beskrivning av MRT-fynden i en figur. När biopsier och patologi på mellannålsbiopsier förts in i samma mallsystem på INCA möjliggörs återkoppling till radiologen och utvärdering av den diagnostiska precisionen [130].

7.5.2.9 Artificiell intelligens

Det är oklart hur användandet av artificiell intelligens (AI) för bedömning av cancermisstänkta förändringar på MRT prostata påverkar den diagnostiska kedjan. För att säkerställa att fördelarna med MRT bibehålls bör utvärdering ske i studieform. Både risken för ökat antal falskt positiva fynd som leder till felaktiga biopsibeslut och risken för missade betydelsefulla cancrar behöver utvärderas före implementering i klinisk rutin [131, 132].

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 efter MRT

- Indikation för biopsi efter MRT bör styras av fynd vid MRT och PSA-densiteten enligt tabell 2.
- Minst 3 biopsier bör riktas mot cancermisstänkta områden på MRT (⊕⊕). Om det cancermisstänkta området är litet eller svåråtkomligt, bör minst 4 biopsier tas.
- Kompletterande perilesionella eller systematiska biopsier kan vara motiverade i vissa fall (se text nedan 7.6.6) (⊕⊕⊕).

Rekommendationer om prostatabiopsering (allmänna överväganden)

- Bedömning av MRT prostata, prostatabiopsering och PAD-svar för prostatabiopsier kan kvalitetssäkras genom att de registreras i IPÖ:s moduler för dessa åtgärder.
- Malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopseras 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 ges (⊕⊕⊕).
- Antibiotikaprofylax bör ges enligt STRAMA:s riktlinje [Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp](#):
 - Transperineala biopsering: Patienter utan riskfaktorer för infektion: ingen profylax. Vid riskfaktorer eller asymptomatisk bakteriuri ges profylax enligt STRAMAs riktlinje.
 - Transrektal biopsering: Patienter utan riskfaktorer för infektion: Ciprofloxacin eller trimetoprim/sulfametoxazol både före och 8–12 timmar efter biopsin. Vid riskfaktorer eller asymptomatisk bakteriuri ges profylax enligt STRAMAs riktlinje.
- Vid transrektal biopsering bör ändtarmen dessutom desinficeras med povidon-jod (⊕⊕⊕).
- 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.
- Återbesök för PAD-svar bör erbjudas senast andra kalenderveckan efter biopsin.

Rekommendationer om prostatabiopsering utan föregående MRT

- Vid palpatoriskt stark misstanke om prostatacancer hos män som på grund av ålder, samsjuklighet eller cancerutbredning inte kan bli aktuella för kurativt syftande behandling bör biopsier riktas mot palpationsfyndet utan föregående MRT (⊕).
- Systematiska biopsier utan föregående MRT bör endast tas vid kontraindikation för MRT. Systematiska biopsier bör i så fall övervägas vid PSA-densitet $\geq 0,1 \mu\text{g}/1/\text{cm}^3$ (⊕⊕⊕); vid lägre PSA-densitet bör

systematiska biopsier endast tas vid stigande PSA-värden, betydande ärftlighet, misstänkta metastaser eller andra faktorer som innebär hög sannolikhet för cancer ($\oplus\oplus$).

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 klopido-rel) 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 efter utredning utan påvisad cancer

- För män som ingår i OPT gäller annan uppföljning (se det regionala OPT-kansliets riktlinjer).
- Låg risk för allvarlig prostatacancer: PI-RADS 1–2 tillsammans med PSA-densitet under gränsen för biopsi ($< 0,20 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$), PI-RADS 3 med PSA-densitet $< 0,10 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$, samt efter benign biopsi av PI-RADS 1–3 vid PSA-densitet $< 0,30 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$. Dessa män bör följas i primärvården med nytt PSA-prov inom 1–2 år. En individuell PSA-gräns för ny remiss till urolog bör anges i remissen till primärvården och meddelas patienten. Som regel bör denna PSA-gräns motsvara en ökning av PSA-densiteten med $\geq 0,05 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$. I remissen till primärvården bör även anges hur länge uppföljningen ska pågå (vanligen 3–5 år).
- En benign biopsiomgång vid PI-RADS 4–5 bör vanligen föranleda fortsatt uppföljning på urologmottagning. Tidig ombiopsering bör övervägas.
- Även vid andra orsaker till kvarstående misstanke om prostatacancer, t.ex. hög PSA-densitet, palpationsfynd som ger misstanke om cancer,

PSA-höjning $\geq 2 \mu\text{g/l}$ under senaste året, betydande ärftlighet eller misstanke om cancer eller höggradig PIN i PAD, bör mannen följas på urologmottagning med ett individualiserat uppföljningsschema.

Särskilda överväganden 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 så som efter benign biopsi hos män med hög risk för cancer enligt figur 8 (⊕). 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 (⊕) [133].
- För män med mindre än 10–15 års förväntad kvarvarande livstid bör inte fynd av höggradig PIN påverka handläggningen (⊕⊕).
- Fynd av lågradig PIN eller 1–2 foci med höggradig 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 om prostatacancer är stark ska canceranmälan göras (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). Canceranmälan kan då företrädesvis göras med NPCR:s diagnosformulär.

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.

Om indikationen för biopsi enbart utgörs av måttligt höga PSA-värden, bör man vid påvisad bakteriuri behandla denna och ta ett nytt PSA-prov efter ett par månader, innan man tar ställning till behov av prostatabiopsier.



7.6.2 Infektiösa komplikationer och detektionsfrekvens vid transperineala biopsier i jämförelse mot transrektala biopsier

I en metaanalys av 21 studier (6 randomiserade studier och 15 kohortstudier) med totalt 13 818 patienter, (transperineala (TP) n= 7917; transrektala (TR) n= 5901) sågs en signifikant lägre risk för urinvägsinfektioner OR 0,26 till fördel för transperineala biopsier i kohortstudierna. Man såg ingen skillnad i detektionsfrekvens för prostatacancer [[134](#), [135](#)].

I en systematisk översikt av 165 studier med 162 577 patienter rapporterades sepsis hos 0,1 % efter transperineala och hos 0,9 % efter transrektala biopsier [[136](#)].

En randomiserad studie med 718 patienter visade ingen skillnad i infektion efter transperineala biopsier utan antibiotikaproylax (2,7 %) och transrektala biopsier med antibiotikaproylax (2,6 %). Patienter utan riskfaktorer för infektion fick både ciprofloxacin 500 mg och trimetoprim-sulfametoxazol som tabletter 1 timme före och 12 timmar efter transrektal biopsi; de med riskfaktor för infektion (23 %) fick en intravenös engångsdos cefalosoprin [[137](#)].

I en RCT (PREVENT) sågs signifikant färre infektioner efter transperineala biopsier jämfört med transrektala 0 % mot 1,6 % [[138](#)].

En annan RCT (TRANSLATE) inkluderade 1 126 män med PSA ≤ 50 $\mu\text{g/l}$ som genomgått MR och sedan randomiserades 1:1 till kognitivt riktade och systematiska transrektala- eller transperineala biopsier. Man fann Gleasonsumma ≥ 7 hos 60 % av männen i den transperineala gruppen jämfört med 54 % av männen som tog sina prov transrektalt (oddskvot [OR] 1,32 [95 % KI 1,03–1,70]; $p=0,031$). Även om det inte var någon skillnad mellan grupperna vad gäller sammanlagda rapporterade biopsirelaterade komplikationer var risken för infektion som krävde sjukhusvård inom 35 dagar 0,4 % i den transperineala gruppen jmf med 1,6 % i den transrektala gruppen [[139](#)].

En metaanalys från 2023, omfattande 11 studier, analyserade detektionsfrekvensen av Gleasonsumma ≥ 7 vid transperineala kontra transrektala biopsier, utan att finna någon signifikant skillnad mellan teknikerna [[140](#)].

Två randomiserade studier fann ingen skillnad i detektionsfrekvensen av signifikant cancer mellan transrektala och transperineala biopsier [[141](#), [142](#)].

Dock fann man i den senare att det tog längre tid att ta biopsier perinealt jämfört med transrektalt 13 respektive 9 minuter.

7.6.3 Transperineala biopsier

Transperineala biopsier kan utföras i lokalbedövning utan antibiotikaprofylax, det tar något längre tid och kan upplevas som mer smärtsamt än transrektala biopsier [143]. En senare studie har studerat smärta med VAS-skalan och där fanns en signifikant skillnad mellan transperineala (VAS 3,6) och transrektala (VAS 3,0), med en absolut skillnad på 0,6 [141].

En metaanalys av 112 studier visade ingen skillnad i andel med infektion efter transperineal biopsi hos 29 880 patienter som fick antibiotikaprofylax (1,4 %) jämfört med 4 772 patienter som inte fick profylax (1,2 %) [144]. I en annan metaanalys var risken för infektion för de som fick resp. de som inte fick profylax (0.50% vs. 0.37%), feber (0.44% vs. 0.26%), sepsis (0.16% vs. 0.13%), och inläggning efter ingreppet (0.35% vs. 0.29%) [145].

För män med riskfaktorer för infektion bör profylax övervägas och vid tecken till pågående infektion bör denna behandlas innan vävnadsprov tas (⊕).
Se STRAMA:s riktlinje [Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp](#).

7.6.4 Rekommendationer för att minska risken för infektion efter transrektala komplikationer

Före biopsi bör ett urinprov för nitrittest tas om man inte har svar på en färsk urinodling.

Antibiotikaprofylax och behandling av asymtomatisk bakteriuri bör ges enligt STRAMAs riktlinje, se kapitel *Cystoskopi, botox, urodynamik, ESWL, TUMT och prostatabiopsi* i [Antibiotikaprofylax vid urologiska ingrepp](#). Den tidigare rekommendationen om profylax med ciprofloxacin 750 mg som engångsdos i anslutning till biopseringen baserades på två metaanalyser från 2011 och 2015 där engångsdos var jämförbart med flerdos [146, 147]. I en ny metaanalys ses en fördel för att ge flerdos och därför rekommenderas nu att patienter utan riskfaktorer bör få två doser ciprofloxacin eller trimetoprim/sulfametoxazol, en dos före ingreppet och en dos på kvällen efter ingreppet (8–12 h senare) [148]. I och med övergång till profylax i tvådos till lågriskpatienter så bedömer arbetsgruppen i STRAMA att utvidgat antibiotikaprofylax kan förbehållas patienter som är KAD-bärare, haft UVI senaste året, rest utanför Europa senaste halvåret eller har hög samsjuklighet.



7.6.4.1 Profylax med povidon-jod

Andelen män som får en infektion efter transrektala biopsier är i Sverige 5–6 % [149, 150]. Andelen befaras öka framöver på grund av ökande bakterieresistens mot ciprofloxacin och andra antibiotika. 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) [135]. En senare randomiserad studie visade också god effekt [151]. 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 [152]. I en annan studie sprutades en blandning 50 gram 2 % lidocaingel och 20 ml povidon-jodlösning in i rektum; efter 5 minuters väntan togs biopsierna [153]. Povidon-jod kan beställas från apotek som Betadine gel 10 % (Meda Pharma SpA, Milano.)

7.6.5 Riktade biopsier efter MRT

En övergripande guide för hur man ska planera biopsering efter MRT, enbart riktat, enbart systematiskt eller kombination av båda, sammanfattas i tabell 2. Biopsiindikationen måste dock alltid avgöras individuellt. Samsjuklighet, PSA-nivå och palpationsfynd behöver bedömas inför beslut om att ta biopsi eller inte. För män med tydligt stigande PSA, stark ärftlighet eller malignitetsmisstänkt palpationsfynd bör biopsi starkt övervägas även om figur 7 anger ”Avstå biopsi”. För män med PI-RADS 3 och PSA-densitet 0,10–0,149 µg/l varierar sannolikheten för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 mellan 8 % och 23 % i olika studier [96, 154, 155].

NPCR har på INCA plattformen tagit fram en digital, strukturerad mall för prostatabiopsier efter MRT (ansökan om behörighet sker via RCC). NPCR har genomfört ett pilottest för att testa mallarnas funktionalitet, kvalitet och möjlighet till att ta fram den diagnostiska precisionen utifrån vårdprogram. När MRT, biopsier och patologi på mellannålsbiopsier förts in i samma mallsystem på INCA möjliggörs dels återkoppling till radiologen, dels en visuell beskrivning av utredningen i figurer och även en utvärdering av den diagnostiska precisionen.

Tabell 2. Övergripande rekommendationer om att avstå eller ta biopsier vid olika PI-RADS-nivåer och PSA-densiteter [156].

	PSA-densitet $\mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$		
MRT PI-RADS Score	< 0,10	0,10–0,199	$\geq 0,20$
PI-RADS 1–2	Avstå biopsi	Avstå biopsi	Ta biopsi (S)
PI-RADS 3	Avstå biopsi	Ta biopsi (R)	Ta biopsi (R+S)
PI-RADS 4–5	Ta biopsi (R)	Ta biopsi (R)	Ta biopsi (R)

R = riktade biopsier, S = systematiska biopsier.

7.6.6 Kompletterande perilesionella eller systematiska biopsier

En metaanalys 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) [157]. I metaanalysen värderades emellertid inte betydelsen av PSA-densitet. Ju högre PSA-densitet, desto högre sannolikhet för cancer med Gleasonsumma ≥ 7 , oberoende av PI-RADS [96-99].

Kompletterande biopsier kring lesionen på MRT (perilesionella biopsier) eller systematiska biopsier kan vara motiverade i vissa fall. I en meta-analys med över 11 000 patienter och i en senare randomiserad studie påvisades cancer med Gleasonsumma ≥ 7 hos obetydligt färre patienter med riktade plus perilesionella biopsier (oftast totalt 6-9 kolvar), som med riktade plus systematiska biopsier (oftast totalt 14-20 kolvar) [158, 159]. Sedan 2024 rekommenderar EAU att komplettera riktade biopsier med perilesionella biopsier i stället för med systematiska biopsier [160]. Följande överväganden kan göras ($\oplus$):

- När cancer enbart påvisas i perilesionella biopsier har sannolikt de riktade biopsierna missat lesionen. Behovet av perilesionella biopsier är därför rimligen lågt när man är helt säker på att flera av de riktade biopsierna verkligen har tagits från lesionen.
- Om lesionen på MRT är liten och PSA-densiteten är mycket hög är sannolikheten hög för att det finns en kliniskt signifikant cancer som inte syns på MRT; i dessa fall är systematisk biopsi (minst 10 kolvar) motiverad.



- Antal och lokalisation av kompletterande systematiska biopsier får anpassas individuellt. Om det t.ex. finns en förändring med PI-RADS 5 eller flera förändringar med PI-RADS 3–4 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. Biopsierna tas enligt mallen i figur 6 eller figur 7 beroende på om biopsierna tas transrektalt eller transperinealt.
- Efter benigna dorsala systematiska och eventuellt riktade biopsier vid PI-RADS 1–3 bör ventrala systematiska biopsier övervägas om PSA-densiteten är $> 0,20 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ (ju högre PSA-densitet, desto större anledning att ta ventrala biopsier).

7.6.7 Systematiska 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 (figur 8).

Första biopsiomgången bör omfatta 10–12 biopsier från de laterala delarna av den perifera zonen från apex till basen och tas enligt mallen i figur 6 (blå pilar) eller figur 7 beroende på om biopsierna tas transrektalt eller transperinealt. Biopsierna bör läggas i separata burkar med notering om sektor enligt [bilaga 4 Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#).

Om den första biopsiomgången är benign, bör nytt PSA-prov tas efter 3–6 månader. Om sannolikheten för behandlingskrävande prostatacancer då fortfarande bedöms vara hög och MRT inte alls kunnat utföras, bör en ny systematisk biopsiomgång tas med ventralt riktade biopsier (figur 6, orangea pilar). 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. Om mannen återremitteras till primärvården bör tydliga anvisningar ges om hur ofta PSA ska testas och vid vilken PSA-nivå som en ny utredning ska påbörjas.

Transperineal systematisk biopsiering bör, liksom vid transrektal teknik, omfatta 10–12 biopsikolvar. I första hand bör man täcka in de sektorer som, från bas

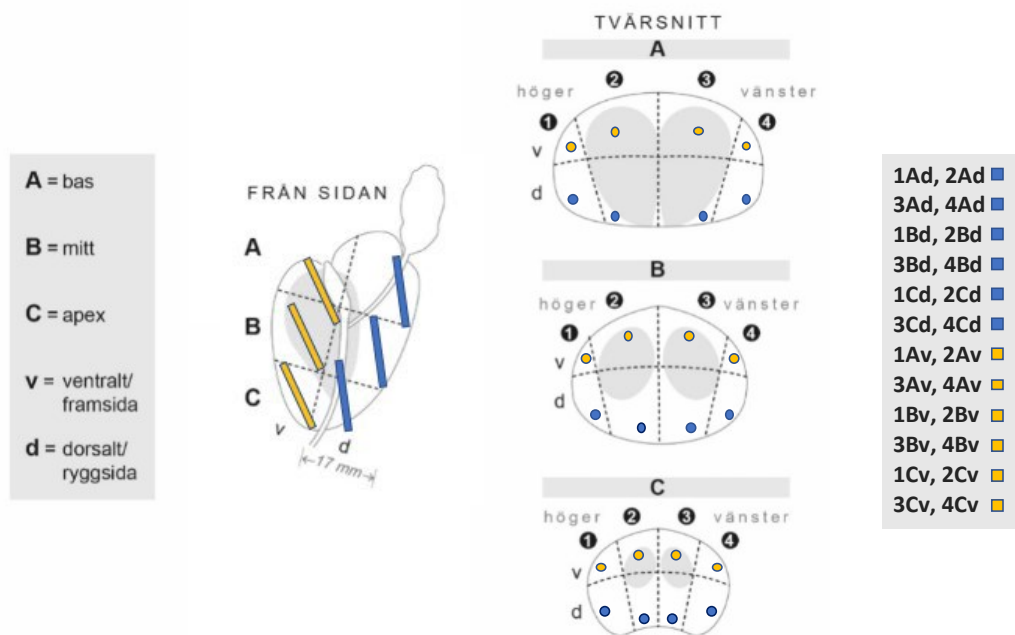
till apex, motsvaras av de laterala och dorsala delarna av den perifera zonen, se figur 7. Även de laterala ventrala biopsierna i den föreslagna biopsimallen ska riktas mot periferzon ("ventral horn").

7.6.8 Preparathantering vid riktade och systematiska biopsier

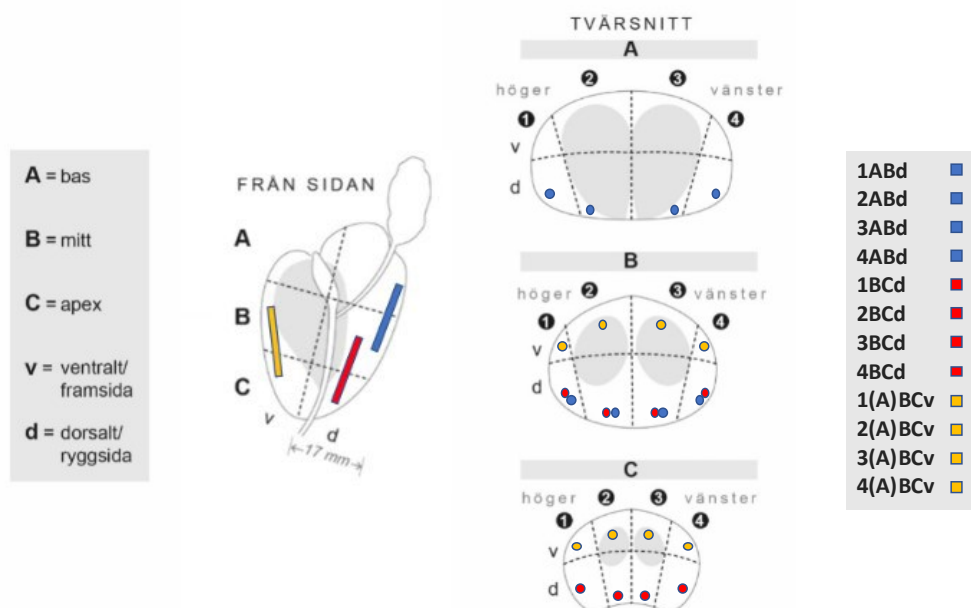
Varje enskild biopsikolv bör läggas i en separat burk (inte nödvändigt vid avancerad cancer) så att patologen kan svara ut den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv. Burkarna bör märkas Lesion 1, Lesion 2 osv., enligt numrering i svaret på MRT. I remissen anges i vilka sektorer de olika 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 lokalisation (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 [Mall för patologiremiss för prostatabiopsier](#).

I frånvaro av betydande prostataförstoring kan en enskild biopsikolv ofta överlappa två angränsande sektorer, framför allt i prostatans höjdriktning vid transrektala biopsier (dorsalt/ventralt) och i prostatans längsriktning vid transperineala biopsier. Om man, oavsett biopsimetod, bedömer att en enskild biopsikolv med god representativitet täckt in två eller flera angränsande sektorer bör detta anges enligt sektormallens nomenklatur, t.ex. 1Ad/v eller 1ABd beroende på vilka sektorer som täckts in.

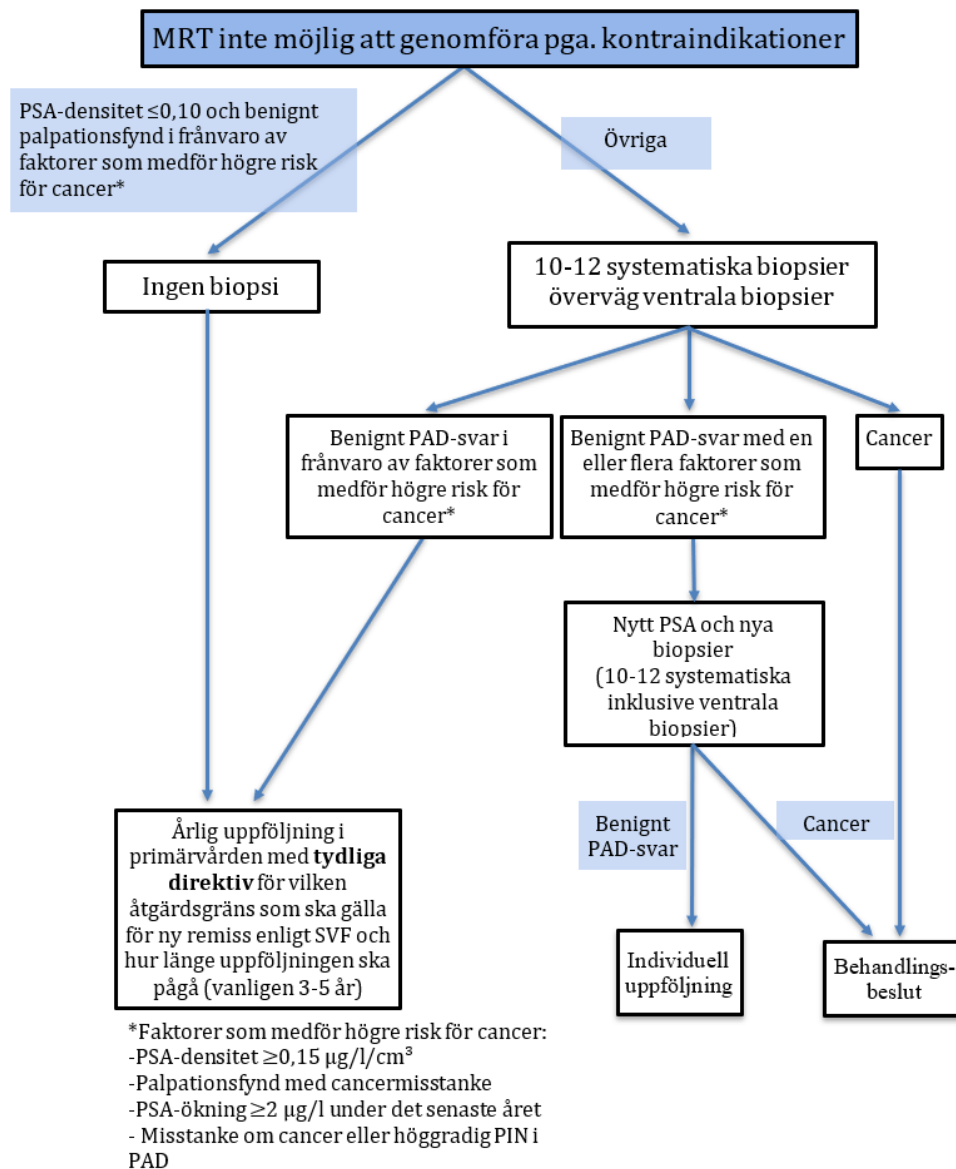
Figur 6. Mall för lokalisering av *transrektala* systematiska prostatabiopsier*

* Biopsiomgång ett (1) motsvaras av de blå markeringarna i figuren. En ev. andra biopsiomgång bör inkludera ventrala sektorer enligt de gula markeringarna.

Figur 7. Mall för lokalisering av *transperineala* systematiska biopsier*

* Kolumnen i figurens högermarginal syftar enbart till att förtydliga bildens visuella framställning. I vilken ordning biopsierna tas avgörs individuellt av provtagaren.

Figur 8. Diagnostik där MRT inte är möjlig att genomföra på grund av kontraindikationer



7.6.9 Uppföljning efter MRT utan cancerdiagnos, med eller utan biopsier

Det vetenskapliga underlaget för rekommendationer om uppföljning efter en MRT som inte leder till en cancerdiagnos är begränsat. Män med PI-RADS 4–5 bör följas på urologisk mottagning under några år då de har en betydande risk för att diagnostiseras med prostatacancer inom 2 år [161]. PSA bör tas med 6 månaders intervall. För män med PI-RADS 5 eller PI-RADS 4 med hög PSA-densitet eller andra riskfaktorer bör snar ombiopsi övervägas.

Män med PI-RADS 1–2 och PSA-densitet under gränsen för biopsi (PSA-densitet $< 0,20 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$) och män med PI-RADS 3 med PSA-densitet $< 0,10$ kan följas i primärvården med nytt PSA inom 1–2 år. Det är viktigt att man då ger tydliga direktiv för vilken åtgärdsgräns som ska gälla för ny remiss enligt SVF och hur länge uppföljningen ska pågå (vanligen 3–5 år).

Detsamma gäller för män med PI-RADS 1–3 efter en benign biopsiomgång, under förutsättning att PSA-densiteten endast är måttligt över gränsen för biopsi (se tabell 2).

För båda dessa grupper rekommenderas att om patienten har en stigande PSA-densitet med $\geq 0,05$ vid det nya PSA-provtagningstillfället, jämfört med nivån vid MRT, bör man ta ett nytt PSA-prov efter ytterligare 4 veckor ($\oplus$); om PSA då är oförändrat eller högre bör ny remiss skickas till urolog för förnyad bedömning utanför SVF. Exempel: En man har en prostata på 50 cm^3 , PSA $5 \mu\text{g}/\text{l}$ (= PSA-densitet $0,10 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$) och PI-RADS 1–2 vid första utredningsomgången. För att utredas igen behöver hans PSA-densitet stiga till minst $0,15 \mu\text{g}/\text{l}$, vilket i detta fall motsvarar PSA $\geq 7,5 \mu\text{g}/\text{l}$.

Män med högre risk för prostatacancer, t.ex. med hög PSA-densitet, palpationsfynd som ger misstanke om cancer, PSA-höjning $\geq 2 \mu\text{g}/\text{l}$ under senaste året, betydande ärftlighet eller misstanke om cancer eller multifokal höggradig PIN i PAD, bör följas på urologmottagning med ett individuellt uppföljningsschema.

Den största vinsten med att basera diagnostiken på MRT och enbart riktade biopsier är att omkring en tredjedel av männen med ett måttligt högt PSA-värde inte behöver genomgå biopsi ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). De slipper därmed obehaget att genomgå biopsi, risken för infektiösa komplikationer och risken för att få en cancerdiagnos och eventuellt behandling trots att de inte har någon klinisk betydelsefull cancer (överdiagnostik) [157, 162]. En annan betydande vinst är att betydligt färre biopsikolvar tas, vilket sparar resurser för histopatologisk undersökning ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). Diagnostik baserad på MRT och riktade biopsier upptäcker minst lika många cancerfall med Gleasonsumma ≥ 7 som systematiska biopsier ($\oplus\oplus\oplus$).

Diagnostik baserad på MRT och riktade biopsier kräver särskild kompetens, såväl hos dem som bedömer bilderna som hos dem som tar biopsierna. Urologer som ägnar sig åt prostatacancerdiagnostik behöver kunna bedöma MRT-bilder för att rikta biopsierna rätt eller ha tillgång till fusionsriktad provtagning (se kapitel [Kapitel 18 Underlag för nivåstrukturer](#)).



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).

7.7 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter ska få saklig information om sjukdomen och 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 [163, 164]. 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 för 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 hälso- och sjukvårdskurator.
- 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.
- Identifiera eventuella ohälsosamma levnadsvanor, t.ex. rökning, högt alkoholintag och ohälsosamma matvanor, då sådana kan ha påverkan på behandlingsresultatet redan tidigt i förloppet.
- Kontaktsjuksköterskan har, tillsammans med den behandlande läkaren, ansvar för information om egenvård (se Kapitel 16 Egenvård).
- 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 hälso- och sjukvårdskurator.
- 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 stödinsatser, 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. hälso- och sjukvårdskurator, psykolog eller sexualrådgivare/sexolog.

Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för patient och närstående genom hela vårdkedjan. I uppdraget ingår att vara särskilt tillgänglig, att informera om kommande steg i vård och behandlingen, att ge stöd vid normala krisreaktioner och att förmedla kontakter med andra yrkesgrupper.

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på [RCC:s webbplats](#).

7.8.2 Hälso- och sjukvårdskurator

Hälso- och sjukvårdskuratorer har kompetens för att genom en psykosocial anamnes identifiera riskfaktorer för en svår kris- eller stressreaktion och kartlägga och stärka skyddande faktorer, samt ge individanpassat stöd och behandling vid psykosociala problem, såsom stress- och krisreaktioner och psykisk ohälsa. Kuratorn erbjuder stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal med patienter och deras närstående, samt ger information om och samordnar samhällsliga insatser. Många kuratorer har i dag även vidareutbildning inom psykoterapi och kan då ofta erbjuda bedömning, behandling och rekommendationer vid psykisk ohälsa.

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 återkommande 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 är det ofta svårt att tillgodogöra sig information. Sjukvårdspersonal måste därför ofta upprepa informationen och aktivt försäkra sig om att patienten har tillgodogjort sig den.

Patienten och de närstående bör få information om hur de kan nå kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren för att få stöd eller frågor besvarade.

Oro, nedstämdhet och sorg är vanliga reaktioner i samband med ett cancerbesked. Såväl patienter som närstående kan drabbas av en depression eller ångest, med en förhöjd risk för suicid under den närmaste tiden efter cancerdiagnos [165, 166]. 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 de närståendes kris- eller stressreaktioner, t.ex. för att identifiera patienter och närstående 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 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
- tidigare utsatthet 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 \(cancercentrum.se\)](#)
- [Att vara närstående någon med cancer | Cancerfonden](#)
- [Anhörigas Riksförbund \(anhorigasriksforbund.se\)](#)
- [Prostatacancerförbundet](#)
- [Cancerlinjen – få råd och stöd | Cancerfonden](#)
- [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 5 kap. 7 § i hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) stadgas att ett barns behov av information, råd och stöd särskilt ska 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 ett 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, och hur och när svar på utredningen kommer att ges. Min vårdplan bör upprättas elektroniskt (eMVP) i samråd med patienten, och ska vara skriven för patienten, se avsnitt [15.2 Min vårdplan](#).

I Min vårdplan ingår upprepade, strukturerade bedömningar 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 upprepade muntlig information om sjukdomen och behandlingar, biverkningar och rehabilitering, liksom råd om egenvård. De bör också få råd om var de kan finna fördjupad information, t.ex. via internet.
- I Min Vårdplan (MVP) finns mycket information kring de olika aspekter och faserna av sjukdomen och bör därför användas som grundinformation.

Patientens rättigheter till information, delaktighet och ny medicinsk bedömning stärktes med patientlagen (2014:821) [167] och med revisionen av handboken ”Din skyldighet att informera” för vårdpersonal [168].

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 från 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](#).

Exempel på skriftlig information:

- [Min vårdplan](#).
- Cancerfondens broschyrer om begränsad och spridd prostatacancer, om strålbehandling, PSA-prov, sex och cancer m.m. Se [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 ”Bra att veta om Prostatacancer”. Boken är ett initiativ av Prostatacancerförbundet och skriven av ledande experter på ämnet och sammanfattar sjukdomens kunskapsläge. Kan beställas via prostatacancerfobundet.se.
- På prostatacancer.se finns även en [AI-chatbot](#) som svarar på frågor utifrån det nationella vårdprogrammet, standardiserade vårdförloppet och läkemedelsregimer för prostatacancer.
- Boken ”Den ofrivillige resenären” handlar om att uppleva cancersjukdom. Den kan beställas via 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” som finns på [RCC:s webbplats](#).

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 [15.3 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 29 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 Kvalitetsdokument för patologi](#)).
- Av remissen är det viktigt att adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd framgår. PSA-värde och eventuell tidigare behandling av prostatacancer såsom hormonbehandling, strålbehandling och HIFU (high intensity focused ultrasound).
- 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 avsnitten i Prostata KVAST-dokumentet (se [bilaga 5 Kvalitetsdokument för patologi](#)).

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

Prostata är uppbyggd av körtlar och gångar 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 cancrar.
- Transitionszonen (TZ) utgör 5–10 % av vävnaden i icke-förstorad prostata och är den vanligaste utgångspunkten för en benign 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.
- KVASt-gruppen i uropatologi har tillsammans med NPCR tagit fram en digital, strukturerad patologimall för besvarande av prostatabiopsier på INCA-plattformen (för behörighet finns en ansökan hos RCC). En nationell implementering av patologimallen planeras till 2025. När MRT, biopsier och patologi på mellannålsbiopsier förts in i samma mallsystem på INCA möjliggörs dels återkoppling till radiologen, dels en visuell beskrivning av utredningen i figurer och även en utvärdering av den diagnostiska precisionen.

8.1.2 Intraduktala epiteliala neoplasier

Förekomst av **högradig prostatisk intraepitelial neoplas (HGPIN)** bör anges i mellannålsbiopsin om det inte finns samtidig invasiv cancer. Då risken för cancer är högre om HGPIN ses i flera biopsier bör antalet fraktioner med HGPIN anges i utlåtandet/PAD. Entiteten lågradig PIN finns inte längre.

Intraduktal cancer (IDC) är förenat med sämre prognos oavsett Gleasonsumma, och förekomst av IDC ska anges oavsett förekomst av invasiv cancer.



8.1.3 Klassificering av maligna tumörer enligt WHO 2022

8.1.3.1 Acinärt adenokarcinom

Den helt dominerande cancertypen i prostata är acinärt adenokarcinom (utgör cirka 95 %). Det finns ovanliga histologiska mönster samt subtyper av acinärt adenokarcinom.

8.1.3.2 Duktalt adenokarcinom

Denna tumör utgör en annan typ av prostataadenokarcinom som är mer aggressiv än acinärt adenokarcinom. Duktalt adenokarcinom graderas som Gleason grad 4, förutom om det finns förekomst av komedonekros, vilket utgör grad 5.

8.1.3.3 Neuroendokrina tumörer

Småcellig neuroendokrin cancer (SCNEC) är väldigt sällsynt (mindre än 1 %) men trots det vanligare än storcellig neuroendokrin cancer (LCNEC) och högt differentierad neuroendokrin tumör (NET). LCNEC ses nästan enbart efter androgen blockad och utgör då behandlingsrelaterad neuroendokrin prostatacancer (se nedan). Neuroendokrina tumörer ska ej Gleasongraderas. Både SCNEC och LCNEC är ofta blandade med acinärt adenokarcinom (mixed/blandad neuroendokrin neoplasm) och har dålig prognos.

8.1.3.4 Behandlingsrelaterad neuroendokrin prostatacancer (t-NEPC)

Efter androgen blockad uppvisar en del adenokarcinom komplett eller partiell neuroendokrin differentiering. Dessa tumörer har liknande eller samma klinisk presentation som SCNEC eller LCNEC. De utgör 10–15 % av kastrationsresistent prostatacancer. Båda ses ofta blandade med acinärt adenokarcinom.

8.1.4 Malignitetsgradering enligt Gleason och ISUP-grad

8.1.4.1 Gleasongradering generellt

Adenokarcinom malignitetsgraderas. Gleasonsystemet för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer konstruerades 1966. Ursprungligen användes Gleasongrad 1–5. Gleasonsystemet har modifierats genom åren. Gleasongrad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 bör undvikas vid mellannålsbiopsier, och således är den lägsta möjliga Gleasonsumman i mellannålsbiopsier $3 + 3 = 6$. Kribriforma mönster av grad 4 har särskilt dålig prognos. Det rekommenderas därför att förekomst eller frånvaro av kribriformt mönster anges i utlåtandet vid Gleasonsumma 7 och 8.

Metastaser Gleasongraderas ej. Primärtumören Gleasongraderas ej efter hormon- eller strålbehandling om man ser behandlingseffekt.

8.1.4.2 Gleasongradering av mellannålsbiopsier

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

Vid **riktade mellannålsbiopsier** från flera separata lesioner bör varje lesion Gleasongraderas för sig. Först Gleasongraderas varje enskild biopsi, och sedan anges en global Gleasonsumma för hela lesionen. Det är viktigt att enskilda cancerlängder per biopsi framgår, eftersom detta har betydelse för uppskattning av tumörvolymen. Den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv motsvarar den minsta möjliga tumördiametern.

Om **både riktade och systematiska biopsier** tagits samtidigt, måste det tydligt framgå av patologiremissen vilka burkar som innehåller riktade och vilka som innehåller systematiska biopsier. Varje enskild lesion erhåller en Gleasonsumma och de systematiska biopsierna erhåller en global Gleasonsumma. Om informationen är inkomplett eller saknas kan en global Gleasonsumma anges för samtliga biopsier, dock med hänvisning till detaljerna i utlåtandet.

Studier har påvisat en betydande variation i hur europeiska patologer Gleasongraderar samma preparat från mellannålsbiopsi. Detta talar för att det är värdefullt att preparaten eftergranskas och demonstreras inför behandlingsbeslutet, t.ex. 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 mellannålsbiopsier.

8.1.4.3 Gleasongradering av TURP och adenomenukleationer

Gleasonsumman bedöms enligt samma principer som för mellannålsbiopsier.

8.1.4.4 Gleasongradering av radikal prostatektomi

Prostatacancer är multifokal och heterogen till sin natur, och ett tredje Gleasonmönster ses ofta i radikala prostatektomipreparat.



Vid prostatektomipreparat med **upp till två Gleasonmönster** i huvudtumören bildas Gleasonsumman av den **primära** (dominerande) graden + den **sekundära** (näst mest utbredda) graden. Femprocentsregeln gäller, så tumörområden med högre grad och som utgör < 5 % ingår inte i Gleasonsumman utan benämns som **tertiär** grad. Tumörområden av lägre grad än den primära och som utgör < 5 % ingår inte i Gleasonsumman och får inte heller någon terciär grad.

Vid RP med **tre Gleasonmönster** ingår ett tredje mönster av högre grad som utgör > 5 % i Gleasonsumman som **sekundär** grad. Utgör det tredje mönstret av högre grad < 5 % anges det i stället som **tertiär** grad. Ett prostatektomi-preparat med ett tredje mönster av lägre grad än den primära och sekundära får ingen terciär grad.

8.1.4.5 ISUP-gradering

Ett flertal försök har gjorts att stratifiera Gleasonsumma i prognostiskt relevanta grupper. Vid International Society of Urological Pathology (ISUP:s) konferens 2014 beslutades att rekommendera en gruppering i fem kategorier, de s.k. ISUP-graderna (tabell 3). ISUP-graderna innehåller ingen ny information jämfört med Gleasongraderingen. Den kan dock ha ett visst informationsvärde vid kontakt med patient eftersom det blir lättare att förstå att prognosen är god vid ISUP-grad 1 än när man anger graden till Gleasonsumma 6.

Både ISUP- och WHO-klassifikationen rekommenderar att Gleasonsumman och ISUP-graden rapporteras parallellt under överskådlig tid.

Tabell 3. Definition av de fem ISUP-graderna.

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

8.1.4.6 Rapportering av procentuell andel grad 4

Den procentuella andelen av tumören som är Gleason grad 4 (% grad 4) ska rapporteras för både mellannålsbiopsi och RP med cancer med Gleasonsumma 7 (ISUP-grad 2 och 3). Syftet är att bättre kunna stratifiera handläggningen av den heterogena gruppen av tumörer med Gleasonsumman 7.

Exempelvis kan fall inom ISUP-grad 2 med låg % grad 4 bli föremål för aktiv monitorering, medan dem med utbredd cancer med helt dominerande grad 4 bör handläggas på samma sätt som dem med Gleasonsumma 8.

På mellannålsbiopsi kan procentandelen grad 4 antingen anges i varje biopsifraktion och som en sammanfattande % vid slutet av utlåtandet, baserat på all cancer i biopsiserien, eller anges i den globala Gleasonsumman vid ISUP-grad 2 och 3.

8.1.4.7 Kribriforma mönster

Kribriforma mönster är 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 cancer med samma Gleasonsumma [\[169-172\]](#). Omvänt är prognosen för prostatacancer med Gleasonsumma 7 utan förekomst av kribriforma mönster nästan lika god som för Gleasonsumma 6 [\[173\]](#).

8.1.4.8 Rapportering av intraduktal cancer (IDC)

Enligt WHO 2022 har förekomst av IDC hos patienter med invasiv prostatacancer negativ prognostisk påverkan och det är viktigt att rapportera IDC i utlåtandet.

WHO tar inte ställning till om IDC ska inkluderas i Gleasongraderingen vid samtidig invasiv cancer, men anger att man bör specificera om man följer ISUP:s eller Genitourinary Pathology Society (GUPS) rekommendationer. ISUP och GUPS har delvis olika ståndpunkter vad gäller IDC. KVAST-gruppen har valt att främst följa ISUP:s rekommendationer.

IDC utan förekomst av invasiv cancer graderas ej. IDC vid samtidig invasiv cancer räknas med i tumörlängd och i Gleasonsumma. Kribriform IDC graderas som Gleasongrad 4 medan solid IDC eller IDC med komedonekros graderas som Gleasongrad 5. Förekomst av IDC bör anges i utlåtandet då det har prognostisk signifikans oberoende av Gleasonsumma.

8.1.4.9 Perineural infiltration (PNI)

Prostatacancer har en benägenhet att växa längs de intraprostatiska nervtrådarna. Tidig direkt spridning av cancer till periprostatisk fettvävnad är ofta associerat med perineural tumörväxt, vilken kan utgöra spridningsväg för cancer utanför prostatan. PNI i prostatabiopsier är associerad med extraprostatisk extension och ökad återfallsrisk efter radikal prostatektomi



[174]. Vid påvisad PNI och Gleasonsumma 6 i mellannålsbiopsier kan, trots PNI, aktiv monitorering övervägas [175].

8.1.4.10 Extraprostatisk extension samt invasion av sädesblåsorna och andra organ

Extraprostatisk extension (EPE) innebär att canceren infiltrerar ut i fettvävnaden som omger prostata eller utbuktningen utanför prostatakörtelns kontur. EPE förekommer ofta i prostatektomipreparat och någon gång i prostatabiopsier. För invasion i sädesblåsorna (seminalvesikelinvasion, SVI) krävs växt i deras muskelvägg. EPE, men framför allt SVI, är förenat med hög risk för återfall. Mikroskopisk inväxt i blåshalsen utgör pT3a. Infiltration av blåsa och/eller rektum är pT4.

8.1.4.11 Inflammation i prostatabiopsier

Inflammatoriska infiltrat kan vara akuta eller kroniska. Granulomatös inflammation ses ibland efter BCG-behandling (Bacillus Calmette-Guérin) 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 metaanalys 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 [176]. Inflammation har rapporterats som vanligt förekommande i negativa riktade biopsier mot lesioner med PI-RADS 3–5 [177], men sambandet mellan inflammation och cancermisstänkta lesioner på MRT är ännu för oklart för att medge kliniska rekommendationer.

8.1.4.12 Immunhistokemi

När prostatabiopsier visar svårvärderad körtelatypi, och morfologin inte räcker för att avgöra om biopsin innehåller cancer eller inte, kan immunhistokemiska färgningar ofta vara till hjälp. De viktigaste biomarkörerna för denna frågeställning är basalcellsmarkörer såsom 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-metylacyl-CoA-racemas (AMACR, antikropp p504S). Resultatet av infärgning med AMACR bör tolkas med försiktighet, eftersom både falskt positiva och falskt negativa utfall är vanliga.

Oavsett val av antikroppar är det av yttersta vikt att färgningarna korreleras till 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 rekommenderas därför inte att samtliga biopsier rutinmässigt färgas immunhistokemiskt [178].

8.2 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning

Rekommenderad riskgruppsindelning		
1	Mycket låg risk	cT1c*, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA < 10 µg/l och PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm ³
2	Lågrisk	cT1–cT2a*, Gleasonsumma 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Gynnsam mellanrisk	En av följande riskfaktorer: cT2b–cT2c* eller Gleasonsumma 3 + 4 (ISUP 2) eller PSA 10–19 µg/l
4	Ogynnsam mellanrisk	> 1 av ovanstående riskfaktorer eller Gleasonsumma 4 + 3 (ISUP 3) eller 3 + 4 (ISUP 2) i fler än hälften av systematiska biopsikolvar
5	Högrisk	cT3a eller stark misstanke om extraprostatisk växt på MRT (EPE/SVI 5)* <u>eller</u> Gleasonsumma 8 (ISUP 4) <u>eller</u> PSA 20–39 µg/l
6	Mycket hög risk	2–3 av högriskfaktorerna ovan cT3b/cT4* eller Gleasonsumma 9–10 (ISUP 5) eller PSA ≥ 40 µg/l

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

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 [179], Cambridge Prognostic Groups [180] och NCCN/AUA/ASTRO [181, 182], med modifieringar baserade på resultat från NPCR [183]. Evidensen för dessa riskgrupper baseras på systematiska



biopsier. Det saknas evidensbaserad riskgruppskategorisering för prostatacancer som är diagnostiserad med riktade biopsier.

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 som är diagnostiserad med riktade biopsier speglas tumörvolymen bättre av den maximala längden cancer i en enskild biopsikolv, totalt och bland biopsikolvorna med den högsta Gleasonsumman, än av den sammanlagda längden cancer i biopsierna. Det är därför viktigt att lägga varje biopsi i en enskild burk inför patologibedömningen.

År 2020 delades den tidigare riskgruppen högrisk upp 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 ger sällan upphov till så stora lymfkörtelmetastaser att de kan diagnostiseras med DT eller MRT.

Prostatacancer med mellanrisk representerar den största gruppen prostatacancer med betydande biologisk och klinisk heterogenitet. Mellanriskgruppen indelas i internationella riktlinjer [181, 182] sedan flera år i gynnsam och ogynnsam mellanriskgrupp (”Favourable Intermediate Risk” och ”Unfavourable Intermediate Risk”). I förhållande till gruppen gynnsam mellanrisk har män med ogynnsam mellanrisk högre frekvens av biokemiskt återfall, metastatiskt återfall och död i prostatacancer [184].

En andel av patienter i gruppen gynnsam mellanrisk kan vara aktuella för aktiv monitorering, och indikation för adjuvant hormonbehandling i samband med primär strålbehandling är sedan tidigare förbehållen patienter med ogynnsam mellanrisk (se avsnitt [10.3.3 Hormonbehandling i samband med strålbehandling](#)).

All utbredning av Gleasongrad 4 har stor betydelse för prognosen [185, 186], och bör därför vägas in vid val av utredning och behandling. Exempelvis är prognosen i genomsnitt sämre för patienter med tio systematiska biopsier som är 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 upptäcker 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.

8.3 Utredning för stadiindelning

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 om skelettmetastaser (⊕⊕).
- Högriskcancer*:
 - Skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕).
- Mycket hög risk*:
 - MRT eller DT buk-bäcken plus skelettskintigrafi/SPECT (⊕⊕), eller
 - MRT buk-bäcken och det centrala skelettet (⊕⊕), eller
- PSMA-PET-DT kan övervägas för utredning av 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.
- Lymfkörtelutrymning för stadiindelning av lymfkörtlar har hög morbiditet. PSMA-PET-DT bör därför användas i första hand.
- Användning av nationell standardiserad svarsmall rekommenderas när PSMA-PET-DT utnyttjas i utredningen.
- Vid oklart fynd på skintigrafi eller DT bör PSMA-PET-DT utföras, om det är angeläget att påvisa eller utesluta metastasering (⊕⊕⊕), eller MRT, vid oklart fynd enbart i skelettet (⊕⊕). 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 bicalutamid.

* Se definition i avsnitt 8.2 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning.

8.3.1 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

8.3.2 Lokalt stadium (T)

Enligt UICC:s 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)[[187](#), [188](#)]. Direkta tecken på EPE, såsom mätbar diffusionsinskränkt extraprostatisk tumörkomponent och mätbar vesikelinvasion, har högt positivt prediktivt värde [[189](#)]. Det finns ett samband mellan lång kapselkontakt och sannolikheten för EPE; sannolikheten ökar med ökande Gleasongrad [[188](#), [190-192](#)]. Vi rekommenderar linjär mätning av kapselkontakten [[191](#)]. Andra indirekta tecken på EPE är: utbuktning av kapseln från en tydlig expansiv tumör, förtjockad eller avbruten kapsellinje, oregelbunden pseudokapsel och spikulering ut i periprostatiskt fett.

Vid EPE-bedömning av lesioner PI-RADS 4–5 eller biopsiverifierad cancer rekommenderas en 5-gradig Likertskala:

1. Mycket osannolikt att EPE föreligger. Tumören har inte kontakt med kapseln.
2. Osannolikt att EPE föreligger. Tumören har < 12 mm anläggning mot kapseln, och det finns inga direkta eller indirekta tecken på EPE.
3. Måttlig sannolikhet att EPE föreligger. Tumören har ≥ 12 mm anläggning, men det finns inga direkta eller indirekta tecken på EPE, **alternativt** indirekta tecken med anläggning ≤ 12 mm [[193](#)].
4. Misstänkt EPE. Tumören har ≥ 12 mm anläggning och uppvisar indirekta tecken på EPE.
5. Hög sannolikhet för EPE. Tumören växer med mätbar radiell komponent utanför kapseln, **oavsett anläggningslängd** [[194](#)].

För att tydliggöra vilken skala som används bör graden anges tillsammans med skalstegen (t.ex. EPE 3/5).

Förenklad skala (före biopsi vid PI-RADS 4–5) eller 5-gradig skala (biopsiverifierad cancer) rekommenderas på samma sätt för bedömning av inväxt i sädesblåsor, blåshals och nedre sfinkter.

Inväxt i sädesblåsor (SVI): MRT har måttlig sensitivitet för seminalvesikelinvasion. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och består



av små studier med låg prevalens av SVI [189, 195, 196]. Mätbar diffusionsinskränkt tumörkomponent i vesiklerna har högt prediktivt värde. Vid utfyllnad av vesikelbasen med lågsignalerande, diffusionsinskränkt tumör anges hög sannolikhet för SVI (Likert 5/5). Vid tydlig SVI bör höjden på inväxten, räknad från basen av vesikeln, anges i mm. Misstänkt SVI (Likert 4/5) anges om tumören ger en förtjockning av nedersta delen av vesikelväggen med diffusionsinskränkning. Om tumören når upp till sädesblåsans inträde i prostata är sannolikheten måttlig (Likert 3/5).

Bedömning av blåshalsen och nedre sfinkter: 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, bör tumörens relation till blåshals och nedre sfinkter anges. Diffusionsinskränkning nedanför apex talar starkt för inväxt i nedre sfinktern och bör rapporteras [197]. Likertskalan bör användas.

Bildexempel med beskrivning av hur graderingen kan göras finns på [Svensk Förening för Medicinsk Radiologis webbplats](#).

8.3.3 Regionala lymfkörtlar (N)

Införandet av den nya riskkategorin ”cancer med mycket hög risk” (riskgrupp 6) innebär att de cancrar som är kvar i riskkategorin högriskcancer (riskgrupp 5) har mycket låg sannolikhet för kliniskt betydande lymfkörtelmetastasering som kan upptäckas med traditionell bildiagnostik. I NPCR klassificerades 2014–2019 endast 4 % av fallen med högriskcancer (riskgrupp 5 enligt nuvarande definition) som N1 efter undersökning med datortomografi (DT) eller MRT, och i den nya gruppen mycket hög risk klassificerades 14 % som N1 [198]. Eftersom DT och MRT inte bara har låg sensitivitet, utan även låg specificitet för att upptäcka lymfkörtelmetastaser vid prostatacancer [199, 200], 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 [199, 200]. 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.

Positronemissionstomografi (PET)-DT med radiofarmaka som fäster till prostataspecifikt membranantigen (PSMA) har högre sensitivitet och specificitet än DT och MRT och kan användas för att verifiera eller avfärda oklara fynd på konventionella undersökningar [200-203]. Specificiteten för detektion av lymfkörtelmetastaser i en högriskgrupp är mycket hög men framför allt små metastaser missas med metoden [204]. Man ska vara medveten om att det saknas kunskap om hur PET-fynd som inger misstanke om lymfkörtelmetastaser, som ej syns på konventionella undersökningar, ska påverka handläggningen [202, 203, 205]. Utanför studier bör lymfkörtelutrymning bara göras för stadiindelning av lymfkörtlar, då det ej har visats förbättra det onkologiska utfallet [206-208]. Om man står i valet mellan att använda PSMA-PET-DT eller lymfkörtelutrymning för stadiindelning bör man välja det förstnämnda, då lymfkörtelutrymning har visat sig innebära en ökad morbiditet [208-210]. Nomogram för att utvärdera risken för lymfkörtelengagemang hos prostatacancerpatienter som genomgått PSMA-PET-DT finns tillgängligt [211].

8.3.4 Fjärrmetastasering (M)

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

Skelettskintigrafi är standardmetoden för att utreda skelettmetastasering vid prostatacancer. SPECT-DT minskar den diagnostiska osäkerheten hos en stor andel av patienterna och bör utföras i direkt anslutning till skelettskintigrammet vid oklara isotopupptag [212].

MRT är ett alternativ till skelettskintigram för att utreda skelettmetastasering. Sensitiviteten för MRT är högre än för skelettskintigrafi, DT och kolin-PET-DT [199, 213, 214]. MRT av enbart kotpelare, bäcken och lårben ger tillfredsställande sensitivitet [199, 215]. Det finns protokoll för att utreda T, N och M samtidigt med MRT [215]. MRT är värdefull vid utredning av skelettsmärtor 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 metastasmissstänkta.

DT är av värde för att utreda metastaser i bl.a. lymfkörtlar, lever, lungor och skelett, men kan sannolikt inte utesluta skelettmetastasering [216].



DT bör utföras vid utbredda metastaser i rörben för att bidra till bedömningen av frakturnrisken ($\oplus$). DT är också indicerad vid misstänkt uretärobstruktion.

PET-DT med fluorid är den känsligaste metoden för att påvisa skelettmetastasering, men specificiteten är tämligen låg [217, 218]. Även PSMA-PET-DT är känsligare än skintigrafi [203, 205, 213]. PSMA-PET-DT kan användas för att verifiera eller avfärda oklara fynd på konventionella undersökningar. PSMA-PET-DT kan också användas som ett alternativ till konventionella undersökningar, när kurativ behandling är aktuell, men då ska man vara medveten om att det ännu saknas evidens för hur små PET-fynd som inger misstanke om skelettmetastaser ska påverka handläggningen. NPCR har i samarbete med Equalis och svensk förening för nuklearmedicin tagit fram en strukturerad mall för besvarande av PSMA-PET-DT. Implementering av denna, inklusive koppling till NPCR, planeras till 2025. I kliniska utlåtanden rekommenderas användning av PSMA-RADS, vilket är en gradering av sannolikheten för att fynd är relaterade till prostatacancer.

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.

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 [[219](#), [220](#)].

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.

Behovet av MDK bedöms öka på grund av allt fler svåra överväganden, bland annat vid oligometastatisk och kastrationsresistent prostatacancer.

I nedanstående situationer bör en MDK genomföras före behandlingsbeslut:

- 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
- andra särskilt komplicerande sjukdomar eller tillstånd som kan påverka handläggningen av prostatacancer
- patienten har 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
- nuklearmedicinare
- urologiskt inriktad patolog
- övriga specialister och personalkategorier vid behov.

Allmänna rutiner vid MDK:

- Patientansvarig läkare och/eller sjuksköterska presenterar en specifik frågeställning samt 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	cT1c*, Gleasonsumma 6, ≤ 8 mm cancer totalt i 1–4 av 8–12 systematiska biopsikolvar, PSA < 10 µg/l <u>och</u> PSA-densitet < 0,15 µg/l/cm ³
2	Lågrisk	cT1–cT2a*, Gleasonsumma 6 och PSA < 10 µg/l som inte uppfyller kriterierna för mycket låg risk
3	Gynnsam mellanrisk	<u>En</u> av följande riskfaktorer: cT2b–cT2c* eller Gleasonsumma 3 + 4 (ISUP 2) eller PSA 10–19 µg/l
4	Ogynnsam mellanrisk	> 1 av ovanstående riskfaktorer <u>eller</u> Gleasonsumma 4 + 3 (ISUP 3) <u>eller</u> 3 + 4 (ISUP 2) i fler än hälften av systematiska biopsikolvar
5	Högrisk	cT3a eller stark misstanke om extraprostatisk växt på MRT (EPE/SVI 5)* <u>eller</u> Gleasonsumma 8 (ISUP 4) <u>eller</u> PSA 20–39 µg/l
6	Mycket hög risk	2–3 av högriskfaktorerna ovan cT3b/cT4* <u>eller</u> Gleasonsumma 9–10 (ISUP 5) <u>eller</u> PSA ≥ 40 µg/l

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

Prognosen vid prostatacancer är beroende av cancers utbredning, som korrelerar till stadium och PSA-nivå, och av dess differentieringsgrad, värderad med Gleasonsumma (se avsnitt [4.3 Naturalförlopp](#)). Obehandlad prostatacancer utan påvisad metastasering delas i detta vårdprogram in i fem



riskgrupper enligt ovan (se överväganden i avsnitt [8.2 Riskgruppsindelning för prostatacancer utan känd spridning](#)). För att bedöma den individuella patientens prognos och välja lämplig behandlingsmetod måste man dessutom väga samman palpationsfynd, utbredning av Gleasongrad 4–5 i biopsier, PSA-värde, PSA-densitet och utvecklingstakt av PSA. Patientens samsjuklighet och förväntade kvarvarande livstid utan prostatacancer måste naturligtvis också vägas in i behandlingsbeslutet (se nedan). För att utvärdera eventuell nytta av kurativt syftande behandling för patienter med kortare förväntad kvarvarande livslängd jämförs, i en nordisk randomiserad studie (SPCG-19), hormonbehandling enbart, med strålbehandling i kombination med hormonbehandling alternativt operation, vid högrisk prostatacancer för män över 75 år. Enheter som behandlar denna patientgrupp har möjlighet att delta i studien och erbjuda sina patienter deltagande.

10.1.1 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 \(scb.se\)](#). Exempelvis lever 75-åriga män i genomsnitt i 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.

10.1.2 Bedömning av prognos inför kurativ behandling

- Skattningsverktyg kan användas som stöd inför behandlingsbeslut både i den kurativa och i den palliativa situationen.

10.1.2.1 PREDICT Prostate

Det finns ett antal verktyg som kan användas som kliniskt stöd för att optimera behandlingsval och minska risken för både under- och överbehandling för patienter med lokaliserad sjukdom. Flera olika riskgruppsindelningar har presenterats, varav de flesta dock presenterar risk för återfall av sjukdom och inte dödlighet [221]. Verktöget [PREDICT Prostate](#) utvärderar långtidsöverlevnaden hos patienter med lokaliserad sjukdom där valet står mellan kurativ och konservativ behandling [222]. Kliniska variabler såsom PSA,

Gleason score i biopsier och kliniskt stadium samt samsjuklighet och ålder hos patienten vägs in i modellen som har utvecklats baserat på data från brittiska män [222]. Modellen är validerad på närmare 70 000 patienter som behandlats i Sverige utifrån data från PCBaSe [223]. I denna studie såg man att överensstämmelsen mellan antalet prognostiserade dödsfall och det faktiska antalet efter 15 år var god både totalt och inom varje behandlingsgrupp. Modellen har även utvärderats som del i patientmötet och visat sig kunna underlätta för patienten vid behandlingsbeslut [224].

I modellen bedöms radikal prostatektomi och strålbehandling som likvärdiga behandlingar. Att notera är att modellen inte tar hänsyn till nyare utredningssteg såsom MRT eller riktade biopsier. Samsjuklighet bedöms genom en fråga avseende sjukhusvistelse under de senaste två åren före diagnos, och ytterligare kartläggning av patientens samsjuklighet kan vara nödvändig inför behandlingsbeslut.

10.1.2.2 Geriatric-8 (G8)

Det finns flera andra skalor och skattningsverktyg för att screena och värdera åldersassocierad skörhet. Geriatric-8 (G8) har i många studier visat sig vara ett av de mest robusta verktygen, med hög sensitivitet och acceptabel specificitet [225, 226]. Verktöget består av åtta frågor som rör matintag, viktnedgång, aktivitetsförmåga, mental status, BMI, polyfarmaci, egenbedömd hälsostatus och ålder. En poäng mellan 0 och 17 genereras där poäng ≤ 14 betraktas som avvikande och innebär därmed ökad risk för skörhet hos patienten. Dessa patienter behöver ibland utredas vidare ur ett geriatriskt perspektiv och det kan vara särskilt viktigt att noga överväga behandlingsbeslut.

Se [G8 Geriatric Screening Tool](#).

Det är förstås viktigt att komma ihåg att screeningmetoder ger en överblick över patientens tillstånd och viss vägledning i beslut om behandling.

10.1.3 Behandlingsval vid icke spridd prostatacancer

Patientens inflytande

- Patienten ska informeras om tänkbara behandlingsvinster och biverkningar. Han bör få vårdprogrammets patientinformation om tidigt 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 uroonkolog och en urolog som utför radikal prostatektomi.
- Patientens önskemål ska väga tungt vid valet av behandling.
- Patienten ska informeras om att han har rätt till en ny medicinsk bedömning (second opinion) inom eller utom den egna regionen (patientlagen). 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).

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 [8.3.2 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 om förväntad livstid är 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, upptäckt cancer med Gleasongrad 4 [183].
- *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

Gynnsam mellanrisk

- *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 (⊕⊕⊕).
- Primär hormonell behandling bör inte användas.
- *Aktiv monitorering* kan rekommenderas i många fall av gynnsam mellanriskcancer, framför allt vid mindre mängd Gleasongrad 4 i frånvaro av andra prognostiskt ogynnsamma faktorer (palpabel eller synlig tumör, hög PSA-densitet, kribriforma mönster och intraduktal cancer). Aktiv monitorering är också aktuellt om det är oklart om kurativt syftande behandling är motiverad eller inte, t.ex. vid förväntad kvarvarande livstid omkring 10–15 år.
- Aktuella studier: SPCG-17 och PRIS.



Ogynnsam mellanrisk

- *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 (⊕⊕⊕).
- Primär hormonell behandling bör inte användas.

Behandling av högriskcancer

- *MDK*: Handläggningen bör diskuteras på MDK om patienten bedöms ha mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid. Kurativt syftande behandling är främst motiverad 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 (⊕⊕⊕) rekommenderas, alternativt 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 mer än 5 års förväntad kvarvarande livstid bör diskuteras på en multidisciplinär konferens (⊕⊕).
- *T1-T2: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling och *radikal prostatektomi* bedöms vara likvärdiga på gruppnivå (⊕⊕). Individuella faktorer bör styra valet.

- *T3: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling (⊕⊕⊕) rekommenderas, eller inklusion i SPCG-15, alternativt SPCG 19 om patienten är ≥ 75 år.
- *T4: Strålbehandling* i kombination med hormonbehandling (⊕⊕), eller inklusion i SPCG-15 (om tumören bedöms vara operabel).
- *N1: Vid begränsad körtelspridning* på PSMA-PET-CT kan kurativ strålbehandling mot prostata och bäckenlymfkörtlar övervägas (+). För behandling vid mer omfattande N1, se avsnitt [12.1 Oligometastatisk prostatacancer](#) (inklusive cN1M0). Hormonbehandling med kastration och abirateron rekommenderas till samtliga N1 (⊕⊕⊕)
- För undergruppen med minst två av följande riskfaktorer: PSA ≥ 40 , T3–T4 och 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 symptomfria patienter med mycket kort förväntad kvarvarande livstid.
- Aktiv monitorering rekommenderas inte.
- Aktuella studier: SPCG-15/SPCG-19.

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 [227]. 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 [8.3.2 Lokalt stadium \(T\)](#)).

När man väljer behandlingsmetod ska patientens egna synpunkter väga tungt. En önskan om 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 återfall är betydligt högre efter kirurgi än efter högdosrat brakyterapi i kombination med extern strålbehandling och hormonbehandling vid utbredd cancer med Gleasonmönster 5 [228].

Argumentet, att det efter strålbehandling inte skulle gå att operera och att det därmed är ett sämre alternativ, är inte underbyggt. Det finns flera möjligheter till kurativ lokalbehandling (prostataktomi, kryo m.fl.). Därtill läggs ju strålfältet vidare än den kirurgiska resektionsranden. Postoperativ strålbehandling har också nackdelar såsom ökad risk för urinläckage.

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 ($\oplus\oplus$):

- Anorektala sjukdomar, t.ex. ulcerös kolit och fistulerande Crohns sjukdom (stor risk för försämring och svårbehandlade fistlar).
- Betydande infravesikal obstruktion eller residualurin (svår att behandla efter strålbehandling). Neoadjuvant hormonbehandling minskar vanligen prostatavolymen med 20–40 % och kan därmed till viss del minska obstruktion och residualurin.
- Mycket stor prostatavolym ($> 70\text{--}90\text{ cm}^3$) som är orsakad av benign 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 metaanalys) och andra senbiverkningar [229]. I den randomiserade SPCG-7 diagnostiserades efter 15 år 3 procentenheter fler män med urinblåsecancer 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- eller ändtarmscancer [230]. Risken för sekundär malignitet bör vägas in för

patienter med förväntad kvarvarande livstid som är 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 växt, särskilt apikalt, nära sfinktern, kan leda till stor risk för cancer i resektionsranden.
- Anestesirisk (t.ex. lung- och hjärtsjukdom).
- Hög risk för tromboembolism, t.ex. APC-resistens (aktiverat protein C).
- Kraftig bukfetma som försvårar kirurgin och ökar risken för urinläckage.
- Vid glaukom eller nylig näthinneavlossning bör försiktighet iakttas pga. Trendelenburgläget med tippning 30 ° och därmed påföljande högt tryck. Ögonkonsult preoperativt kan vara klokt. Enstaka fall av synpåverkan i samband med långdragen kirurgi har beskrivits [[231](#), [232](#)].

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 samtidig residualurin, urinvägsobstruktion eller KAD kräver särskilda överväganden. Det finns emellertid mycket begränsad evidens för dessa överväganden.

Vårdprogramgruppen 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 om underaktiv blåsa eller annan neurogen blåsrubbning, 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-agonist* minskar ofta tumörstorleken tillräckligt för att patienter med KAD ska bli kateterfria inom 2–3 månader och därefter kunna få kurativt syftande strålbehandling [[233](#), [234](#)]. Prostatavolymen har då vanligen minskat med 20–40 % [[235](#)]. Tumören och prostatavolymen



kan fortsätta att minska i storlek även efter 3–6 månaders behandling, men reduktionen är då mindre uttalad [233, 234]. Behandlingen med GnRH-agonist bör i denna situation kombineras med bikalutamid.

- *TURP*. Om patienten inte blir kateterfri efter några månaders kombinerad androgen blockad, kan en TURP utföras. Strålbehandling kan påbörjas 1–2 månader senare. Strålbehandling efter TURP är förenat med en måttligt ökad risk för biverkningar från urinvägarna [236–238], medan TURP efter strålbehandling ger en betydande risk för urinläckage och därför bör undvikas [239]. 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 [240].
- *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 Behandlingsmetoder

10.2.1 Aktiv monitorering

Rekommendationer (⊕⊕ om inget annat anges):

Indikationer:

- Aktiv monitorering bör rekommenderas till de flesta män med **låggriscancer**.

- Aktiv monitorering bör dock inte rekommenderas utan särskilda skäl vid PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$, EPE eller vesikelinvasion enligt MRT eller i biopsier, BRCA2-mutation, eller ventral cancer hos män med kontraindikation för MRT. Däremot talar inte perineural invasion som enda riskfaktor emot aktiv monitorering av lågriskcancer.
- Vid **mellanriskcancer** är aktiv monitorering främst aktuell vid låg PSA-densitet, icke palpabel tumör med litet inslag av Gleasonmönster 4 utan kribbriforma mönster eller inslag av intraduktal cancer eller perineural invasion, samt för män med så kort förväntad kvarvarande livstid att kurativt syftande behandling endast skulle vara aktuell vid påtaglig progress.
- **Kompletterande utredning** bör genomföras inom 2–6 månader.
- Efter riktade biopsier utan systematiska biopsier:
 - Områden med PI-RADS 4–5 bör ombiopseras om den diagnostiska biopsin inte säkert är representativ.
 - Vid PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ bör dorsala systematiska biopsier tas och ventrala biopsier övervägas.
- Efter riktade plus systematiska dorsala biopsier:
 - Områden med PI-RADS 5 bör ombiopseras. Vid PSA-densitet $> 0,3 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ bör även ventrala biopsier tas.
- Om MRT inte kan utföras, bör ventrala biopsier tas vid PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ (⊕⊕⊕).

Uppföljning allmänt:

Ansvarig för uppföljningen bör vara en urolog.

- PSA-prov bör tas åtminstone halvårsvis.
- Ett enstaka, oväntat ökat PSA-värde bör inte leda till en ny MRT eller behandling, utan följas upp med ett nytt PSA-prov inom någon månad.
- Palpation bör utföras minst årligen (inte nödvändigt vid mycket låg risk och PI-RADS 1–2) (⊕).
- Risken för metastaserad sjukdom ökar påtagligt om inte uppföljningen följer fastlagda riktlinjer, dvs. s.k. ”passiv monitorering”

MRT under uppföljning bör jämföras med föregående undersökningar enligt PRECISE (⊕).

PRECISE 1 = total regress av lesionen

PRECISE 2 = partiell regress av lesionen

PRECISE 3 = oförändrad lesion

PRECISE 4 = progress av lesion eller nyttillkommen lesion PI-RADS 3-5

PRECISE 5 = progress av lesion med misstanke om extraprostatisk växt och/eller tillkomst av metastasmissänkta lymfknode- och/eller benmärgsmetastaser

a) Uppföljning av cancer med Gleasonsumma 6 och PI-RADS 1–3:

Om PSA-densiteten ökat $> 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående MRT bör ny MRT utföras (eller en ny TRUL för ny beräkning av PSA-densitet).

b) Uppföljning cancer med Gleasonsumma 7 och/eller PI-RADS 4–5:

Ny MRT bör utföras *minst vartannat år*. Om PSA-densiteten ökat $> 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående MRT bör en ny utföras även om det inte gått 2 år sedan den föregående.

Biopsier:

- *Systematisk biopsi* med minst 10 systematiska kolvar bör övervägas med 2–3 års intervall och bör utföras om PSA-densiteten ökat $> 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående systematiska biopsi.
- *Riktade biopsier* bör tas från nya lesioner på MRT (PI-RADS 3–5) och från en tidigare biopsiverifierad cancertumör med progress enligt MRT (PRECISE 4–5) om inte direkt behandling bedöms vara motiverad (se nedan), samt vid ökning av PSA-densitet $> 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående biopsi – även vid oförändrad lesion (PRECISE 3).
- Undvara biopsier:
 - Vid PI-RAD 3–5 kan biopsier undvaras om uppföljande MRT visar minskad eller oförändrad lesion (PRECISE 2–3), PSA-densitet $< 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ och ökning $< 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående biopsi.

Kurativt syftande behandling bör rekommenderas vid:

- biopsifynd med Gleasongrad 5 eller mer än några få millimeter Gleasongrad 4, samt vid extraprostatisk extension av cancer ($\oplus\oplus$)
- progress av biopsiverifierad cancertumör (PRECISE 4–5) i kombination med stigande PSA om man bedömer att fortsatt aktiv monitorering skulle vara riskabel även vid beskedligt biopsifynd ($\oplus$)

- önskemål från patienten; vid prostatacancer med mycket låg risk utan tecken på samtidig, mer allvarlig cancer bör mannen dock i första hand få upprepad information om att den påvisade cancer inte är farlig

Övergång till exspektans

- När kurativt syftande behandling vid eventuell progress inte längre bedöms vara aktuell ska detta diskuteras med patienten som därefter bör följas upp med exspektans utan kurativ intention. Detta ska dokumenteras i journalen.

Aktiv monitorering innebär uppföljning av en obehandlad prostatacancer med målsättningen att ge botande behandling vid tecken till en mer allvarlig cancer. Aktiv monitorering bör rekommenderas till de flesta män med ***låg-riskcancer***. Aktiv monitorering bör dock inte rekommenderas utan särskilda skäl vid PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ [94, 99], , BRCA2-mutation eller ventral cancer hos män med kontraindikation för MRT [94, 99, 241] samt EPE eller vesikelinvasion i biopsierna [242]. Däremot innebär perineural invasion utan andra riskfaktorer någon ökad risk för ogynnsam tumör vid radikal prostatektomi [175, 243].

Med modern selektion och monitorering är risken för män med lågriskcancer att inom 10 år drabbas av metastaserad sjukdom under 1 % och risken för död i prostatacancer obefintlig [244, 245]. Det finns tre studier med 15 års uppföljning. I den mest strikta lågriskgruppen (John Hopkins) hade 0,1 % metastaser och 0,1 % dött i prostatacancer [245]. I en kanadensisk studie, inkluderande även mellanriskcancer (Gleasonsumma $\leq 3 + 4 = 7$ och $\text{PSA} \leq 20 \mu\text{g}/\text{l}$), hade sammanslaget 2,8 % metastaser och 1,5 % dött av prostatacancer [246]. I en studie från Göteborg hade efter 15 år ingen av männen med cancer med mycket låg risk, 6 % av män med övrig låg risk och 10 % av män med mellanriskcancer dött av prostatacancer [247].

Den randomiserade ASIST-studien mellan systematiska biopsier och MRT med riktade och systematiska biopsier visade tydligt fördelarna med införandet av MRT i aktiv monitorering. De som utförde MRT före första rebiopseringen hade efter 2 år 50 % lägre uppgradering till signifikant cancer och signifikant färre avslut av aktiv monitorering. Detta får tolkas som att det finns evidens för att använda MRT vid start som då väljer ut en mer sann lågriskpopulation. Flera studier har visat värde av MRT även vid uppföljning under aktiv monitorering [248], men det är oklart hur ofta MRT bör utföras.



Biopsier kan undvikas vid PI-RADS 3–5 om nya MRT visar PRECISE 2–3, PSAD $< 0,15 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ och ökning $< 0,05 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ sedan föregående [249].

PSA-densitet är starkt associerad med sannolikheten för att påvisa cancer med Gleasonsumma 7 [250, 251]. Om biopsier enbart påvisat cancer med Gleasonsumma 6 hos en man med hög PSA-densitet bör därför nya biopsier tas inför aktiv monitorering, såväl riktade som systematiska. Om PSA-densiteten är mycket hög (t ex $> 0,3 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$) kan det vara motiverat att även täcka in de ventrala delarna av prostatan med systematiska biopsier, för att inte fördröja diagnos av en cancer med hög Gleasonsumma. Om MRT inte kan utföras, bör ventrala biopsier tas vid PSA-densitet $> 0,2 \mu\text{g}/\text{l}/\text{cm}^3$ [252]. Långtidsuppföljning av aktiv monitorering har visat att livskvaliteten för patienter under pågående aktiv monitorering är densamma som för friska män utan prostatacancer [246, 253].

Evidensläget är klart sämre än för aktiv monitorering av **mellanriskcancer**, inte minst vad gäller indikation för behandling [254, 255]. Aktiv monitorering av Gleasonsumma $3 + 4 = 7$ med $< 5\%$ Gleason 4, uppvisar vid radikal prostatektomi samma pT-stadium, tumörvolym och mängd insignifikant cancer som efter monitorering av Gleasonsumma $3 + 3 = 6$ [256].

En prospektiv randomiserad studie (ProtecT) visade efter 15 års uppföljning mycket låg dödlighet oavsett om patienten randomiserats till strålbehandling (2,9 %), kirurgi (2,2 %) eller monitorering (3,1 %) [227]. Monitoreringen var inte speciellt aktiv: endast PSA-prov, utan biopsier och MRT som i modern aktiv monitorering [227]. I en översiktsartikel beskrivs att resultatet på kort och medellång sikt för aktiv monitorering av mellanriskcancer är detsamma som för lågriskcancer, medan resultatet är sämre på längre sikt [257]. Monitorering med MRT och riktade biopsier har rapporterats ge lägre andel dödsfall i prostatacancer: 6 % efter 8 år i en kanadensisk kohort [258] och inga efter 10 år i kohort från USA [259].

Information till patienten. Vid diagnosbesked om 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 oupptäckt, mer allvarlig cancer värderas och diskuteras. Patienten ska få information om vad aktiv monitorering och kurativt syftande behandling innebär.

5-alfareduktashämmare (⊕⊕⊕): Progress av lågriskcancer bromsas av dutasterid [260], sannolikt även av finasterid. Båda preparaten ökar sensitiviteten för PSA-

testning att upptäcka cancer med Gleasonsumma 7–9 [261, 262]. Vid samtidig benign prostataförstoring kan man därför överväga behandling med 5-alfareduktashämmare.

Uppföljning:

PSA-densitet, PI-RADS och indexlesionens storlek vid diagnos är de faktorer som starkast predikterar progression vid aktiv monitorering [249, 263]. PSA-densitet $> 0,15 \mu\text{g}/\text{ml}/\text{cm}^3$ är starkare associerat med biopsifynd med Gleasonsumma 7 än tillväxt av lesion på uppföljande MRT [264]. Förändringar över tid av lesioner på MRT bör beskrivas enligt PRECISE [265] som på en skala från 1 till 5 anger utvecklingen av lesionen (se rekommendation ovan).

Indikationer för kurativt syftande behandling: Ju längre patientens förväntade kvarvarande livstid är, desto lägre bör tröskeln vara för att rekommendera kurativt syftande behandling vid fynd av eller tecken på mer allvarlig cancer under monitoreringen. Hos för övrigt friska män under 60 års ålder bör behandling övervägas även vid mycket utbredd Gleasongrad 3, eftersom sannolikheten är stor för oupptäckt Gleasongrad 4 [183]. Omvänt kan aktiv monitorering fortsättas även vid nya fynd av Gleasongrad 4 hos män med omkring 10–15 års förväntad kvarvarande livstid. Kurativt syftande behandling bör rekommenderas vid biopsifynd med Gleasongrad 5 eller mer än några få millimeter Gleasongrad 4, eller extraprostatisk extension [241], vid progress av biopsiverifierad cancertumör (PRECISE 4–5) i kombination med stigande PSA, samt om man bedömer att fortsatt aktiv monitorering skulle vara riskabel även vid beskedligt biopsifynd. Även patientens önskemål spelar naturligtvis in. Vid prostatacancer med mycket låg risk utan tecken på samtidig, mer allvarlig cancer bör mannen dock i första hand få upprepad information om att den påvisade canceren inte är farlig.

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. Samråd bör då ske mellan primärvård och närmaste urologiska enhet om åtgärdsgränser och symptom.



- 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 med expektans utan progress under 10 år, och som har en kort förväntad livslängd (< 3–5 år) kan, efter överenskommelse med patienten, avslutas från uppföljning (⊕). I vissa fall kan uppföljning via primärvården med enbart årliga PSA-prov vara ett alternativ. En specifik gräns bör då 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. En svensk genomgång av utfallet av expektans som behandling av män med prostatacancer och < 10 års förväntad livslängd visade på låga risker med behandlingen vad gällde risk för progression till hormonbehandling och kastrationsresistent sjukdom [266]. 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 symtom ("symtomstyrd behandling"), men numera finns det god evidens för att tidigt insatt hormonell behandling ger längre överlevnad vid lokalt avancerad sjukdom och vid PSA-värden över 30-50 µg/l, redan på några års sikt [267-269]. Det finns även evidens för att lokal strålbehandling förlänger livet för män med lokalt avancerad och spridd sjukdom [270-273]. En svensk observationsstudie har visat att dödligheten i prostatacancer är betydande så sent som 15–20 år efter påbörjad exspektans

[274]. 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* ($\oplus\oplus$): Vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer är risken för tromboembolism så liten att trombosprofylax inte rekommenderas. Vid tidigare tromboembolism, konstaterad trombosbenägenhet (APC-resistens), multipla andra riskfaktorer för tromboembolism, samtidig lymfkörtelutrymning och öppen radikal prostatektomi bör profylax med lågmolekylärt heparin ges i 4 veckor.
- *Infektionsprofylax* ($\oplus\oplus$): Rutinmässig antibiotikapofylax 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 antibiotikapofylax övervägas vid riskfaktorer för infektiösa komplikationer (t.ex. diabetes eller immunsuppression).
- *Iliakal lymfkörtelutrymning* upp till uretärkorsningen kan övervägas vid cancer med mycket hög risk och vid misstänkt lymfkörtelmetastasering.

Radikal prostatektomi utförs vanligen med robotassisterad laparoskopisk transabdominal 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 [275, 276].

Kvalitetsaspekter: Många studier har visat att kirurger och sjukhus som utför ett större antal operationer uppnår bättre funktionella och onkologiska resultat än de som utför få [277-279]. I en stor, svensk, prospektiv multicenterstudie (LAPPRO) varierade andelen patienter med urininkontinens efter 2 år från 5 % till 30 % mellan de olika deltagande kirurgerna [278]. Det fanns ett samband mellan hög operationsvolym för kirurgen och lägre andel patienter med urinläckage och erektil dysfunktion efter 2 och 8 år [278, 279], men även mellan kirurger med hög operationsvolym fanns betydande skillnader i dessa utfall [278]. En fortsatt förbättring av kirurgens funktionella resultat har i några



studier observerats även efter flera hundra operationer [277, 279]. En nylig svensk registerstudie kunde dock inte påvisa något samband mellan operationsvolym och inkontinensrisk [280]. Ovanstående studier visar betydelsen av PROM för kontinuerlig utvärdering av enhetens och de enskilda kirurgernas resultat för kvalitetsutveckling och kontinuerligt lärande.

Nervsparande operationsteknik: Cancers karaktäristika, och i viss mån patientens preoperativa erektionsförmåga, påverkar beslutet om att använda nervsparande operationsteknik eller inte. Detta bör diskuteras med patienten före operationen. Graden av nervsparande (intrafasciellt-, interfasciellt-, semi- eller 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 [281]; 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 bunten för att minska risken för att lämna kvar cancer. Om detta görs bilateralt får man räkna med bestående erektionssvikt som inte går att behandla med perorala läkemedel.

Iliakal lymfkörtelutrymning ökar risken för komplikationer och för återinläggning inom 90 dagar [208-210]. Fynd av multipla lymfkörtelmetastaser kan påverka handläggningen vid återfall, men ingreppet har sannolikt inget terapeutiskt värde [282]. En nylig randomiserad singelcenterstudie som jämförde begränsad mot utvidgad lymfkörtelutrymning kunde påvisa en något minskad (10,5 % vs 8 %) andel fjärrmetastaser till förmån för utvidgad utrymning vid 10-årsuppföljning [283]. Fjärrmetastaser var en av flera sekundära effektmått i studien, skillnaden i antal lymfkörtlar mellan grupperna var endast två (12 st vs 14 st) och antalet positiva körtlar överlag var få, och emellan grupperna i stort sett lika, varför man får tolka det hela med försiktighet. Därtill skiljde sig inte den endpoint studien var designad för, dvs andelen biokemiskt recidiv mellan grupperna. PSMA-PET-DT har inte använts i studien. Metodologiskt finns det också en hel del invändningar och studien bedöms inte ändra nuvarande rekommendationer [284]. Då lymfkörtelutrymning således inte har visats förbättra det onkologiska utfallet bör sådan därför, utanför studier, bara göras för stadiindelning av lymfkörtlar [206-208]. Om man står i valet mellan att använda lymfkörtelutrymning eller PSMA-PET-DT för stadiindelning bör man också välja det sistnämnda.

Biverkningar: Risken för bestående urinläckage ökar med stigande ålder och om operationen utförs utan nervsparande dissektion (ju högre grad av nervsparande, desto lägre sannolikhet för inkontinens) [281, 285]. Den är också

högre för män med funktionsrubbnings i de nedre urinvägarna. LAPPRO uppgav 21 % av männen att de hade urininkontinens efter 1 år, definierat som 2 eller fler skydd per dygn [286]; efter 2 år var andelen 19 % [287] och efter 8 år 28 % [279]. Den högre andelen med inkontinens efter 8 år beror sannolikt delvis på att 30 % av männen då hade fått kompletterande strålbehandling [288]. Medianåldern vid operation 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 1 år efter robotassisterad (70 %) än efter öppen operation (75 %) [286].

Risken för tromboembolism är, vid laparoskopisk, okomplicerad radikal prostatektomi hos patienter utan riskfaktorer, väldigt låg. Trombosprofylax rekommenderas därför inte för dessa patienter [289]. Vid tidigare tromboembolism, konstaterad trombosbenägenhet (APC-resistens), multipla andra riskfaktorer för tromboembolism, samtidig lymfkörtelutrymning och öppen radikal prostatektomi bör profylax med lågmolekylärt heparin ges i 4 veckor [289]. Även risken för infektion hos patienter med negativ urinodling och utan andra infektionsriskfaktorer är väldigt låg varför rutinmässig antibiotikapfylax inte rekommenderas.

10.2.4 Primär extern strålbehandling

Rekommendationer

- Dosplanering bör baseras på DT eller MRT efter att metallmarkörer implanterats med antibiotikapfylax (⊕⊕). MRT bör användas för definition av strålvolymen.
- Vid mellanriskcancer rekommenderas ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy i 7 fraktioner (⊕⊕⊕). Måttligt hypofraktionerad behandling med 60 Gy i 20 fraktioner (⊕⊕⊕) kan också övervägas.
- Vid högriskcancer (när enbart extern strålbehandling bedöms vara lämpligare än kombination med brakyterapi) rekommenderas 78 Gy i 39 fraktioner (⊕⊕⊕). Måttligt hypofraktionerad behandling (motsvarande EQD2 78 Gy) kan också övervägas (⊕). Ultrahypofraktionerad behandling med 6,1 Gy i 7 fraktioner kan också användas om det inte bedöms nödvändigt att inkludera sädesblåsor (⊕⊕). Vid båda dessa fall måste risken för ökad frekvens av sena biverkningar beaktas.



- Vid mycket hög risk, när enbart extern strålbehandling bedöms vara lämpligare än kombination med brakyterapi, rekommenderas 78 Gy i 39 fraktioner (⊕⊕⊕). Måttligt hypofraktionerad behandling (motsvarande EQD2 78 Gy) kan också övervägas (⊕). 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 brakyterapiboost 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 kontrollerat införande med noggrann uppföljning av resultat och biverkningar via INCA-plattformen (PROM).
- Samtidig strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna (50 Gy i 25 fraktioner) kan övervägas för män med cancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk utan påvisade regionala lymfkörtelmetastaser, i första hand utrett med PSMA-PET-DT (⊕⊕⊕). Vid fynd av PSMA-PET-positiva bäckenlymfkörtlar har strålbehandling av bäckenlymfkörtlarna oklart evidensläge men kan övervägas om det bara är ett fåtal (⊕). Det saknas i nuläget evidens för behandling av regionala lymfkörtlar med hypofraktionering.

Beroende på tumörens riskklassificering och N/M-stadium rekommenderas olika former av strålbehandling och fraktionering. I tabell 4 redovisas en sammanfattning av rekommenderad typ av strålbehandling och fraktionering i förhållande till riskgrupp och N/M-stadium.

Tabell 4. Sammanfattning av rekommenderad typ av strålbehandling i förhållande till riskgrupp och N/M-stadie.

Strålbehandling	Rekommenderad dos/fraktionering	Lågrisk	Gyvensam mellanrisk	Ogyvensam mellanrisk	Högrisk	Mycket högrisk/N1	M1 (lågvolym)	Postoperativ strålbeh. (salvage)
Extern RT	Primär RT: 2 Gy x 39 fx				X (+ ev. lokal boost)	X (+ ev. lokal boost)		
Konventionell fraktionering	Postop RT: 2 Gy x 32 fx alt. 2 Gy x 35 fx							X
Måttlig hypofx	3 Gy x 20-22 fx	(X)	X	X	X			
Ultra-hypofx	6.1 Gy x 7 fx	(X)	X	X	X			
Extern RT (45-50 Gy EQD2) + Brakiterapi								
HDR BT (Ir-192)	14-15 Gy x 1 fx alt. 10 Gy x 2 fx				X	X		
Brakiterapi Monoterapi								
HDR BT (Ir-192)	13-14 Gy x 2 fx		X	X				
Lymfkörtelbestrålning					X *	X*		
Måttlig hypo fx M1	2,75 Gy x 20 3 Gy x 19-20						X	
Ultrahypo fx M1	6-6,1 Gy x 6						X	

* I POP-RT-studien inkluderades patienter med ≥ 20 % risk för lymfkörtelinvasion enligt Roach nomogram($2/3 \times \text{PSA} + (\text{Gleasonsumma} - 6) \times 10$). Medianrisken var dock 38 % och närmare hälften hade risk på över 40 %. För ytterligare detaljer se kapitlet om lymfkörtelbestrålning.

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) [270-272]. Stråldosen som gavs i dessa studier (66–70 Gy) var lägre än dagens standard (≥ 78 Gy). Extern strålbehandling med doseskalering från nivåerna i dessa studier har i flera randomiserade studier [290-293] visats ge förbättrad biokemisk/lokal kontroll samt minskad risk för metastasering och prostatacancerspecifik död men ingen totalöverlevnadsvinst har ännu påvisats. Behandlingsbetingad toxicitet var i dessa studier också något ökad vid doseskalerad behandling.

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 [294, 295], förlänger strålbehandling mot primärtumören sannolikt överlevnaden även för män med T4 N0/N1.

Måttlig hypofraktionering med 2,5–3,4 Gy per fraktion (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 i 39 fraktioner



för män med mellanriskcancer (en liten andel av männen i studierna hade högriskcancer) [296-300].

Ultrahypofraktionering med 42,7 Gy i 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 i 39 fraktioner [301]. Neoadjuvant eller adjuvant hormonbehandling gavs inte i studien. Ytterligare en stor randomiserad studie på framför allt mellanriskcancerpatienter visade att 36,25 Gy i 5 fraktioner gav lika goda onkologiska resultat efter 5 år som konventionell eller mild hypofraktionerad behandling till priset av något högre frekvens av urinvägsbesvär (26,9 % vs 18,3 % kumulativ incidens av $\geq$ grad 2 urinvägsbesvär) [302].

Således finns god evidens för måttlig hypofraktionering och ultrahypofraktionering vid mellanriskcancer och måttlig evidens vid högriskcancer.

Fokal boost mot tumören: I en randomiserad studie (FLAME) [303] 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 med 77 Gy i 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: Andelen med sena urinvägsbiverkningar grad ≥ 2 var 28 % med och 23 % utan boost, och andelen med sena tarmbiverkningar grad ≥ 2 var 13 % med och 12 % utan boost. De deltagande klinikerna fick själva avgöra om sädesblåsorna skulle behandlas och till vilken dos.

Behandling av sädesblåsar: Vid högriskcancer, och särskilt vid mycket hög risk, finns betydande risk för vesikelinvasion (T3b). Därför har man i de flesta studier och i klinisk praxis inkluderat åtminstone de proximala delarna av sädesblåsorna i strålområdet på patienter med hög risk och mycket hög risk, även de utan klinisk misstanke om T3b. Nomogram baserade på stora operationsserier kan användas som stöd [304, 305]. MRT-diagnostik ger ytterligare vägledning i om vesikelinvasion föreligger [306]. Specificiteten för misstänkt vesikelinväxt på MRT är i studier hög, över 90 %. Sensitiviteten är dock lägre [189, 307]. Således finns risk för falskt negativa resultat. Sannolikt kan man dock avstå vesikelstrålbehandling på högrisktumörer (inte mycket hög

risk) med MRT-mässigt låg sannolikhet för vesikelengagemang (SVI på MRT 1–2/5, se avsnitt [8.3.2 Lokalt stadium \(I\)](#)) och följaktligen erbjuda ultrahypofraktionerad behandling om det i övrigt bedöms vara lämpligt.

Prerektal hydrogel-spacer minskar förekomsten av sena rektala biverkningar (CTCAE grad > 2) upp till 5 år efter extern strålbehandling för lokaliserad prostatacancer [\[308-311\]](#). I en metaanalys hade 1,5 % av patienterna som fått prerektal spacer sena rektala biverkningar 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 [\[308\]](#). Studierna inkluderade patienter med prostatavolym < 80 ml och lokalt stadium T1–2 som inte tidigare fått strålbehandling eller operation i bäckenet. Spacern läggs in transperinealt i lokalbedövning i samband med guldmarkörimplantation, vilket tar omkring 15 minuter extra.

Vårdprogramgruppen bedömer att prerektal spacer kan övervägas för patienter med ökad risk för rektala biverkningar (⊕⊕⊕), inom ramen för ett kontrollerat införande med noggrann uppföljning av resultat och biverkningar via INCA-plattformen (PROM).

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](#). Riktlinjer för DT och MR-baserad definition av prostatatarget samt riskorgan publicerades av ESTRO (European Society for Radiotherapy and oncology) senast 2018 [\[312\]](#). År 2021 publicerades också riktlinjer från National Radiotherapy Group (NRG) för definition av pelvina lymfkörtlar för de fall där adjuvant körtelbestrålning planeras [\[313\]](#) (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, och de sena på fibros, kronisk inflammation och ischemi med utveckling av patologiska ytliga kärl (telangiectasier), ibland även nekros med fistelbildning. De akuta och sena biverkningarna graderas ofta av den behandlande läkaren från 1 till 5 enligt [RTOG:s 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 [\[314, 315\]](#), men jämförelser mellan olika studier försvåras av att olika graderingssystem för 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 [316]. Måttliga till uttalade biverkningar (RTOG grad > 2) har rapporterats (av läkare) för 23–49 % av patienterna [296, 316]. Besvären är vanligen mest uttalade omkring 1 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 cirka 3–4 månader. Någon grad av tidiga biverkningar från tarmen har rapporterats av 21–57 % (PROM) av patienterna [316, 317]. Måttliga till uttalade läkarrapporterade besvär (RTOG grad > 2) har rapporterats hos 6–38 % [296, 301]. Akuta patientskattade tarmbesvär har rapporterats av en större andel patienter efter ultrahypofraktionerad (37 %) än efter konventionellt fraktionerad behandling (21 %) [316]. Strålbehandling mot iliakala lymfkörtlar ger ofta övergående lös avföring [318].

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 [319, 320].

Sena biverkningar från ändtarmen och analkanalen är ofta av samma typ som de som kan uppkomma i det tidiga skedet. De kan 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 % [296, 297, 301]. Besvären kan minska över tid. Patientrapporterade tarmbesvär (PROM) efter 5–6 år har i moderna studier visat att 60–91 % av patienterna har inga eller minimala

tarmbesvär, medan 3–5 % har måttliga och 1–2 % har uttalade besvär [316, 317]. Måttliga till svåra besvär (RTOG grad > 2) med avföringsläckage eller rektala blödningar efter 5–6 år har rapporterats för 1–4 % av patienterna [296, 301]. 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) [309]. Behandling med perorala antikoagulantia medför ökad risk för blödning från ändtarmen efter strålbehandlingen, men transfusionskrävande blödning är sällsynt [319, 320].

Sena sexuella biverkningar: Successivt tilltagande *erektionssvikt* har rapporterats hos 20–80 % av patienterna efter strålbehandling [321–324]. 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 Brakysterapi: allmänna principer

Brakysterapi 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 brakysterapi [325]. I Sverige används för närvarande enbart brakysterapi med högdosrat (HDR).

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

- IPSS < 20
- prostatabredd ≤ 50 mm
- ingen stor tertiuslob
- ingen utbredd växt i vesiklar (avancerad T3b).

Stor körtelvolym utgör inget absolut hinder för brakysterapi.

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 brakyterapi 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 baserat 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 prostataanatomik ($\oplus\oplus$).

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, t.ex. vid bäckenreservoar efter kolektomi, eller när kirurgi av något skäl inte är lämpligt pga. inflammatorisk tarmsjukdom eller njurtransplantat ($\oplus$).

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

Singelbehandling med HDR brakyterapi har i flera studier visat låg akut toxicitet och god biokemisk kontroll [326-333], men randomiserade jämförelser med andra strålbehandlingstekniker saknas. En systematisk översikt med metaanalys av resultaten för drygt 2 000 patienter visade god biokemisk kontroll och biverkningsprofil [333]. En europeisk studie med 448 män med låg- och mellanriskcancer visade efter 6,5 års medianuppföljning 98 % biokemisk

kontroll och 4,9 % urinvägsbiverkningar av grad 3 men ingen rektaltoxicitet av grad 3 eller 4 [334]. I Örebro har metoden avvänts rutinmässigt sedan 2004 för behandling av låg- och mellanriskcancer [335].

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 i 25 fraktioner) kan övervägas för män med cancer kategoriserad som hög eller mycket hög risk utan påvisade regionala lymfkörtelmetastaser med PSMA-PET-DT (⊕⊕⊕) eller med ett fåtal sådana metastaser (⊕).

I Sverige har sedan länge HDR brakyterapi givits till 20 Gy i 2 fraktioner tillsammans med extern behandling till 50 Gy med 25 fraktioner. En retrospektiv studie talar för att 15 Gy HDR brakyterapi givet som 1 fraktion ger likvärdig effekt vid mellanriskcancer efter 5 års uppföljning [336]. Total stråldos med kombinationsbehandlingen motsvarar i biologisk dos cirka 102 Gy givet i fraktioner om 2 Gy (beräknat med $\alpha/\beta = 3$ Gy, lineärkvadratisk modellen).

En randomiserad studie av Hoskin [325] visade förbättrad biokemisk kontroll med HDR brakyterapi 8,5 Gy i 2 fraktioner kombinerat med extern behandling 2,75 Gy i 13 fraktioner jämfört med enbart extern med 2,75 Gy i 20 fraktioner. Biverkningarna var lika. Den externa behandlingen studien gavs dock i lägre biologisk dos än vad som rekommenderas i dag, 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 brakyterapi än efter enbart extern behandling [337]. Skillnaden var mer uttalad vid högriskcancer och vid lågt differentierad cancer. Flera andra observationsstudier med långtidsuppföljning talar för att effekten av kombinationsbehandling med HDR brakyterapi är åtminstone lika god som av extern strålbehandling, och sannolikt bättre vid högriskcancer [338-343].



10.2.9 Kombinerad lågdosrat brakyterapi och extern strålbehandling

Extern strålbehandling kan också kombineras med lågdosrat (LDR) brakyterapi [[322](#), [344](#), [345](#)], men kombinationen används inte i Sverige.

10.2.10 Strålbehandling med protoner

Protoner har fysikaliska egenskaper som kan ge en mer avgränsad stråle ("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 [[346](#)]. I dagsläget behandlas inte prostatacancer vid Skandionkliniken, Sveriges enda behandlingsenhet för protonstrålbehandling.

10.2.11 Strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer

År 2021 presenterades en randomiserad studie (POP-RT) som jämförde lokal strålbehandling mot prostata (68 Gy i 25 fraktioner) med eller utan tillägg av strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna (50 Gy i 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 [[347](#)]. Omkring 80 % hade genomgått PSMA-PET-DT 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 [[348](#)].

Det är dock oklart om studieresultatet gäller även för patienter som är utredda med konventionella metoder. Vi utreder inte alla högriskpatienter med PSMA-PET-DT.

År 2022 presenterades resultaten från en genomgång av överlevnadsdata från National Cancer Register i USA, om prostatacancerpatienter som genomgått

lokal kurativt syftande strålbehandling med eller utan tillägg av strålbehandling mot bäckenlymfkörtlarna [349]. Totalt 28 724 prostatacancerpatienter med ogynnsam mellanrisk eller högriskcancer genomgick standardutredning och fick kurativ syftande strålbehandling under 2008–2015. Av dem fick 53 % strålbehandling enbart mot prostata (15 175 patienter) och 47 % mot prostata och bäckenlymfkörtlarna (13 549 patienter). Risk för lymfkörtelmetastasering beräknades med Memorial Sloan Kettering Cancer Center Nomogram. Studieresultatet talar för överlevnadseffekt av lymfkörtelbestrålning i frånvaro av kliniskt påvisad metastasering.

Tillägg av strålbehandling mot regionala lymfkörtlar förlängde signifikant överlevnaden i patientgruppen med Gleasonsumma 9–10 (HR: 0,87 [0,78–0,98], $P = 0,02$) och/eller risk för lymfkörtelmetastasering $> 10\%$ (HR: 0,93 [0,87–0,99], $P = 0,03$). Överlevnadsvinst observerades oberoende av hormonell behandling, stråldos till prostata eller ”lymfkörtelriskscore”.

Dessa ”real world”-data stämmer väl överens med resultatet från POP-RT och stödjer indikation för lymfkörtelbestrålning vid högriskprostatacancer.

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 ifall effekten är likvärdig, inte minst eftersom 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 studier som gör jämförelser med 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 som är riktad direkt till patienter.



Fokal behandling med följande tekniker har rapporterats:

- *Högintensivt fokuserat ultraljud (HIFU)*. En ultraljudsstav förs in via ändtarmen och utvecklar värme som riktas mot tumören, samtidigt som ändtarmens slemhinna kyla 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 [350]. En observationsstudie med fokal HIFU inleddes 2020 på Akademiska sjukhuset i 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 cancer destrueras av korta strömimpulser med likström som genereras mellan elektroder som är placerade i tumören via perineum. Endast ett fåtal studier med mycket kort uppföljning har publicerats [351]. En randomiserad studie som jämför IRE vid mellanriskcancer med radikal prostatektomi och strålbehandling påbörjades i Stockholm under 2022.
- *Kryobehandling* 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 [351].
- *Fotodynamisk behandling (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 [352, 353].
- *Laserinducerad interstitiell termobehandling (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 i tidig utvecklingsfas [354].
- *Radiofrekvensablation (RFA)* genererar värme med växelström. Elektroder placeras transperinealt i tumören. Långtidsresultat saknas [351].
- *Brakyterapi*, såväl lågdosrat som högdosrat, kan ges fokalt. Långtidsresultat saknas [355].

10.3 Neoadjuvant och adjuvant behandling

10.3.1 Hormonbehandling i samband med 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 [356]. Flera av dem visade att neoadjuvant hormonbehandling vid kliniskt lokaliserad sjukdom minskade andelarna med pT3, pN1 och cancer i resektionsranden, men minskade inte 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 [357], 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, vid vare sig lokaliserad eller lokalt avancerad sjukdom [358].

10.3.2 Adjuvant strålbehandling efter radikal prostatektomi

Rekommendationer

- Adjuvant strålbehandling 64–70 Gy i 32–35 fraktioner kan 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 [359–362] (⊕). 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 och om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör även adjuvant bicalutamid 150 mg ges dagligen efter strålbehandling mot bröstet (⊕).

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 [363–365], särskilt vid cancer med Gleasonmönster 5 i resektionsränderna [359–362]. 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 [366]. I denna studie sågs en minskad risk för biokemiskt återfall efter strålbehandling enbart om en central omgränsning av PAD kunde påvisa cancer i resektionsranden, då risken för biokemiskt återfall minskade med 30 procentenheter [367]. 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 [364, 365, 368]. Även för dessa minskade postoperativ strålbehandling risken för återfall, men man kan ur studierna inte utläsa hur höga PSA-värden de hade.

En metaanalys av tre randomiserade studier visade ingen fördel för adjuvant behandling 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 [369].

De randomiserade studierna inkluderade inte patienter med påvisad lymfkörtelmetastasering. Observationsstudier talar för att patienter med 3–4 eller fler lymfkörtelmetastaser har generaliserad sjukdom [370-372] som sannolikt inte kan påverkas av strålbehandling, medan strålbehandling i kombination med hormonell behandling möjligen kan vara av värde vid 1–2 metastaser [373-375] (⊕). Värde av att även strålbehandla de iliakala lymfkörtelstationerna är oklart men det kan övervägas inom forskningsprojekt vid hög risk för lymfkörtelmetastasering [376, 377] och om 1–2 metastaser har påvisats (⊕). I sådana fall bör även adjuvant bicalutamid 150 mg ges dagligen efter strålbehandling mot bröstet.

Biverkningar: Postoperativ strålbehandling ökar risken för permanent erektionssvikt och för kvarstående urinläckage, medan besvärlig strålproktit och strålcystit är ovanligt. 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 [318].

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-agonist och bicalutamid bör påbörjas i samband med start av strålbehandlingen (⊕⊕).
- Cancer med hög risk och mycket hög risk (utom undergrupp nedan): 6 månaders behandling med GnRH-agonist och bicalutamid bör påbörjas direkt efter behandlingsbeslutet. Strålbehandlingen bör planeras utan fördröjning (om inte den tumör- eller prostatakrympande effekten av hormonbehandlingen är viktig). Behandlingen med bicalutamid eller GnRH-agonist bör fortsätta i 2–3 år efter strålbehandlingen* (⊕⊕⊕). Bicalutamid är förstahandsval för den adjuvanta behandlingen på grund av lindrigare biverkningar (⊕⊕).
- Mycket hög risk, här vidare definierad som två av faktorerna T3–T4, PSA > 40 µg/l och Gleasonsumma 8–10 eller begränsad N1-sjukdom: Behandling med abirateron och prednisolon under totalt 2 år och med GnRH-agonist under totalt 3 år (⊕⊕⊕). Behandling med GnRH-agonist och bicalutamid bör påbörjas direkt efter behandlingsbeslutet, och

bikalutamid byts mot abirateron och prednisolon efter 1–2 månader. Strålbehandlingen bör planeras utan fördröjning (om inte den tumör- eller prostatakrympande effekten av hormonbehandlingen är viktig). Osteoporosprofylax bör ges under behandlingen med abirateron; därefter bör bentäthetsmätning göras för att utvärdera behovet av fortsatt benstärkande behandling (⊕⊕).

- Effekten av GnRH-agonisten bör kontrolleras med blodprov för testosteron och PSA innan strålbehandlingen påbörjas (⊕⊕).
- För hormonbehandling i samband med salvage strålbehandling, se avsnitt [11.1.2 Strålbehandling](#).

* Långtidsbehandling med bikalutamid/GnRH-agonist kan avstås i utvalda fall med liten, lokaliserad tumör eller hos patient med mycket samsjuklighet.

Två sekundära analyser av randomiserade studier och två observationsstudier talar för att neoadjuvant och konkomitant hormonbehandling förbättrar kliniskt relevanta utfall, främst vid behandling av mellanriskcancer med prognostiskt ogynnsamma faktorer [378–381]. I en av dem [380] definierades prognostiskt ogynnsamma faktorer som antingen två mellanriskkriterier (av T2b–c, Gleasonsumma 7 och 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 1 000 patienter med prognostiskt ogynnsam mellanriskcancer eller prognostiskt gynnsam högriskcancer visade att 6 månaders konkomitant och adjuvant kombinerad androgen blockad (2 injektioner 3-månaders GnRH-agonist plus 50 mg bikalutamid dagligen) minskade andelen med fjärrmetastasering efter 15 år jämfört med om samma hormonbehandling gavs neoadjuvant och konkomitant (12 % jämfört med 18 %, riskkvot 1,4; 95 % KI 1,00–1,95) [382]. En senare metaanalys av 12 studier med över 7 000 patienter som samtliga fick upp till sex månaders hormonell behandling bekräftade att adjuvant endokrin behandling gav bättre onkologiska utfall än neoadjuvant (definierat som start tidigare än 2 månader innan strålbehandling). Här sågs även en överlevnadsvinst på 6,2 procentenheter efter 10 års medianuppföljning. Orsaken till skillnaden i utfall mellan grupperna är inte känd. För de patienter som fick kort hormonbehandling men med inklusion av bäckenlymfkörtlar i strålområdet sågs snarare en trend till fördel för

neoadjuvant behandling. Detta är dock en patientgrupp som i NVP och internationella riktlinjer rekommenderas förlängd endokrin behandling vilket inte studerades i metaanalysen [383].

Adjuvant GnRH-agonist eller bikalutamid under 2–3 år efter en strålbehandling förbättrar överlevnaden för patienter med högriskcancer och rekommenderas därför [358, 368, 384–386]. Hormonbehandlingen bör under de 6 första månaderna ges i form av GnRH-agonist tillsammans med peroralt antiandrogen (bikalutamid), eftersom denna kombination har använts i de randomiserade studierna [272, 356, 382, 387–391]. Utfallet var sämre för de patienter som inte fick både peroralt antiandrogen och GnRH-agonist under hela den neoadjuvanta behandlingen [392, 393]. Om adjuvant bikalutamid planeras, kan för enkelhetens skull dosen 150 mg ges från ”flare-profylaxen”, en vecka före injektionen med GnRH-agonist, fram till och under den adjuvanta behandlingen. Bröstbestrålning behövs endast inför singelbehandling med bikalutamid, det vill säga inte vid neoadjuvant behandling tillsammans med GnRH-agonist.

Nyligen redovisade resultat från STAMPEDE visar att totalt 2 års tillägg av abirateron plus prednisolon till 3 års total behandlingstid med GnRH-agonist förbättrade behandlingseffekten vid cancer med mycket hög risk och flera ogynnsamma prognostiska faktorer. Efter 6 år ökade andelen utan påvisad metastasering från 69 % till 82 % och den totala överlevnaden från 77 till 86 % [394]. De patienter som ingick i studien hade lymfkörtelmetastaser (39 %) och/eller minst två av faktorerna T3–4, Gleasonsumma 8–10 och 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-agonist klart överväger de ökade biverkningarna i förhållande till enbart adjuvant bikalutamid eller GnRH-agonist.

I tabell 5 sammanfattas rekommendationer för neoadjuvant/adjuvant hormonbehandlingsregim vid strålbehandling i förhållande till riskgrupp och N/M-stadie.



Tabell 5. Sammanfattning av rekommendationer för hormonbehandling i samband med strålbehandling i förhållande till riskgrupp och N/M-stadie.

Endokrin behandling vid strålbehandling	Lågrisk	Gynnsam mellanrisk	Ogynnsam mellanrisk	Högrisk	Mycket högrisk	Mycket högrisk subgrupp/N1	M1 lågvolum	"Salvage"-strålbehandling
6 månaders adjuvant TAB (total androgenblockad)			x	(x)				(x*)
6 månaders TAB följt av adjuvant bicalutamid 18 – 36 mån				x	x			
(24) – 36 mån kastration +24 månaders abirateron						x		
Tills vidare kastration+ nya endokrina preparat							x	
Adjuvant bicalutamid 24 månader								(x*)

*Se rekommendationsruta 11.1.2 för överväganden kring endokrin behandling vid salvage strålbehandling

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 [395].

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 [396, 397]. 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 [398]. 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) [399]. Tills vidare talar evidensen för att denna patientgrupp ska erbjudas adjuvant behandling med en kombination av en GnRH-agonist och abirateron plus prednisolon [394].

En randomiserad studie har rapporterat att neoadjuvant docetaxel (6 cykler med 75 mg/m³) i kombination med GnRH-agonist inför radikal prostatektomi minskade risken för de sekundära effektmåten metastasering och död hos män med hög risk för återfall [400]. Eftersom så många som en fjärdedel av patienterna fick allvarliga biverkningar, bedömde forskarna bakom studien att behandlingen inte bör användas för rutinbruk; vårdprogramsgruppen delar denna uppfattning.

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-agonist/antagonist (⊕⊕⊕⊕). Män med symtom av cancer kan initialt behandlas med GnRH-agonist/antagonist eller kombinerad androgen blockad, för senare byte till bicalutamid (⊕⊕). GnRH-antagonist ger en snabb sänkning av både testosteron- och PSA-värden jämfört med GnRH-agonist. För patienter med genomgången allvarlig kardiovaskulär händelse (tex hjärtinfarkt eller hemorragisk eller ischemisk stroke) kan man överväga GnRH-antagonist vid kastrationsbehandling (⊕⊕). För symptomfria män med mindre än 5 års förväntad kvarvarande livstid är exspektans ett gott alternativ.
- Den initiala behandlingseffekten bör utvärderas med prostatapalpation.
- Kompletterande lokal strålbehandling bör övervägas vid dåligt behandlingssvar och vid senare lokal progress.



Rekommendationer för behandling med enbart bikalutamid

- Symtom som skulle kunna bero på 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 (bikalutamid ges parallellt i 3 veckor) alternativt GnRH-antagonist(⊕⊕).
 - 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 bikalutamid (⊕).
 - 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 i 3 veckor) (⊕). Vid fortsatt behandling med bikalutamid hos patienter med PSA över 5–10 µg/l bör bilddiagnostiken upprepas när PSA ökat med ytterligare 5–10 µg/l (⊕).
 - Vid snabb ökning av PSA > 2 µg/l (dubblingstid < 6 månader): Byte till GnRH-agonist (bikalutamid ges parallellt i 3 veckor) alternativt GnRH-antagonist. 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/antagonist bör behandlingseffekten utvärderas efter 2–3 månader, med blodprover och, vid behov, klinisk bedömning (⊕⊕).

Rekommendationerna baseras i huvudsak på tre stora randomiserade multicenterstudier: EPC [358, 401], EORTC [402] och MRC [268].

I EPC-studien visades 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 [358]. 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[401]. I EORTC-studien gav tidig

behandling förlängd överlevnad för patienter med en dubblingstid för PSA < 1 år eller PSA > 50 µg/l [402]. MRC-studien visade liknande resultat [268].

Sannolikheten för lymfkörtelmetastaser ökar vid höga PSA-värden och hög Gleasonsumma. Lokaliserad högriskcancer har ofta mikrometastaser [203], 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 tidig hormonell behandling, medan prognosen är betydligt bättre vid en långsam ökning. I det senare fallet är det rimligt att avvakta med behandling även vid höga PSA-värden utan symtom och fjärrmetastaser.

10.4.1 Singelbehandling med antiandrogen (bikalutamid)

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 [403]. 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 [404].

Biverkningar: De flesta patienter utvecklar gynekomasti och bröstömhet. Alla patienter bör därför rekommenderas förebyggande bröstbestrålning (12–16 Gy i 1 fraktion) (⊕⊕⊕) [405, 406]. 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 [407, 408]. 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 och 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 på sexuell funktion och sexuell välbefinnande samt från urinvägar, tarm och andra organ. Se även [Kapitel 15 Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling](#).
- 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 Min vårdplan prostatacancer och handläggningen av dem i [Kapitel 15 Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling](#).

Rehabiliteringsbehovet bör bedömas återkommande med hjälp av samtal och/eller strukturerade instrument (enkäter). ”Hälsoskattning för cancerrehabilitering” är ett exempel på ett sådant instrument [409] som kan användas som en del i en strukturerad bedömning av patientens problemområden ([Bedömning av rehabiliteringsbehov, cancercentrum.se](#)), se [Kapitel 15 Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling](#).

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 informeras om sexuell rehabilitering, vilka behandlingar för sexuell dysfunktion som finns att tillgå och om att tidig sexuell aktivitet är bra för återhämtningen. Den sexuella hälsan bör vara ett naturligt inslag i samtalet med läkare och sjuksköterska, och ett sådant samtal ska även kunna erbjudas gemensamt med patientens eventuella partner. Patienten ska kunna diskutera sexualfunktionen vid läkar- och sjuksköterskekontakter och kan erbjudas digitalt program via Stöd och Behandling på 1177. 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 som är framtagen i min vårdplan 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.

Patienten ska känna till att han har möjlighet att få en ny medicinsk bedömning före behandlingsbeslutet. Patienter bör få rekommendationer om prehabilitering och levnadsvanor. Patienter bör rekommenderas fysisk aktivitet. Patienter som röker bör informeras om att rökning ökar risken för biverkningar och återfall efter behandlingen, samt rekommenderas rökstopp och erbjudas hjälp att sluta röka [\[410\]](#).

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 $< 0,1 \mu\text{g/l}$ ($\oplus\oplus$).
- PSA $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ efter radikal prostatektomi bör kontrolleras igen efter 3–4 veckor. Om värdet då inte är 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 < 10 –15 års förväntad kvarvarande livstid, bör upprepade PSA-prov tas med några månaders mellanrum för bedömning av PSA-dubblingstid inför ställningstagande till strålbehandling ($\oplus\oplus$).
- Patienter med förväntad överlevnad på < 10 –15 år, och med gynnsamma prognostiska faktorer ("EAU low risk", dvs. PSA-DT > 12 mån och ISUP ≤ 3 i prostatektomipreparatet) rekommenderas i första hand monitorering.

- PSMA-PET-DT bör 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 lokalt återfall ($\oplus\oplus$).
 - 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 ($\oplus\oplus\oplus$).
- Vid PSA-värden $\leq 0,2 \mu\text{g/l}$ är sannolikheten låg för att upptäcka ett återfall med PSMA-PET-DT.
- Användande av nationell standardiserad svarsmall rekommenderas när PSMA-PET-DT utnyttjas i utredningen.
- Andra modaliteter för bilddiagnostik än PSMA-PET-DT bör inte användas vid biokemiskt återfall efter radikal prostatektomi, när PSA-värdet är så lågt att strålbehandling kan bli aktuell ($\oplus\oplus$).

11.1.1 Bakgrund och utredning

För en postoperativ skattning av framtida risk för biokemiskt återfall efter genomgången kirurgi kan följande nomogram användas: [Salvage Radiation Therapy Nomogram \(Memorial Sloan Kettering Cancer Center\)](#). Risken att ett PSA-återfall sedan leder till skelettmetastaser och prostatacancerdöd beror framför allt på Gleasongraden i prostatapreparatet (ISUP 1–3 kontra 4–5), men också på tiden till PSA-återfallet (> kontra ≤ 18 månader) och dubblingstiden av PSA efter att det blivit mätbart (> kontra ≤ 12 månader) [411–414]. Även här finns nomogram för riskskattning att tillgå: [Risk of Dying of Prostate Cancer in Men With a Rising PSA After Radical Prostatectomy \(Memorial Sloan Kettering Cancer Center\)](#).

PSA-värden $\leq 0,09 \mu\text{g/l}$ beror ofta på kvarvarande benign prostatavävnad [415–417]. 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.



Baserat på ovanstående framgår att patienter med $\text{ISUP} \leq 3$ i prostatektomi-preparatet och en PSA-dubblingstid > 12 månader har en relativt låg risk för progression och död i sin prostatacancer, framför allt vid förväntad överlevnad på < 10 -15 år. Detta måste tas i beaktande när man diskuterar salvagebehandling, och väger fördelar mot eventuella risker, med en patient med PSA-återfall efter operation. Patienter med dessa gynnsamma prognostiska faktorer (PSA-DT > 12 mån och $\text{ISUP} < 4$ i prostatektomi-preparatet) klassificeras av EAU som lågrisk återfall ("low-risk BCR") och rekommenderas i första hand fortsatt monitorering [412].

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 $0,1 \mu\text{g/l}$. $\text{PSA} \geq 0,1 \mu\text{g/l}$ mer än 6 veckor efter operationen benämns ofta "persisterande PSA". Persisterande PSA beror oftast på metastatisk sjukdom [418], men i nivån $0,1$ – $0,2 \mu\text{g/l}$ är kvarvarande benign prostatavävnad eller cancer på platsen för prostatan också vanligt [419].

Chansen till bot minskar med stigande PSA-värden [420-422]. Handläggningen bör därför planeras snarast möjligt när ett återfall har konstaterats. Vid hög Gleasonscore i preparatet ($\text{ISUP} 4$ – 5), bör strålbehandling övervägas redan vid snabbt stigande PSA över $0,1 \mu\text{g/l}$ ($\text{PSA-DT} \leq 12$ månader).

Vid de PSA-nivåer som är aktuella när man tar ställning till en kompletterande strålbehandling tillför DT, MRT och skelettskintigrafi sällan relevant information. PSMA-PET-DT finns vid samtliga svenska universitetssjukhus och en del andra sjukhus. Undersökningen har hög sensitivitet och specificitet för att upptäcka kvarvarande cancer vid biokemiskt återfall efter kirurgi eller strålbehandling. Två metaanalyser visar att PSMA-PET-DT ofta kan lokalisera återfallet vid låga PSA-värden [202, 423, 424]. Vid PSA-värden under $0,2 \mu\text{g/l}$ är sannolikheten att hitta återfallet dock relativt lågt (ca 30 %) och PSMA-PET-DT rekommenderas inte vid så låga PSA-värden.

En metaanalys 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 % [425].

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 i stället får systemisk behandling, har dock sannolikt stor nytta av att inte få den lokala

strålbehandlingen. En gemensam nationell svarsmall för standardiserat PSMA-PET-DT utlåtande har nyligen antagits, och användning av denna rekommenderas. I svarsmallen rekommenderas användning av PSMA-RADS för att gradera sannolikheten för att beskrivna fynd är relaterade till prostatacancer.

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

Rekommendationer

- Vid PSA $\leq 0,5$ µg/l och Gleasonsumma 6–7 bör strålbehandlingen ges till 64 Gy i 32 fraktioner. Vid högre PSA eller Gleasonsumma bör 70 Gy i 35 fraktioner ges.
- Strålbehandlingen bör kombineras med 2 års behandling med bicalutamid vid PSA $\geq 0,7$ µg/l (⊕⊕⊕).
- Vid PSA $\geq 1,0$ eller pT3b eller Gleasonsumma 8–9 (dvs. hög risk för mikrometastasering) kan strålbehandling inkluderande bäckenlymfkörtlar övervägas (⊕⊕). Vid lymfkörtelbestrålning rekommenderas 4–6 månaders TAB/kastrationsbehandling (⊕⊕) såvida inte PSA är över 0,7-då rekommenderas i första hand 2 års bicalutamid (⊕⊕).
- Vid begränsad bäckenlymfkörtelmetastasering på PSMA-PET-CT kan strålbehandling inkluderande bäckenlymfkörtlar med fokal boost mot patologiska körtlar övervägas (⊕), prostatalogen bör också behandlas till sedvanlig dos. Helst bör dessa patienter behandlas inom ramen för klinisk studie.
- Patienter med stigande PSA efter radikal prostatektomi som inte erhåller strålbehandling bör rekommenderas exspektans (vid långsamt stigande PSA-värden och dubblingstid > 6 –12 månader) eller behandling med bicalutamid (⊕⊕). Se texten nedan för valet mellan dessa alternativ.
- Rektalpalpation bör utföras för att utesluta rektal sjukdom inför strålbehandlingen (⊕).
- Vid biokemiskt återfall efter postoperativ strålbehandling rekommenderas behandling med bicalutamid (⊕⊕).
- För överväganden om progress under behandling med bicalutamid för ett biokemiskt återfall utan kända metastaser, se rekommendationerna i avsnitt [10.4 Primär hormonell behandling vid M0](#).



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 dock inte kunnat påvisa att 70 Gy har bättre effekt än 64 Gy med 2 Gy-fraktioner [426]. I studien var medianvärdet för PSA vid start av strålbehandling 0,3 µg/l (75 % hade ≤ 0,5 µg/l) och 82 % av patienterna hade en cancer med Gleasonsumma 6–7. Vi rekommenderar därför nu denna lägre dos för patienter med PSA ≤ 0,5 µg/l och Gleasonsumma 6–7.

Sannolikheten för att vara progressionsfri 6 år efter strålbehandling kan uppskattas med hjälp av nomogram (www.nomograms.org). För isolerat lokalt återfall, och därmed god chans till progressionsfri överlevnad efter strålbehandlingen, talar Gleasonsumma ≤ 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 sjukdomsfri överlevnad efter strålbehandling från 20 till 80 % [420, 421]. Lokalt återfall förekommer även om man i PAD inte har kunnat påvisa cancer i resektionsränderna [417]. Man måste ta hänsyn till att många män med flera gynnsamma prognostiska faktorer har god prognos även utan strålbehandling (se avsnitt [11.1.3 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 µg/l [427].

11.1.2.1 Adjuvant endokrin behandling vid salvage strålbehandling

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) [427]. Studien omfattade patienter med PSA upp till 4 µg/l. Medianvärdet för PSA vid start av strålbehandlingen var 0,6 µg/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 [427]. En senare subgruppsanalys påvisade ingen effekt hos män med PSA < 0,7 µg/l vid start av strålbehandlingen [428].

I en annan studie (GETUG-AFU 16) minskade kompletterande behandling med GnRH-agonist under 6 månader andelen patienter som utvecklade metastatisk sjukdom inom 10 år från 31 till 25 %, men det var ingen signifikant förlängd total överlevnad [429]. 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 i 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 > 1,0 µg/l och PSA-dubblingstid < 6 månader). Vinsten med 6 månaders antihormonell behandling kunde inte bekräftas i den nyligen publicerade RADICALS-HD-studien. Där gav tillägget av 6 månaders antihormonell terapi till adjuvant eller salvage strålbehandling ingen signifikant förbättring av metastasfri överlevnad efter 10 års uppföljning (79,2 % utan hormoner jmf 80,4 % med 6 mån TAB). Också i denna studie gavs strålbehandlingen oftast tidigt vid låga PSA-nivåer (median 0,20–0,22 µg/l) men inte heller subgruppen med högre PSA hade signifikant vinst [430–432].

RADICALS-HD undersökte också 24 ADT med 6 månaders ADT som tillägg till salvage strålbehandling. Studien hade ett komplicerat upplägg gällande randomiseringen vilket gör att patienterna i denna jämförelse på gruppnivå hade en något större risk för återfall än de patienter som ingick i jämförelsen ingen vs 6 månaders ADT ovan. Dock hade majoriteten av patienterna ISUP 2–3 och median-PSA 0,22 resp 0,24 innan start av behandling. 24 månaders endokrin terapi ökade den metastasfria överlevnaden efter 10 år från 71,9 % till 78,1 % till priset av förväntade biverkningar av lång hormonbehandling [430–432].

En metaanalys (DADSPORT Meta-analysis Collaboration) [433] med aggregerade data från ovanstående studier samt en mindre fas II-studie [434] har nyligen publicerats.

Baserat på alla 4 ingående studier sågs en marginell påverkan på totalöverlevnad med kort eller lång endokrin terapi jämfört med ingen HT (HR 0,86, 95 % KI 0,74–1,00) med en skillnad i absoluta tal på 1,5–2,5 % från 85 till 87 % efter 8 år. Gällande metastasfrihet sågs en skillnad på 4 % efter 8 år. Man såg inga signifikanta skillnader mellan lång eller kort hormonbehandling. Vinsten med hormonbehandling tycktes främst gälla



patienter med höga PSA-nivåer vid strålbehandlingsstart och de med multipla högriskfaktorer.

Sammanfattningsvis bedöms 6 månaders TAB/ADT främst vara aktuellt vid de tillfällen man bedömer att bäckenlymfkörtlar ska behandlas (se nedan) och PSA är under 0,7 µg/l. Om PSA är över 0,7 rekommenderas i första hand två års bicalutamid. 24 månaders kastrationsbehandling kan övervägas i utvalda fall på de patienter som är beredda att acceptera de biverkningar det innebär eller inte tolererar bicalutamid.

11.1.2.2 Elektiv strålbehandling av bäckenlymfkörtlar vid klinisk och radiologisk Nx/N0

En trearmad randomiserad fas 3-studie (RTOG 0534 SPPORT) har, efter 8,2 års medianuppföljningstid visat att tillägg av total androgen blockad (GnRH-agonist tillsammans med peroral antiandrogen) i 4–6 månader och strålbehandling mot bäckenlymfkörtlar (arm 3) gav signifikant förbättrad progressionsfri 5-årsöverlevnad och minskade risken för död i prostatacancer (justerat HR = 0,51 (0,27–0,94) jämfört med enbart strålbehandling mot prostatalogen (arm 1). Vid tillägg enbart av total androgen blockad till strålbehandling av prostatalogen (arm 2) sågs endast signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad (justerat HR = 0,60 (0,47–0,77). Man noterade dock ingen signifikant skillnad i metastasfri överlevnad eller total överlevnad med ovanstående tilläggsbehandlingar [435]. Patienterna i studien hade ett median-PSA på 0,35 och hade enbart undersökts med konventionell radiologi innan behandling. En multivariat analys påvisade signifikanta kovariateffekter avseende progressionsfri överlevnad för PSA-nivå ($> 1,0$ till $< 2,0$ kontra $0,1$ till $1,0$ µg/l; HR 1,83 (95 % KI 1,42–2,36), tumörväxt i sädesblåsor (ja kontra nej; HR 2,19 [95 % KI 1,75–2,74]), och Gleasonsumma (8–9 kontra ≤ 7 ; HR 2,05 [95 % KI 1,66–2,53]). Tillägget av hormoner och strålbehandling mot lymfkörtlar gav signifikant mer akuta ($\geq$ grad 2) biverkningar än enbart strålbehandling mot prostatabädden. Vad gäller långtidsbiverkningar gav tillägget hormoner och strålbehandling endast signifikant ökad grad 2 benmärgstoxicitet. Inklusion av bäckenlymfkörtlar i strålfältet vid radiologisk N0 kan således övervägas vid hög risk för mikrometastasering ($\oplus\oplus$).

Om PSMA-PET-CT har utförts och man inte påvisat positiva körtlar kan man ändå överväga att inkludera bäckenlymfkörtlar på patienter med hög risk för mikrometastasering enligt kriterierna i rekommendationsrutan (+).

11.1.2.3 Bäckенlymfkörtelbestrålning vid N1 på PSMA-PET-DT

Om ett fåtal lymfkörtelmetastaser har påvisats vid lymfkörtelutrymning eller PSMA-PET-DT kan behandling övervägas, helst inom ramen för en prospektiv studie. Den nyligen publicerade PEACE- V (STORM)studien [436], en randomiserad fas II-studie har jämfört metastasriktad strålbehandling med och utan elektiv lymfkörtelbestrålning för patienter med PSA-recidiv och PSMA-PET-DT positiva regionala lymfkörtlar nedom aortabifurkationen (N1). Man accepterade upp till 5 PSMA-PET positiva bäckенlymfkörtlar men majoriteten hade 1–2 angripna. Patienterna hade tidigare opererats, strålbehandlats eller även salvage-strålats mot prostataloge. 196 patienter randomiserades till enbart metastasriktad terapi med stereotaktisk strålbehandling 10 Gy x 3 alternativt riktad lymfkörtelutrymning eller till tillägg av strålbehandling mot elektiva lymfkörtlar 1,8 Gy x 25 med simultant integrerad boost till 2,6 Gy x 25 mot PSMA-PET-positiva körtlar. Om prostatalogen inte hade fått tidigare strålbehandling rekommenderades strålbehandling mot logen till sedvanlig dos. Alla patienter fick även 6 månaders ADT.

Kombinationen med elektiva fält och metastasinriktad behandling gav ökad metastasfri överlevnad efter 4 års uppföljning, 76 % vs 63 %, metastaseringen i båda grupperna var främst nyttillkommen körtelmetastasering utanför bäckenet, M1a. Också färre regionala återfall sågs, 85 vs 62 % recidivfria 57 vs 41 % var biokemiskt relapsfria. I MDT-armen fanns dock möjligheten att rebestråla vid lokoregionala återfall utanför tidigare givna behandlingsområden. Dessa data talar för att en relativt stor andel av patienterna med enstaka positiva körtlar på PSMA-PET-CT har mikroskopisk sjukdom i andra bäckенlymfkörtlar som på sikt progredierar trots MDT och 6 månaders ADT. Patienter som fick elektiva fält hade högre kumulativ andel av nya grad 3 biverkningar från urinvägarna någon gång under uppföljningstiden, 9,9 vs 5,3 %. Inkontinens var den vanligaste grad 3 biverkan. Däremot såg man inte någon skillnad avseende diarréer eller andra tarmbiverkningar.

Pågående fas III-studier kommer ge mer information om patienter i denna situation. I väntan på detta bedöms det dock rimligt att hos patienter med ett fåtal positiva bäckенlymfkörtlar på PSMA-PET-CT överväga salvagestrålbehandling mot prostataloge samt elektiv strålbehandling med boost mot patologiska bäckенlymfkörtlar. Det är ännu oklart om några av dessa patienter botas på lång sikt men att en majoritet är recidivfria efter 4 år bedöms kliniskt meningsfullt. De potentiella biverkningarna från tarm och urinvägar får vägas mot alternativet som oftast är livslång kontinuerlig eller



intermittent endokrin behandling, se kapitel nedan om expektans och endokrin behandling.

Aktuella studier: En svensk multicenterstudie (PROPER2) undersöker om tillägg av strålbehandling av de regionala lymfkörtlarna vid otillräcklig minskning av PSA-nivå under pågående postoperativ strålbehandling ger ett bättre resultat. Se vidare i [Cancerstudier i Sverige](#).

En annan 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).

11.1.3 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 [398, 413, 414, 437-440]. För patienter med låga, långsamt ökande PSA-värden flera år efter operationen och/eller omkring 10 års förväntad kvarvarande livstid, bör upprepade PSA-prov tas med några månaders mellanrum så att PSA-dubblingstiden kan bedömas och behovet av strålbehandling därmed bättre kan värderas ($\oplus\oplus$). 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 [437, 438, 441]. Vid en långsammare ökning rekommenderas behandling först vid PSA 5–10 $\mu\text{g/l}$ [437, 438]. Vid Gleasonsumma 6 och dubblingstid över 2 år är det rimligt att avvakta med behandling tills PSA-värdet är ännu högre [437].

En trearmad randomiserad fas 3-studie (EMBARC) har nyligen rapporterat att enzalutamid som tillägg till kastration eller som singelbehandling vid ”högrisk” biokemiskt återfall efter primär kirurgi eller strålbehandling förbättrar metastasfri överlevnad i jämförelse med enbart kastrationsbehandling med leuprorelin [442]. I studien inkluderades 1 068 män med PSA-dubblingstid ≤ 9 månader och PSA ≥ 1 $\mu\text{g/l}$ efter kirurgi respektive ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ över nadirnivå efter primär strålbehandling. För patienter som uppnådde PSA $< 0,2$ $\mu\text{g/l}$ efter 36 veckors behandling pausades behandlingen till dess ny PSA-progress påvisades. Med en medianuppföljningstid på 60,7 månader visade både

kombinationsbehandling enzalutamid + leuprorelin (HR = 0,42 (0,30–0,61) och enzalutamid i singelbehandling (HR = 0,63 (0,46–0,87) en signifikant förbättrad metastasfri överlevnad jämfört med enbart kastrationsbehandling. Vid tidpunkten för denna analys sågs en trend till förbättrad total överlevnad men analysen är ej mogen. I april 2024 godkände EMA Enzalutamid, som monoterapi eller i kombination med GnRH-agonist/antagonist, för behandling av icke-metastaserad högrisk PSA-recidiv hos män som är olämpliga för salvage-strålbehandling. I dagsläget finns inget beslut från TLV om subventionering i Sverige.

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

När lymfkörtelmetastaser påvisats vid operationen (pN1) ger tidig kastrationsbehandling längre överlevnad än om behandlingen påbörjas först vid skelettmetastasering [357], men det finns inga studier som jämför omedelbar hormonbehandling med initial exspektans följd av hormonbehandling vid måttligt högt PSA-värde eller kort dubbleringstid. Det är därför rimligt att väga in biverkningar och att individualisera tidpunkten för start av hormonbehandlingen enligt ovanstående överväganden.

Bikalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning bör väljas i första hand för hormonbehandling av ett biokemiskt återfall utan påvisade fjärrmetastaser. Vid biverkningar kan man överväga intermittent behandling (klinisk praxis).

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 kryobehandling, kirurgi eller brakyterapi (⊕⊕). Dessa patienter bör diskuteras vid MDK.

- Om kompletterande lokalbehandling bedöms kunna bli aktuell, bör utredningen inledas med PSMA-PET-DT (⊕⊕). Om metastasering inte påvisas bör MRT prostata och därefter ultraljudsledda prostatabiopsier utföras (⊕⊕).
- 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 lokalt återfall som inte är aktuella för lokal behandling bör rekommenderas hormonell behandling (⊕⊕⊕).
- Män med påvisad fjärrmetastasering rekommenderas behandling enligt avsnitt [12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser \(M1, ej oligometastatisk prostatacancer\)](#).
- För överväganden om 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. Symptomgivande återfall är vanligen förknippade med stigande PSA-värden, men förekommer även vid mycket låga PSA-värden. Omkring en fjärdedel av patienterna uppvisar under de första 1–2 åren efter strålbehandling ett tillfälligt stigande PSA ("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. Den vanligaste definitionen av "PSA bounce" är en PSA-ökning på $\geq 0,2$ µg/l med en spontant efterföljande minskning som är lika med eller under värdet före ökningen [443]. Fenomenet är vanligare hos yngre patienter samt efter brakyterapi och neoadjuvant hormonbehandling. Orsaken är okänd [444]. En "PSA bounce" innebär inte en ökad risk för återfall [445, 446]. En nyligen publicerad metaanalys [447] omfattande 8 881 patienter i 10 studier visade tvärtom att förekomst av "PSA bounce" efter kurativt syftande strålbehandling är relaterad till förbättrat resultat när det gäller biokemiskt återfall hos prostatacancerpatienter. Patienterna bör informeras om "PSA bounce"-fenomenet före behandlingen.

Enligt Phoenixdefinitionen innebär en ökning av PSA-värdet $> 2,0 \mu\text{g/l}$ 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 % [448, 449], 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 PSA-dubblingstid < 6 månader och vid PSA $> 10 \mu\text{g/l}$ [448]. 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 [450].

Kompletterande behandling vid konstaterat lokalt återfall (biopsiverifiering/PSMA-PET-DT) efter strålbehandling kan ges i form av radikal prostatektomi, kryobehandling, HiFU, stereotaktisk strålbehandling, HDR brakyterapi eller LDR brakyterapi. En nyligen publicerad metaanalys (MASTER), [451] omfattande 150 studier och mer än 10 000 patienter, visade inga betydande skillnader mellan de studerade behandlingarna avseende sannolikhet för att uppnå långvarig återfallsfrihet (50–60 % på 5 år). HiFU gav något sämre resultat efter två års uppföljning. Metaanalysen talar för att kompletterande strålbehandling, särskilt HDR brakyterapi, ger något lägre risk för signifikanta biverkningar och komplikationer från urinvägar och tarm än kirurgi.

I Sverige finns begränsad erfarenhet av kompletterande lokalbehandling efter strålbehandling med ”salvage” radikal prostatektomi (Nationell högspecialiserad vård avancerad bäckenkirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Skånes universitetssjukhus), kryobehandling (Skånes universitetssjukhus och Akademiska sjukhuset i Uppsala), stereotaktisk strålbehandling och HDR brakyterapi.

Det är i dagsläget få patienter som behandlas, så de olika behandlingarna bör därför utföras vid, som mest, 1–2 svenska enheter per teknik. Dessa patienter bör diskuteras vid MDK för att synliggöra patienterna och öka möjligheten till kompletterande potentiellt kurativ behandling.



11.2.2 Exspektans och hormonell behandling

Övervägandena om när en hormonell behandling påbörjas och vilken behandling som sedan väljs är desamma som efter en radikal prostatektomi. För en tidig hormonell behandling talar alltså kort dubblingstid av PSA och hög Gleasonsumma [439, 441]. Patienter med ISUP 1–2 (eller mindre mängd ISUP 3) och lång dubblingstid av PSA har däremot god chans till många års symtomfrihet [452]. För denna patientgrupp är det därför rimligt att avvakta tills PSA-värdet är över 10 µg/l innan en hormonell behandling påbörjas [452], särskilt vid en förhållandevis kort förväntad överlevnad. Bicalutamid 150 mg dagligen efter bröstbestrålning är förstahandsbehandling om inte skelettmetastaser 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 hälso- och sjukvårdskurator 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 under 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 oroad inför läkarbesök och litade mer på sin behandlande läkares rekommendationer, än när de fick sin prostatacancerdiagnos [453]. 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)

- Vår definition av oligometastatisk sjukdom är ≤ 4 skelettmetastaser och ingen visceral metastasering.
- 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 uroonkolog (⊕⊕).
- 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. Hormonbehandlingen kan ges som kontinuerlig bikalutamid- eller kastrationsbehandling under ca 2 år, eller (vid cN1M0) med STAMPEDE:s kombination av GnRH-agonist under 2–3 år och abirateron plus prednisolon under 2 år.
- Om strålbehandling mot primärtumören inte är lämplig (t.ex. på grund av analfistlar eller urinretention), kan radikal prostatektomi med lymfkörtelutrymning övervägas, förutsatt att 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 väljs ut för radikal prostatektomi med eller utan lymfkörtelutrymning (t.ex. på grund av urinretention) och därefter har PSA < 0,1 µg/l (⊕⊕).
- För patienter med genomgången allvarlig kardiovaskulär händelse (t.ex. hjärtinfarkt eller hemorragisk eller ischemisk stroke) bör man överväga GnRH-antagonist (i första hand relugolix då degarelix endast är subventionerat vid behov av snabb kastrationseffekt) vid kastrationsbehandling då det förefaller ge lägre risk för ytterligare kardiovaskulära händelser (⊕⊕).
- Abirateron (alternativt, om abirateron inte är lämpligt: apalutamid eller enzalutamid) bör erbjudas i kombination med kastrationsbehandling till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) (⊕⊕⊕), se avsnitt [12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser \(M1, ej oligometastatisk prostatacancer\)](#). Ett alternativ när fulldos strålbehandling ges mot primärtumören vid cN1 är att ge 2 års abirateron plus prednisolon. De som inte bedöms tåla eller som avböjer denna kombinationsbehandling kan initialt få behandling med enbart bicalutamid.
- Lokal behandling av metastaser bör enbart ske inom ramen för en prospektiv studie.
- *Aktuella studier:* 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) mot primärtumören. METRO undersöker tillägget stereotaktisk strålbehandling av 1–3 oligometastaser enligt PSMA-PET-DT-staging i tillägg till standardbehandling hos hormonkänslig prostatacancer vid både de novo och återfall efter robotassisterad laparoskopisk radikal prostatektomi (RALP) eller strålbehandling.

Rekommendationer om uppföljning av män med oligometastatisk prostatacancer

- Efter kompletterande systemisk behandling bör DT buk-torax och skelettskintigrafi utföras efter 6 månader. För övrigt, se [Kapitel 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-buk för kartläggning av metastasutbredning (⊕).
- Män med metastaserad prostatacancer som kan vara aktuella för tillägg av systemisk behandling eller strålbehandling bör träffa en uroonkolog (⊕⊕).
- Abirateron (alternativt apalutamid eller enzalutamid om abirateron inte är lämpligt) bör erbjudas i kombination med kastrationsbehandling till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) (⊕⊕⊕), se avsnitt [12.2 Primär behandling vid fjärrmetastaser \(M1, ej oligometastatisk prostatacancer\)](#). De som inte bedöms tåla eller som avböjer denna kombinationsbehandling bör få behandling med enbart bicalutamid.
- Lokal behandling av metastaserna bör endast ges inom ramen för forskning.
- *Aktuell studie:* METRO undersöker tillägget stereotaktisk strålbehandling av 1–3 oligometastaser enligt PSMA-PET-DT-staging i tillägg till standardbehandling hos hormonkänslig prostatacancer vid både de novo och återfall efter RALP eller strålbehandling.

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 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 [454]. Det saknas en allmänt vedertagen definition av begreppet ”oligometastatisk”, men oftast avses upp till 3–5 metastaser [455]. Vi har valt att definiera oligometastatisk sjukdom som ≤ 4 metastaser varav ingen visceral eller utanför axialskelettet. En expertpanel gjorde nyligen en systematisk översikt av området och definierade olika kliniska situationer då oligometastatisk sjukdom kan uppstå [455]. 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 ter sig dock rimligt att extrapolera resultaten från den metaanalys som visar att strålbehandling av primärtumören som tillägg till hormonbehandling förlänger överlevnaden hos män med ett fåtal skelettmetastaser [273]. 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 [440]. Även flera observationsstudier talar för en gynnsam effekt av att behandla primärtumören vid regionalt lymfkörtelmetastaserad prostatacancer, antingen med radikal prostatektomi och iliakal lymfkörtelutrymning [370, 456–458], eller med extern strålbehandling [459, 460], men resultaten kan ha påverkats av selektion.

Både apalutamid och enzalutamid 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, ENZAMET och TITAN som visade lika god effekt av tillägg med apalutamid och enzalutamid vid cN1M0 som vid M1 [461–464].

Nyligen redovisade resultat från STAMPEDE visar att 2 års tillägg av abirateron plus prednisolon till adjuvant GnRH-agonist (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 vara relevanta för denna patientgrupp. Efter 6 år ökade andelen utan påvisad metastasering från 69 % till 82 % och den totala överlevnaden från 77 % till 86 % [394].

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. Således bör patienterna få tillägg av abirateron till kastrationsbehandlingen eller, om det inte är lämpligt, apalutamid eller enzalutamid. Nyligen har data publicerats för darolutamid, resultaten var positiva gällande rPFS men utan signifikant effekt på totalöverlevnad. Det finns ännu inget godkännande från EMA [465].

För män med nydiagnostiserad oligometastatisk prostatacancer ≤ 4 metastaser, varav ingen visceral eller utanför axialskelettet, ökar tillägg av strålbehandling av primärtumören andelen som lever efter 3 år med 8 procentenheter [273, 294, 295]. I en av studierna, STAMPEDE [273], erhöll 18 % av patienterna både kompletterande strålbehandling av primärtumören och docetaxel. Det finns inga motsvarande studier av kombination av apalutamid, darolutamid och enzalutamid med lokal strålbehandling vid begränsad metastasering.

De randomiserade studierna av strålbehandling av primärtumören vid spridd prostatacancer omfattade en predefinierad subgruppsanalys av oligometastatisk sjukdom (1–4 fjärrmetastaser utan visceral metastasering) [294, 295].

Definitionen av oligometastatisk sjukdom i dessa studier var arbiträr och avspeglar inte någon biologisk gräns [466]. En senare analys av STAMPEDE talar för att män med enbart lymfkörtelmetastaser (stadium M1a) eller 1–3 skelettmetastaser utan visceral metastasering är den grupp som får överlevnadsvinst av strålbehandling och därför bör erbjudas lokal strålbehandling mot primärtumören [466]. Man bör notera att definitionen baserades på fynd vid skelettskintigrafi 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 i 6 fraktioner med en veckas intervall, eller 55 Gy i 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 tilläggseffekten av strålbehandling mot primärtumören (70 Gy i 35 fraktioner eller 57,76 Gy i 19 fraktioner) var densamma som i STAMPEDE [294, 295]. En metaanalys av dessa båda studier visade att strålbehandling mot primärtumören ledde till en absolut överlevnadsvinst på 7 % efter tre år [273]. De strålbehandlingsrelaterade biverkningarna var lindriga eller måttliga för de flesta patienterna, men i STAMPEDE rapporterade 5 % biverkningar med grad 3–4 från urinblåsa och tarm [294, 295]. I HORRAD hade 20 % kvarstående tarmbesvär 2 år efter strålbehandlingen [467]. Den 4-armade studien PEACE-1 [468] har nu rapporterat även angående strålbehandling. I standardbehandling ingick kastration och docetaxel från och med tidpunkten för den protokolluppdatering som gjorde detta obligatoriskt. Hälften av patienterna har också fått abirateron. När patienterna hade standardbehandling plus abirateron med tillägg av strålbehandling så förlängdes radiologisk progressionsfri överlevnad med en betydande tid liksom även tiden till kastrationsresistens. Däremot kunde man inte påvisa en förlängd total överlevnad med tillägget av strålbehandling, inte ens i gruppen med låg volym av metastaser. Ett annat sekundärt mål var att se på förekomsten av allvarliga genito-urinala händelser; behov av KAD, suprapubisk kateter, inläggning av J-stent, nefrostomi, TUR-P, senare strålbehandling av primärtumören eller prostatektomi. För både gruppen med låg respektive hög volym av metastaser halverades förekomsten av dessa händelser. Förekomsten av allvarliga biverkningar var lika i båda grupperna med eller utan strålbehandling medan mildare grad av dysuri, pollakisuri och nykturi var ökad i strålbehandlingsgruppen.

Det ses divergerade resultat i de två stora studierna men utifrån att det fanns en så tydlig överlevnadsvinst i STAMPEDE för lågvolymsgruppen, och att det i PEACE-1 visades en rPFS-vinst samt förlängd tid till kastrationsresistens för lågvolym, så väljer vi att ändå rekommendera strålbehandling till lågvolymsgruppen. Medan man för de med mer uttalad spridning kan det vara av värde att diskutera ett möjligt tillägg av strålbehandling i syfte att förlänga tiden till progress och minska behov av senare mer omfattande ingrepp för vattenkastningsproblem.

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 avsnitt [12.1.5 Oligometastatiskt återfall med fjärrspridning \(M1\)](#). 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, $p < 0,05$) [[469](#)]. Någon motsvarande subgruppsanalys har inte redovisats från ORIOLE. Ingen av studierna har särskilt resultaten för primärt opererade och primärt strålbehandlade patienter.

Det finns flera observationsstudier av iliakal lymfkörtelutrymning vid återfall med enbart regionala lymfkörtelmetastaser efter radikal prostatektomi [[470](#)]. I en studie av 189 patienter med upp till 10 års uppföljning fick samtliga patienter någon kompletterande behandling efter lymfkörtelutrymningen [[471](#)]. 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 [[472](#)]. En systematisk översikt med metaanalys 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 återfall, 39 % utan radiologisk progress och 52 % utan hormonbehandling efter 2 år. Allvarliga biverkningar var sällsynta [[473](#)].

Ökande användning av PSMA-PET-DT vid prostatacanceråterfall efter kurativ behandling medför upptäckt av flera patienter med återfall bara i regionala lymfkörtlar. Idag finns det inga specifika rekommendationer hur man skall behandla patienter med begränsat återfall i lokoregionala lymfkörtlar. I den randomiserade fas II PEACE-V-STORM-studien jämförde man metastasriktad strålbehandling med och utan elektiv lymfkörtelbestrålning för patienter med recidiv och PSMA-PET-DT positiva regionala lymfkörtlar [[436](#)]. 196 patienter var randomiserade till bara metastasriktad stereotaktisk strålbehandling 10 Gy x 3 eller metastasriktad stereotaktisk strålbehandling med tillägg av strålbehandling mot elektiva lymfkörtlar 1,8 Gy x 25 med SIB boost 2,6 Gy. Alla patienter fick även 6 månaders ADT. Patienterna hade tidigare opererats,



strålbehandlats eller genomgått salvage-strålning lokalt. Kombinationen med elektiva fält och metastasinriktad behandling gav längre bPFS, (69 % vs 47 %, $p=0,01$), färre regionala återfall och en högre metastasfri överlevnad ($HR=0,62$; CI 0,44-0,86). Biverkningarna var jämförbara mellan armarna, men med en statistiskt icke-signifikant tendens till lite högre grad av både gastrointestinala och genito-urinära symptom i den lymfkörtelbestrålade gruppen. Baserat på dessa resultat, kan man vid begränsat återfall i regionala lymfkörtlar diskutera strålbehandling av regionala lymfkörtlar med 6 månader ADT för att förlänga bPFS och metastasfri överlevnad, med kostnaden av en viss ökad risk för biverkningar [436, 474].

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 [203]. Två randomiserade fas 2-studier, STOMP och ORIOLE, har värderat behandling av metastaserna vid oligometastatiskt återfall av prostatacancer [469, 475].

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 [469]. En uppdaterad analys visade frihet från hormonbehandling hos 34 % av patienterna i behandlingsgruppen och hos 8 % i kontrollgruppen (riskkvot 0,57 med 95 % KI 0,38–0,84) [469]. ORIOLE inkluderade 54 patienter med 1–3 metastaser enligt DT eller MRT plus skelettskintigrafi, majoriteten med kirurgi som primärbehandling [475]. 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 [476]. 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, ej oligometastatisk prostatacancer)

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 aktuellt (⊕).
- Män med symtomgivande fjärrmetastaser bör behandlas snarast möjligt. Tidigt insatt behandling minskar risken för komplikationer såsom ryggmärgskompression och uretärobstruktion (⊕⊕⊕) [268].
- Män som har nyligen påvisade metastaser och kan vara aktuella för tillägg av systemisk behandling eller strålbehandling bör träffa en uroonkolog (⊕⊕).
- Fjärrmetastaserad prostatacancer bör behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-agonist/antagonist (⊕⊕⊕). Patienter med svåra smärtor, obstruktion av övre urinvägar eller neurologiska symtom bör i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller GnRH-antagonist (⊕⊕⊕).
- För patienter med genomgången allvarlig kardiovaskulär händelse (t.ex. hjärtinfarkt eller hemorragisk eller ischemisk stroke) bör man överväga GnRH-antagonist (i första hand relugolix då degarelix endast är subventionerat vid behov av snabb kastrationseffekt) vid kastrationsbehandling då det förefaller ge lägre risk för ytterligare kardiovaskulära händelser (⊕⊕).
- ”Flareprofylax” med bicalutamid 150 mg x 1 bör ges under 4 veckor med start en vecka före första injektionen av GnRH-agonist. (⊕⊕). ”Flareprofylax” behövs inte vid behandling med GnRH-antagonist
- För överväganden om progress under behandling med enbart bicalutamid, se rekommendationsrutan i avsnitt [10.4 Primär hormonell behandling vid M0](#).

- Vid behandling med kirurgisk kastration, GnRH-agonist eller GnRH-antagonist bör risken för osteoporosrelaterade frakturer värderas, och bentäthetsmätning eller osteoporosbehandling övervägas (⊕⊕). Fysisk aktivitet bör rekommenderas, helst inom ramen för professionellt ledda, strukturerade träningsprogram (⊕⊕⊕). Se avsnitt [15.14 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 skelettmastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering) under förutsättning att de bedöms tåla denna kombinationsbehandling (⊕⊕⊕). Behandling för osteoporos bör ges (⊕⊕).
- När abirateron inte är lämpligt hos patient som ändå är aktuell för trippelbehandling, bör trippelbehandling med docetaxel och darolutamid erbjudas.
- Tillägg av enbart abirateron med prednisolon (alternativt apalutamid eller enzalutamid om abirateron inte är lämpligt), bör erbjudas till patienter i gott allmäntillstånd om ovanstående trippelbehandling inte är aktuell, även till dem med mindre utbredd metastasering (⊕⊕⊕). Behandling för osteoporos bör ges (⊕⊕).
- Strålbehandling mot primärtumören kan diskuteras med patienten även vid mer utbredd fjärrmetastasering (> 4 skelettmastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering) där syftet är att förlänga tiden till kastrationsresistens och minska risken för senare svåra problem från urinvägarna.
- 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 kapitel [Kapitel 17 Uppföljning](#).

- En viss andel av männen i den här situationen får ny progress utan föregående PSA-ökning, varför årlig radiologi med datortomografi kan vara av värde.

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 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 + abirateron eller darolutamid eller någon av hormonbehandlingarna abirateron, apalutamid eller enzalutamid till kastrationsbehandling förlänger överlevnaden för män med fjärrspridning av prostatacancer. Som nämnts tidigare ger strålbehandling av primärtumören förlängd överlevnad för män med oligometastatisk spridning, särskilt om ingen kompletterande systemisk behandling ges (se avsnitt [12.1 Oligometastatisk prostatacancer \(inklusive cN1M0\)](#)). I PEACE-1-studien sågs även att sådan strålbehandling kunde förlänga tiden till kastrationsresistens och minska frekvensen av svåra lokala komplikationer för män med mer omfattande spridning. En ökad frekvens av grad 1–2 biverkningar förekommer men grad tre besvär var lika mycket i både strålade och icke-strålade patienter, för de utan strålbehandling då relaterade till sjukdomsprogress.

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 1 år eller mer (⊕⊕⊕) [\[477-482\]](#). Överlevnadsvinsten är sannolikt likvärdig för tillägg av docetaxel och för abirateron med prednisolon [\[483\]](#). En stor genomgång av STAMPEDE-studien avseende abirateron-armen där man i efterhand stratifierade på ”låg-, kontra högrisk” och ”låg-, kontra högvolym”,



enligt de kriterier som gällde i LATITUDE- och CHAARTED-studierna, kunde påvisa klar överlevnadsvinst oavsett kategori för tillägget av abirateron [484]. Både apalutamid och enzalutamid godkändes 2021 av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket för subvention på indikationen tillägg till initial kastrationsbehandling vid metastaserad prostatacancer. Efter en ny genomgång av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket gäller subvention endast då dubblett med abirateron inte bedöms vara lämplig.

Tillägg av *apalutamid* inom 6 månader efter påbörjad kastrationsbehandling ökade andelen vid liv efter 3 år från omkring 55 % till 70 % [463, 464]. Studien (TITAN) omfattade enbart patienter med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1); 37 % av dem hade oligometastatisk sjukdom och 16 % metastatiskt återfall efter tidigare lokal behandling mot primärtumören [463, 464]. Effekten av behandlingen var densamma för dessa grupper. Behandlingseffekt är visad oavsett tumörbörda. Behandlingstiden med apalutamid var i median 39 månader. Snarlika effekter för tillägg av *enzalutamid* observerades i ARCHES och ENZAMET [461, 485–487]. Någon prospektiv jämförelse med docetaxel, abirateron/prednisolon eller en kombination av dessa finns inte. Nyligen publicerades resultat från ARANOTE-studien [465] som utvärderar effekten av tilläggsbehandling med darolutamid, studien visar signifikant förlängd rPFS men resultaten för OS är inte signifikanta vid detta tillfälle. I studien inkluderades patienter med ECOG-status 0–2. Behandlingsnyttan observerades i alla undersökta subgrupper, inklusive patienter med både låg- och högvolymsjukdom enligt CHAARTED-kriterierna. EMA-godkännande finns men subventionsbeslut från TLV finns inte.

”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 [488]. För män med utbredd tumörbörda (≥ 4 skelettmetastaser varav någon utanför axialskelettet och/eller visceral metastasering) var medianöverlevnaden 19 månader längre (totalt 61 månader) ($\oplus\oplus\oplus$). 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.

ARASENS-studien av trippelbehandling med docetaxel, darolutamid och kastration [489]. Efter 4 års uppföljning levde 63 % av patienterna som fått trippelbehandling och 50 % av dem som fått docetaxel, kastrationsbehandling och placebo. Vinsten med trippelbehandling sågs oavsett tumörvolym. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har godkänt subventionering av

darolutamid på denna indikation med begränsningen ”när behandling med abirateron inte är lämpligt”.

Utifrån dessa båda tripplettstudier, som visar att tillägg med hormoner till kastration och docetaxel ger behandlingsvinst, rekommenderar vårdprogramgruppen inte längre en dubblett med enbart docetaxel. Bristen på evidens för jämförelsen mellan tripplett (ADT+ARPI+docetaxel) och dubbel (ADT+ARPI) gör det svårt att ge en stark rekommendation för det ena alternativet framför det andra, inklusive för patienter med synkron högvolumssjukdom. Om tripplett inte bedöms vara indicerat utifrån allmäntillstånd och tumorsituation rekommenderas en dubblett med kastration och i första hand abirateron, eller om abirateron inte bedöms lämpligt, apalutamid/enzalutamid.

Definitionerna av låg och hög volym av metastaser i de ovan nämnda studierna var arbiträra 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 tillägsbehandling 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. I figur 9 presenteras en schematisk sammanställning av behandlingsrekommendationer vid primärt metastatisk sjukdom.

Intresse av att värdera nyttan av dessa behandlingar är stort. Flera analyser av PSA respons vid olika tidpunkter som en surrogatmarkör för effektivitet finns. En stor meta-analys [\[490\]](#) av flera studier inom såväl mHSPC som CRPC området visar att ett omätbart PSA i den hormon känsliga metastaserade gruppen vid 6 månader var klart kopplat till bättre överlevnad. Detta gällde oavsett vilken ARPI som kompletterade kastrationen.

För patienter med relativt 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 i stället för med kastrationsbehandling.

Figur 9. Schematisk översikt över behandlingsalternativ vid metastaserad sjukdom. Läkemedel i fet stil innebär förstahandsalternativ. Subvention och indikation för övriga läkemedel endast om förstahandsalternativet ej anses vara lämpligt.



* Bikalutamid kan vara ett alternativ i de fall övrig sjuklighet indikerar kort återstående livslängd och prostatacancer inte ger så mycket symptom.

12.3 Bedömning av äldre för onkologisk behandling

- Skattningsverktyg kan användas som stöd inför behandlingsbeslut i både den kurativa och den palliativa situationen.

Behandlingsmöjligheterna för patienter med prostatacancer i palliativ fas, och därmed överlevnaden, har ökat under de senaste åren. Denna patientgrupp utgörs till stor del av en äldre population som ofta är en heterogen grupp med varierande samsjuklighet. Kliniska studier exkluderar ofta patienter med samsjuklighet, kognitiv påverkan och funktionella begränsningar, vilket är vanligt förekommande hos denna population. För att undvika överbehandling,

och i värsta fall att skada patienten, är det därför minst lika viktigt att göra en noggrann bedömning av patientens status och skörhet inför palliativ behandling av prostatacancer som inför kurativt syftande behandling. Klassiska performancestatusskalor såsom ECOG kan ge vägledning men är ej tillräckliga för att bedöma tolerans av behandling och överlevnad hos äldre [491].

Åldersassocierad skörhet är vanligt, vilket innebär att patienten har nedsatta fysiologiska reserver och därmed ökad sårbarhet för yttre påfrestningar. Detta leder bl.a. till sämre tolerans för cytostatika och högre dödlighet [492, 493].

12.3.1 Exempel på skattningsverktyg

Det finns flera olika tillgängliga skattningsverktyg. Nedan följer beskrivning av några exempel:

12.3.1.1 Geriatric-8

Det finns flera olika verktyg för screening av åldersassocierad skörhet, däribland Vulnerable Elders Survey (VES-13), Clinical Frailty Scale och Geriatric-8 (G8). Det senare har i många studier visat sig vara ett av de mest robusta med hög sensitivitet och acceptabel specificitet, och det används ofta inom onkologin [225, 226]. Verktöget består av åtta frågor som rör matintag, viktnedgång, aktivitetsförmåga, mental status, BMI, polyfarmaci, egenbedömd hälsostatus och ålder. En poäng mellan 0 och 17 genereras där poäng ≤ 14 betraktas som avvikande och innebär därmed ökad risk för skörhet hos patienten. Dessa patienter behöver ibland utredas vidare ur ett geriatriskt perspektiv, och det kan vara särskilt viktigt att noga överväga behandlingsbeslut. Patienter med poäng ≤ 14 har sämre överlevnad och större risk för toxicitet och avbrott i behandling med taxaner [494-497]. Låg G8-poäng har även visat sig vara associerat med sämre följsamhet och kortare överlevnad jämfört med patienter med normal G8-poäng vid behandling med abirateron och enzalutamid [498, 499]. Det är högst sannolikt att detsamma gäller oavsett typ av androgen receptor pathway inhibitors (ARPi), men data på övriga läkemedel i gruppen saknas i dagsläget.

Se [G8 Geriatric Screening Tool](#).

12.3.1.2 Minicog

G8 screenar inte för kognitiv nedsättning vilket kan vara viktigt att utvärdera inför behandlingsbeslut. Minicog är ett enkelt och validerat test som screenar för kognitiva funktioner, där patienten ombeds memorera tre ord, rita en klocka och sedan sätta visare på tio över elva [500]. På så sätt kan man fånga



upp patienter med kognitiv nedsättning som inte upptäcks genom screening med enbart G8 [501].

Se [Mini-Cog® Instrument](#).

Det är förstås viktigt att komma ihåg att screeningmetoder ger en överblick över patientens tillstånd och viss vägledning i beslut om behandling. För att göra en mer omfattande bedömning kan man behöva kartlägga andra faktorer såsom ADL och socialt stöd.

12.4 Kardiovaskulär riskbedömning vid anti-hormonell långtidsbehandling

Förra året publicerades de första riktlinjerna för kardionkologi av European Society of Cardiology [502]. I dessa fastslås att risken för *kardiovaskulär sjukdom*, *stroke* och *diabetes mellitus typ 2* ökar vid anti-hormonell långtidsbehandling. En strukturerad bedömning av patientens totala kardiovaskulära risk, med en kartläggning av alla kardiovaskulära riskfaktorer, är därför ofta motiverad vid denna behandling (se vidare avsnitt [15.12 Biverkningar av anti-hormonell långtidsbehandling](#)).

12.5 Kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika

Eftersom behandling med ARPi och cytostatika kan ge upphov till kardiovaskulära biverkningar såsom hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och tromboembolism, bör man inför start göra en kardiovaskulär riskbedömning. En sådan bedömning kan inkludera anamnes, klinisk undersökning, blodprovtagning samt ev EKG och EKO. Risken är särskilt hög hos patienter med redan existerande hjärt-kärlsjukdomar och dessa patienter behöver ibland följas upp via kardiolog. Genom att kartlägga riskfaktorer och identifiera patienter med ökad risk för kardiovaskulär toxicitet kan man vidare arbeta med förebyggande åtgärder och anpassa uppföljningen individuellt (Se [bilaga 9 Exempel på Kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika vid prostatacancer](#)) för exempel på vad som kan ingå i en kardiovaskulär riskbedömning och hur man kan resonera kring detta. Det är dock viktigt att notera att detta endast är ett exempel, och anpassningar på regional eller lokal nivå kan ofta vara nödvändiga beroende på verksamhetens förutsättningar och rutiner. Patienter som är hjärtfriska eller stabila i sin hjärtsjukdom kan remitteras till primärvården för optimering och uppföljning

av blodtryck, HbA1c, blodfetter samt andra kardiovaskulära riskfaktorer. För mer information om bedömning och behandling av biverkningar vid antihormonell långtidsbehandling, se nedan samt avsnitt [15.12 Biverkningar av antihormonell långtidsbehandling](#).

12.6 Olika typer av kastrationsbehandling

12.6.1 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-agonist eller GnRH-antagonist. 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-agonist/antagonist.

12.6.2 Medicinsk kastration med GnRH-agonist

Behandling med GnRH-agonister bedöms vara likvärdig med kirurgisk kastration när det gäller 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 bicalutamid 150 mg dagligen bör därför påbörjas 1 vecka före första injektionen med GnRH-agonist (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 [503] och kan därmed knappast blockera de suprafysiologiska nivåerna vid "flare".

Om man efter någon månads behandling med GnRH-agonist inte ser den förväntade nedgången i PSA bör plasmatestosteron kontrolleras. Nivån bör vara $< 0,7$ nmol/l [504, 505], men vad som är en terapeutiskt relevant "kastrationsnivå" är inte klart definierat.

För att säkerställa fullgod kort- och långtidseffekt av behandling med GnRH-agonist bör plasmatestosteron kontrolleras efter någon månad.



12.6.3 Medicinsk kastration med GnRH-antagonist

Degarelix (Firmagon) finns för närvarande endast som subkutan injektion med 1 månads intervall [[506](#), [507](#)]. 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, godkändes 2022 av EMA, och är sedan oktober 2023 subventionerad av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Relugolix jämfördes med leuprolid var 3:e månad i en stor fas 3-studie [[508](#)]. En större andel av männen som behandlades med relugolix hade kastrationsnivå för testosteron under 48 veckor (97 % jämfört med 89 %). För den biverkan som klassificerades som ”MACE” allvarlig kardiovaskulär händelse (hjärtinfarkt eller hemorragisk eller ischemisk stroke) var det en skillnad mellan behandlingsgrupperna i incidens. Bland dem som tidigare inte genomgått en sådan händelse hade 2,8 % i relugolixgruppen och 4,2 % i leuprorelidgruppen en sådan händelse, jämfört med 3,6 % respektive 17,8 % bland de män som före starten av kastrationsbehandling hade haft en allvarlig kardiovaskulär händelse. Det indikerar att män med mer allvarlig samsjuklighet kan ha ännu större vinst av att behandlas med GnRH-antagonist. Testosteronnivåerna minskade snabbare efter insättning, och kastrationsnivåer uppnåddes efter 4 dagar och normaliserades snabbare efter utsättning av relugolix. I en annan studie jämfördes relugolix med degarelix som neoadjuvant behandling inför extern strålbehandling. Det framgick att de gav lika snabb minskning av testosteron, men återhämtningen till normala nivåer var snabbare för relugolix [[509](#)]. För att säkerställa fullgod kort- och långtidseffekt av behandling med GnRH-antagonist bör även plasmatestosteron kontrolleras efter någon månad. Plasmatestosteron bör vara $< 0,7$ nmol/l [[504](#), [505](#)], men vad som är en terapeutiskt relevant ”kastrationsnivå” är inte klart definierat.

Vid byte från GnRH-antagonist i injektionsform till GnRH-agonist behövs inte flareprofylax med antiandrogen. En liten stegring av S-testosteron över kastrationsnivå kan uppstå under en kortare tid, men detta har sannolikt ingen klinisk betydelse [[510](#)]. Det saknas helt evidens för hur en övergång mellan peroral GnRH-antagonist och GnRH-agonist ska gå till. Då den peroral GnRH-antagonistens halveringstid är snabb bör man dock sannolikt ha ett överlapp mellan medicinerna för att slippa ett flarefenomen.

12.6.4 Kombinerad androgen blockad

För att blockera även binjurebarksandrogener kan kastrationsbehandling kombineras med bicalutamid. I en metaanalys var 5-årsöverlevnaden 3 procentenheter bättre vid kastrationsbehandling tillsammans med icke-steroidalt antiandrogen än vid enbart kastrationsbehandling [511]. I en senare, japansk studie gav tillägg av bicalutamid till GnRH-agonist ingen fördel för patienter med fjärrmetastaser, men längre överlevnad för patienter utan fjärrmetastaser [512].

12.6.5 Intermittent behandling med GnRH-agonist/antagonist

Intermittent behandling med GnRH-agonist/antagonist har väsentligen likvärdig effekt som kontinuerlig kastrationsbehandling [513]. Fördelarna är lägre kostnad än vid kontinuerlig behandling med GnRH-agonist/antagonist och att patienterna slipper biverkningar under den tidsperiod som testosteronnivåerna är nära normalvärdet, och därmed får en förbättrad livskvalitet [513]. Vanligen utgör emellertid denna tidsperiod en mycket liten andel av behandlingen. En nackdel är att behandlingen kräver mer resurser för uppföljning. Evidensläget för intermittent behandling med GnRH-antagonist är lägre än med GnRH-agonist, men det snabbare återhämtandet av testosteronproduktion som finns dokumenterad bör snarast vara till GnRH-antagonistens fördel.

12.6.6 Östrogenbehandling

En pågående randomiserad studie jämför östrogenplåster med GnRH-agonist för män med avancerad prostatacancer [514]. Studien har rapporterat frekvensen av kardiovaskulär sjuklighet och inte kunnat påvisa någon skillnad i frekvens mellan GnRH-agonist och transdermalt östrogen [515].

Biverkningar: Östrogenplåster har gynnsammare biverkningsprofil och ger bättre livskvalitet än GnRH-agonist [516]. Parenteral östrogenbehandling minskar libido, men ger inte osteoporos [517]. Svettningar och värmevallningar är sällsynta [516-518]. 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 [517-519].



12.6.7 Nya hormonellt verkande behandlingar – androgen receptor pathway inhibitors (ARPi)

12.6.7.1 Abirateron med prednisolon

Abirateron blockerar enzymet 17 α -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 långsamt 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.

12.6.7.2 Apalutamid, darolutamid och enzalutamid

Apalutamid, darolutamid, och enzalutamid är androgenreceptorblockerare med betydligt kraftigare effekt än bicalutamid.

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

12.6.8 Omvårdnad och rehabilitering för män med spridd sjukdom

Patienten ska erbjudas såväl muntlig som skriftlig information om den hormonella behandlingens duration, verkningsmekanism och biverkningar. Min vårdplan uppdateras i samråd med patienten. Man bör stärka patientens hopp om att få en god livskvalitet trots kronisk cancersjukdom.

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 Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling](#).

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 [520]. Kastrationsbehandling ger ofta ökad mängd buk fett, minskad muskelmassa, fysisk och mental trötthet (fatigue), 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 [521].

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
 - nytilkomna 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-agonist/antagonist bör plasmatestosteron mätas (⊕⊕⊕). Byte till ett annat preparat eller kirurgisk kastration bör göras om plasmatestosteronet är $> 1,7$ 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 [13.4.1 Neuroendokrin differentiering](#)).
- 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 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 [522-524]. 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 [525, 526], och åtminstone en del cellkloner växer sannolikt snabbare med tillgång till androgener.

13.2 Bedömning av äldre för onkologisk behandling vid kastrationsresistent sjukdom

- Skattningsverktyg kan användas som stöd inför behandlingsbeslut i både den kurativa och den palliativa situationen.

Behandlingsmöjligheterna för patienter med prostatacancer i palliativ fas, och därmed överlevnaden, har ökat under de senaste åren. Denna patientgrupp utgörs till stor del av en äldre population som ofta är en heterogen grupp med varierande samsjuklighet. Kliniska studier exkluderar ofta patienter med samsjuklighet, kognitiv påverkan och funktionella begränsningar, vilket är vanligt förekommande hos denna population. Klassiska performance statusskalor såsom ECOG kan ge vägledning men är ej tillräckliga för att bedöma tolerans av behandling och överlevnad hos äldre [491].



Åldersassocierad skörhet är vanligt, vilket innebär att patienten har nedsatta fysiologiska reserver och därmed ökad sårbarhet för yttre påfrestningar. Detta leder bl.a. till sämre tolerans för cytostatika och högre dödlighet [492, 493].

Användbara skalor såsom Geriatric-8 (G8) och Minicog har beskrivits tidigare i texten (se avsnitt [10.1.2 Bedömning av prognos inför kurativ behandling](#) och avsnitt [12.3 Bedömning av äldre för onkologisk behandling](#)). Det är förstås viktigt att komma ihåg att screeningmetoder ger en överblick över patientens tillstånd och viss vägledning i beslut om behandling. För att göra en mer omfattande bedömning kan man behöva kartlägga andra faktorer såsom ADL och socialt stöd.

Se [G8 Geriatric Screening Tool \(mdcalc.com\)](#) och [Mini-Cog® Instrument \(mini-cog.com\)](#).

13.3 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 > 2,0 µg/l hos patienter med enbart kastrationsbehandling bör dubbleringstiden för PSA beräknas. Om < 10 månader bör tillägg av apalutamid, darolutamid eller enzalutamid övervägas efter diskussion på MDK.
- Apalutamid, darolutamid eller enzalutamid bör erbjudas till patienter i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) med PSA ≥ 2,0 µg/l och dubbleringstid för PSA < 10 månader (⊕⊕⊕). Behandlingen bör avbrytas om fjärrmetastaser påvisas (⊕⊕). Inför behandlingsstart bör DT buk och skelettskintigrafi utföras.
- Vid stigande PSA (exempelvis > 10 µg/l) bör DT thorax-buk och skelettskintigrafi utföras och prostata palperas (om primärtumören inte är radikalt behandlad). Om inga metastaser påvisas bör ny bilddiagnostik 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 provas 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 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 upptäckas med dagens rutinmetoder för bilddiagnostik (oftast DT och skelettskintigrafi) [527]. Det kliniska värdet av känsligare bilddiagnostisk, såsom 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 [528-530].

Tre nya perorala antiandrogener har visats förlänga tiden till fjärrmetastasering och död för män i gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) med CRPC M0, PSA $\geq 2,0$ µg/l och dubblingstid för PSA < 10 månader: *apalutamid* [531], *darolutamid* [532] och *enzalutamid* [533]. 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 respektive 56 månader [533], och i studien med apalutamid 74 respektive 60 månader [534]. I studien med darolutamid har medianöverlevnaden ännu inte rapporterats, men efter 3 år var 83 % av patienterna som fått darolutamid och 77 % av patienterna som fått placebo vid liv [535]. En metaanalys talar inte för några betydande skillnader i effekt mellan dessa tre läkemedel. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutade 2021 att subventionera behandling med antingen apalutamid, darolutamid eller enzalutamid för män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom (definierat som PSA $\geq 2,0$ µg/l med dubblingstid < 10 månader).

Små observationsstudier talar för att *strålbehandling av primärtumören* vid CRPC M0 minskar risken för lokala symtom och möjligen ökar tid till metastasering (⊕⊕) [536-538]. 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 [539, 540]. Effekten varar oftast i några få månader, men den kan vara i mer än ett år. Även om det saknas evidens för att metastasering fördröjs och överlevnaden förlängs, bör tillägg av bikalutamid prövas när behandling med apalutamid, enzalutamid eller darolutamid inte är indicerad, t.ex. vid dubblingstid för PSA > 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 i stället 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 i några månader, men kan i enstaka fall vara mycket uttalad och kvarstå i mer än ett halvår. Ju längre behandlingstid med antiandrogen, desto större sannolikhet för en gynnsam utsättningseffekt [541].

13.4 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, PARP-hämmare 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 eller abirateron med prednisolon (alternativt enzalutamid om abirateron plus prednisolon inte är lämpligt). Vilken av behandlingarna som väljs beror på tidigare behandling och förekomst av eventuell BRCA-mutation.
 - För män med påvisad BRCA-mutation som inte erhållit ARPi vid hormonkänslig sjukdom bör ARPi med tillägg av PARP-hämmare övervägas (av kostnadsskäl i första hand talazoparib i kombination med enzalutamid, och i andra hand olaparib i tillägg till abirateron) (⊕⊕⊕⊕).
 - För män utan BRCA-mutation, och som inte tidigare behandlats med ARPi, bör abirateron med prednisolon (alternativt enzalutamid om abirateron plus prednisolon inte är lämpligt) ges som förstahandsalternativ (⊕⊕⊕⊕).
 - För män utan BRCA-mutation, och som tidigare behandlats med ARPi, bör Docetaxel ges som förstahandsalternativ.
 - Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) bör erbjudas sådan behandling om nedsättningen bedöms bero på prostatacancer (⊕⊕).
- Andra och tredje linjens behandling beror bland annat av vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat är: 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 [13.4.6.1 Radium-223](#)) (⊕⊕⊕⊕).
- Behandling med abirateron med prednisolon efter progress på enzalutamid, och tvärtom, rekommenderas inte, eftersom evidens saknas för kliniskt betydelsefull effekt [[526](#), [542](#)] (⊕⊕).
- PARP-hämmaren olaparib bör övervägas vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos patienter med mutation i BRCA1

eller BRCA2 vid sjukdomsprogress efter ARPi och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig).

- Patientens symtom och blodprov bör följas åtminstone var 3:e månad (se [Nationella Regimbiblioteket](#) för detaljer). Efter nyligen insatt systemisk behandling och vid symtomgivande progress bör patienten även följas månadsvis av kontaktsjuksköterska.
- 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 (⊕⊕).
- 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 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 och kabazitaxel), hormonbehandlingar (abirateron med prednisolon samt enzalutamid), PARP-hämmare och en radionuklid (radium-223). Endast tre av dem (docetaxel, abirateron med prednisolon samt enzalutamid) är godkända för inledande (första linjens) behandling. För män med påvisad BRCA 1/2 mutation är även

kombinationsbehandling med ARPi och PARP-hämmare indicerat som primärbehandling, i första hand enzalutamid+thalazoparib och i andra hand abirateron + olaparib (av kostnadsskäl enligt rekommendation från NAC). Resultat från PEACE-3-studien, som utvärderar kombinationen av enzalutamid och radium-223 som första linjens behandling för mCRPC hos ARPi-naiva patienter, visar att kombinationen signifikant både förbättrar radiologisk progressionsfri överlevnad (HR=0,69; 95 % KI 0,54-0,87) och OS (HR=0,69; 95 % KI 0,52-0,90) [543]. I dagsläget finns inte något godkännande från EMA.

Effekten av behandling i andra och tredje linjen är i regel sämre och kortvarigare. Det beror på 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 [526, 542]. 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 har varit bristfällig [542, 544, 545]. ProBio studien publicerade dock 2024 en jämförelse mellan ARPi och Taxaner i mCRPC. Där hade ARPi behandlade patienter både en förlängd progressionsfri överlevnad 11.1 mot 6.9 månader och total överlevnad 38.7 mot 21.7 månader jämfört med taxaner [546]. Flera andra prospektiva studier pågår som kommer att ge mer vägledning.

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 ≥ 3), så dessa patienter bör inte behandlas med de nya läkemedlen [547-551].

13.4.1 Neuroendokrin differentiering

Primär neuroendokrin prostatacancer är mycket sällsynt, men partiellt neuroendokrin dedifferentiering förekommer tämligen ofta efter långvarig systemisk behandling med olika läkemedel [552-554]. 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 mjukdels- eller lymfkörtelmetastaser [552-554]. 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 [552-554].

13.4.2 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 till 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. Det ordinarie vårdande teamet kan behöva anlägga ett palliativt förhållningssätt och man bör dessutom kontinuerligt överväga behovet av anslutning till ett palliativt team.

13.4.3 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 (≥ 25 % från lägsta PSA-värdet efter start av senast givna behandling, dock minst en stegring ≥ 2 µg/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 [555, 556]. Ett fortsatt stigande PSA vid 12 veckor under pågående cytostatikabehandling talar för en ineffektiv behandling. På liknande sätt kan ALP-stegring observeras hos patienter som är behandlade med abirateron, och i enstaka fall med enzalutamid under de första 12 veckorna, och det bör inte leda till att behandlingen avbryts utan kan tvärtom vara ett mått på god behandlingseffekt [557]. 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.

13.4.4 Nya hormonellt verkande behandlingar – androgen receptor pathway inhibitors (ARPi)

13.4.4.1 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 långsamt 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.



13.4.4.2 Apalutamid, darolutamid och enzalutamid

Apalutamid, darolutamid och enzalutamid är androgenreceptorblockerare med betydligt kraftigare effekt än bicalutamid.

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

13.4.5 Cytostatika

13.4.5.1 Docetaxel

Docetaxel är ett cytostatikum som verkar genom att det binder till tubulin i cellerna, stabiliserar mikrotubuli och därmed hämmar celldelning. Docetaxel ges ofta i kombination med prednisolon.

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

13.4.5.2 Kabazitaxel

Kabazitaxel är ett med docetaxel närbesläktat cytostatikum.

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

13.4.5.3 Övrig cytostatikabehandling

Det finns ett antal olika cytostatikaregimer som är i kliniskt bruk med begränsad dokumentation av överlevnadseffekt. Exempel är KEES [558] (kombination av ketokonazol, etoposid, estramustin, sendoxan och prednisolon givet peroralt) och sendoxan [559] 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 [552].

13.4.6 Radionuklidbehandling

13.4.6.1 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 (alfapartiklar) 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 [560]. Ingen statistiskt signifikant effekt påvisades för patienter med färre än 6 metastaser eller med normala alkaliska fosfater (s-ALP) [560]. Kombination av radium-223 med abirateron och prednisolon ger påtagligt ökad risk för frakturer [561]. Detta har lett till att Läkemedelsverket har begränsat indikationen för radium-223 och stärkt kravet på uppföljning av skelettstatus och behandling för att reducera frakturnrisken (se Indikationer och Frakturprofylax nedan). För män med hög risk för frakturer bör den möjliga nyttan med radium-223 vägas mot en eventuell, behandlingsrelaterad ökad risk för frakturer. PEACE-3 är en nyligen publicerad randomiserad fas III-studie som utvärderar kombinationen av enzalutamid och radium-223 [543]. PMISTudien inkluderade 446 patienter med mCRPC och icke- eller mildt symtomgivande skelettmetastaser utan visceral metastaser. Patienterna var ARPi-naiva, men cirka en tredjedel hade tidigare fått docetaxel i hormonkänslig fas. Resultaten visade att tillägg av sex cykler radium-223 till enzalutamid som första linjens behandling signifikant förbättrade rPFS. Median rPFS ökade från 16,4 månader med enbart enzalutamid till 19,4 månader med kombinationsbehandlingen (HR 0,69; $p=0,0009$). Resultaten visade även en förbättring i total överlevnad med kombinationsbehandlingen, där median OS ökade från 35,0 till 42,3 månader (HR 0,69; $p=0,0031$). På grund av non-proportional hazards i OS-analysen krävs dock fortsatt uppföljning för att säkerställa att OS-vinsten är stabil över tid. Kombinationen skulle således kunna bli aktuell som första linjens behandling av mCRPC för ARPi-naiva patienter. Det är viktigt att notera att användning av skelettstärkande behandling var obligatorisk i studien, vilket sannolikt bidrog till att minska risken för frakturer [543]. I dagsläget finns inte något godkännande från EMA.

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 inga visceral metastaser har påvisats. 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.

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 [560]. Hela behandlingen om 6 månadsvisa injektioner bör genomföras om inte allmäntillståndet eller benmärgsfunktionen försämras allt för mycket.

13.4.6.2 Lutetium-177-PSMA-617

PSMA överuttrycks av de flesta prostatacancer celler. Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 är en radioligandterapi som avger betapartikelstrålning till PSMA-uttryckande celler och deras närmaste omgivning. PSMA uttrycks dock inte specifikt på prostatacancer celler utan även i normalvävnad, bland annat i spottkörtlar. I en stor randomiserad studie (VISION) gavs behandling med ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 som intravenös injektion med 7,4 Gbq var 6:e vecka 4–6 gånger till män med metastaserad kastrationsresistent 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. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 är godkänt av EMA men NT-rådet kom i september 2023 fram till att ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i dagsläget har ett för högt läkemedelspris. Lutetium erbjuds därför inte utanför kliniska studier i Sverige.

13.4.7 PARP-hämmare

Rekommendationer om behandlingsprediktiv genetisk testning

- Testning avseende BRCA 1/2 mutation ska utföras i den kliniska situation då behandling med PARP-hämmare är indicerat förutsatt påvisad mutation:
 - vid metastaserad kastrationsresistent sjukdom:
 - som del av kombinationsbehandling som första linjens behandling av mCRPC om ARPi inte är givet vid hormonkänslig sjukdom, antingen enzalutamid i kombination med thalazoparib eller abirateron i kombination med olaparib
 - Monoterapi olaparib efter progress på ARPi och standard cytostatikabehandling av mCRPC.
- Behandlingsprediktiv genetisk testning är nödvändig och behandling förutsätter mutation i BRCA1/2 (konstitutionell eller somatisk), vilket kan påvisas via blodprov, biopsi eller cirkulerande tumör-DNA (ctDNA)
- Analys av ctDNA påvisar dels förekomst av eventuell mutation, dels dess ursprung (konstitutionell eller somatisk).
- Blodprov påvisar eventuell konstitutionell mutation.
- Vid analys av tumörvävnad rekommenderas i första hand en ny biopsi från mjukdelsmetastas eller obehandlad primärtumör (skelettmetastaser och arkiverad tumörvävnad är ofta svårare att analysera). Om BRCA-mutation påvisas i vävnadsprov bör patienten få information om detta och rekommenderas blodprov för att fastställa om mutationen är konstitutionell eller somatisk.
- Inför prediktiv testning bör patienten informeras om att testningen innebär att man undersöker en potentiellt ärftlig ökad risk för cancersjukdom, se sidan [Ärftligt ökad risk för cancer, 1177.se](#).
- Vid påvisad konstitutionell mutation i BRCA1/2 bör patienten få information om att hans släktingar kan ha ökad risk för cancer och remiss bör skickas till onkogenetisk mottagning för vidare utredning.

PARP-hämmare hämmar enzymerna ”humant poly (ADP ribos) polymeras” som reparerar enkelsträngsbrott i DNA. I celler utan *BRCA*-mutation kan enkelsträngsbrott reparerar genom ett annat reparationssystem som kallas homolog rekombination, vilket förutsätter funktionella *BRCA1*- och 2-gener. Vid konstitutionella eller somatiska mutationer i *BRCA1*- och 2-gener kan enkelsträngsbrott inte reparerar via homolog rekombination vilket gör



cancercellerna känsliga mot PARP-hämmare. PARP-hämmare är även godkända för behandling av ovarial- och bröstcancer.

Utöver BRCA finns det ytterligare gener som är involverade i homolog rekombination. Majoriteten av studierna med PARP-hämmare vid prostatacancer har inkluderat patienter med någon påvisad tumörcellsburn genetisk DNA-reparationsdefekt, s.k. DRD (DNA-reparationsdefekt), och inte bara de med BRCA-mutation, men enligt rådande förmånsbegränsning från TLV så förutsätter behandling med PARP-hämmare att det föreligger BRCA1/2 mutation (somatisk eller konstitutionell).

PARP-hämmaren olaparib har sedan 2022 indikation och subvention för behandling av män med kastrationsresistent metastaserad prostatacancer i progress efter behandling med övriga tillgängliga standardbehandlingar, vid mutation i BRCA1/2. Under 2023 och 2024 har indikationen för PARP-hämmare utökats. Kombinationen abirateron och olaparib liksom kombinationen enzalutamid och talazoparib är behandlingsalternativ vid primärbehandling av kastrationsresistent sjukdom med påvisad BRCA1 eller BRCA2 mutation hos män som inte erhållit ARPi i hormonsensitivt skede och för vilka cytostatikabehandling inte är indicerat [562, 563].

Detta innebär att genetisk testning är motiverad för många män med metastaserad prostatacancer. Upp till ett par tusen patienter per år skulle kunna vara aktuella för testning, men endast en liten andel, kring 10 % av dem, har en BRCA-mutation som motiverar behandling med PARP-hämmare [75].

Flera PARP-hämmare har studerats vid mCRPC, dels som första linjens behandling i kombination med ARPI, dels som singelbehandling i ett senare sjukdomsskede.

Det finns tre randomiserade studier med tillägg av PARP-hämmare till ARPI som första linjens behandling: PROpel (abirateron ± olaparib), TALAPRO-2 (enzalutamid ± talazoparib) och MAGNITUDE (abirateron ± niraparib) [562-564]. Samtliga studier har påvisat både förlängd progressionsfri överlevnad och OS med tillägg av PARP-hämmare. PROpel och TALAPRO-2 inkluderade patienter oberoende av mutationsstatus och man ser behandlingsvinst i form av förlängd progressionsfri överlevnad oaktad förekomst av DRD.

MAGNITUDE-studien inkluderade endast patienter med DRD. De tre studierna har tolkats olika av olika regulatoriska myndigheter. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) har godkänt abirateron i kombination med olaparib eller niraparib för män med BRCA-muterad mCRPC, och enzalutamid + talazoparib för män med mCRPC och förekomst av DRD. Den europeiska motsvarigheten, EMA, har godkänt såväl olaparib i kombination med

abirateron som talazoparib i kombination av enzalutamid ökat förekomst av DRD i tumörcellerna för patienter som inte är aktuella för cytostatikabehandling, medan kombinationen abirateron + niraparib endast är godkänd för män med BRCA-muterad mCRPC.

I Sverige är såväl kombinationen abirateron + olaparib som enzalutamid + talazoparib godkänd och subventionerad för män med BRCA-muterad sjukdom som första linjens behandling vid mCRPC. Till grund för denna indikation ligger dels resultaten i PROpel-studien, dels resultaten i TALAPRO-2. PROpel inkluderade 796 patienter, 226 med påvisad DRD, varav 85 hade BRCA-mutation. Med en medianuppföljningstid på 36 månader var medianöverlevnaden för hela patientpopulationen 42,1 månader för abirateron + olaparib och 34,7 månader för abirateron + placebo (HR 0,81, 95 % KI 0,67–1,00). För män med BRCA-mutation var medianöverlevnaden under uppföljningstiden inte uppnådd för de som erhölet abirateron + olaparib jämfört med 23,0 månader för de som erhölet abirateron + placebo (HR 0,29, 95 % KI 0,14–0,56). TALAPRO-2 inkluderade 805 patienter, 169 med påvisad DRD, varav 59 med BRCA-mutation. Efter en medianuppföljningstid på 24,9 månader var median progressionsfri överlevnad (rPFS) för hela patientpopulationen inte uppnådd för talazoparib + enzalutamid och 21,9 månader för enzalutamid + placebo (HR 0,63, 95 % KI 0,51–0,78). För män med BRCA-mutation var rPFS under uppföljningstiden inte uppnådd för de som erhölet talazoparib + enzalutamid jämfört med 23,0 månader för de som erhölet enzalutamid + placebo 0,23 (95 % KI 0,10–0,53).

Två fas 3-studier har påvisat effekt med PARP-hämmare som singelbehandling vid progredierande mCRPC efter ARPI. I TRITON 3 jämfördes rukaparib med läkarens val, ARPI eller docetaxel (som inte tilläts tidigare vid mCRPC) på 405 patienter med påvisad BRCA- eller ATM-mutation. PARP-hämmaren rukaparib resulterade i knappt 4 månaders förlängd sjukdomsfri överlevnad (10,2 kontra 6,4 månader, HR 0,61, 95 % KI 0,47–0,80). Överlevnadsdata är ännu inte presenterade [565].

I PROfound jämfördes olaparib med annat hormonellt läkemedel (abirateron/enzalutamid) hos patienter med progress på abirateron/enzalutamid (cytostatika vid mCRPC var tillåtet) [566]. Alla patienter i studien hade mutation i DRD. I PROfound hade 15–20 % av de testade för inklusion en mutation i någon DRD: BRCA2 (52 %), BRCA1 (5 %) eller ATM (34 %). Total andel med påvisad mutation i BRCA1/2 var således omkring 10 %. 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 (HR 0,69, 95 % KI 0,50–0,97). Den observerade överlevnadsvinsten drevs av behandlingseffekten hos de BRCA-muterade, och inte hos dem med ATM-mutation. I gruppen med mutation i andra DNA-reparationsgener sågs ingen signifikant förlängd överlevnad med olaparib.

13.4.7.1 Behandlingsprediktiv testning

För att avgöra om en patient är aktuell för behandling med PARP-hämmare krävs en analys av eventuella BRCA-mutationer i tumörvävnad (somatiska och konstitutionella) eller cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) eller blodprov för analys av konstitutionella mutationer. Testningen bör göras i de kliniska situationer i vilka PARP-hämmare är indicerat och för de patienter som anses vara lämpliga för behandling. Studierna som ligger till grund för behandlingsrekommendationerna inkluderade patienter med relativt gott allmäntillstånd (ECOG 0–2). Anemi är den vanligaste biverkan. I studier beskriver man transfusionskrävande anemi (grad 3-anemi) hos 15–45 % av patienterna [562, 563, 566].

För behandlingsprediktiv testning är vävnadstestning eller ctDNA-analys att föredra eftersom analys av endast konstitutionella mutationer missar eventuella somatiska mutationer. Vid analys av tumörvävnad kan antingen färsk tumörvävnad eller arkiverat material användas. Äldre arkiverat material kan vara svårt att analysera. Analys av skelettlesioner är mindre lämpligt mot bakgrund av urkalkningsprotokollens påverkan på DNA-kvaliteten [567].

Cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) kan med hög sensitivitet upptäcka mutationer i solida tumörer [568]. Hos män med mCRPC och indikation för olaparib upptäckte analys av ctDNA en mutation i BRCA1/2 hos 9,4 % av patienterna; analys av tumörvävnad upptäckte en sådan mutation i 9,3 % av de konklusiva analyserna (27 % av de analyserade tumörerna gav inte konklusivt resultat) [568]. Fördelarna med ctDNA-analys är att den tar relativt kort tid, att den besvarar förekomst av såväl somatisk som konstitutionell mutation, och att vävnadsprov inte behövs. Vid låg tumörbörda eller sjukdomsaktivitet kan dock sensitiviteten vara sämre pga. låg mängd ctDNA, och det rekommenderas att prov för analys tas vid progredierande sjukdom. För analys av eventuell förekomst av BRCA1/2 i ctDNA kan man kontakta sitt lokala Patologilaboratorium som sedan kan ansvara för vidare förmedling om metod ej finns tillgänglig lokalt.

Inför prediktiv testning bör patienten informeras muntligt och skriftligt om att analysen avser att upptäcka BRCA1/2-mutation för eventuell behandling, men

att testningen också innebär att man undersöker en potentiellt ärftlig ökad risk för cancersjukdom. Om BRCA-mutation påvisas i vävnadsprov bör patienten rekommenderas blodprov för att fastställa om mutationen är somatisk eller konstitutionell. Vid påvisad konstitutionell mutation bör patienten få information om att hans släktingar kan ha ökad risk för cancer och att onkogenetisk utredning rekommenderas.

13.4.8 Kortison, progesteron och 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) [569]. Dexametason är sannolikt mer effektivt än prednisolon [570, 571]. 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 viss dokumentation som talar för effekt av medroxiprogesteronacetat som behandling för kastrationsresistent prostatacancer [572].

13.4.9 Omvårdnad och rehabilitering vid kastrationsresistent prostatacancer

I ett kastrationsresistent skede kan män uppleva ouppfyllda behov av symtomlindring [573] där smärta och fatigue är de vanligast rapporterade [573-575]. Smärta kan påverka dagliga aktiviteter, sömn och humör [576]. Det psykiska måendet kan bli påverkat genom upplevd rädsla, frustration, ilska och depression kopplat till den metastaserade sjukdomen. Både fysiska och psykiska symtom kan påverka livskvaliteten [574].

Symtomlindring och livskvalitet har högsta prioritet i detta sena skede av sjukdomen. Samverkan mellan olika vårdgivare är då nödvändig för god vård. Min vårdplan bör uppdateras i samråd med patienten.

Rehabiliteringsbehovet bör bedömas återkommande 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](#)). Exempel på ytterligare strukturerade instrument som kan användas vid bedömning av vanliga symtom och biverkningar som kan



påverka funktionsförmågan, samt åtgärder beskrivs i [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

Patienten ska 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. Det är även viktigt att sjuksköterskan aktivt frågar patienten angående psykosociala behov så att psykosocialt stöd integreras och så att männen inte behöver ta upp behoven själva [577].

Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att i god tid ta kontakt med annan vårdgivare som t. ex. primärvård eller palliativ enhet vid behov. Kontaktsjuksköterskan bör även vid behov förmedla kontakt med hälso- och sjukvårdskurator, dietist eller annan specialistkompetens. Det finns ett samband mellan sämre nutritionsstatus och sämre hälsorelaterad livskvalitet vid kastrationsresistent prostatacancer [578].

Patienter med cancer har ofta ett förhöjt proteinbehov vilket kan medföra förlust av muskelmassa trots viktstabilitet. Patientens nutritionsstatus bör bedömas regelbundet. Låg muskelmassa är förknippad med sämre tolerans av cytostatikabehandling, längre sjukhusvistelser och även sämre överlevnad bland patienter med cancer. Det är viktigt att kontaktsjuksköterskan eller behandlingssjuksköterskan riskbedömer patienten gällande ofrivillig viktförlust, ätsvårigheter eller undervikt. En eller flera riskfaktorer riskerar undernäring, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Handläggningen bör ske enligt [Nationellt vårdprogram Palliativ vård](#) och [Nationellt vårdprogram Akut onkologi](#).
- Patient med progredierande sjukdom bör tidigt erbjudas s.k. "Samtal vid allvarlig sjukdom", där patienten får prata om sig själv och sin sjukdom samt planera för framtiden.
- 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 varje återbesök på behandlande klinik/mottagning bör förekomst av smärtor i vila efterfrågas och smärtans intensitet, uppskattad på en skala från 1–10, dokumenteras. Uppföljning av insatt smärtlindrande behandling görs inom 2 veckor av behandlande läkare eller kontaktsjuksköterska.
- Remiss till ASIH/palliativt team/smärtemottagning, med patientens samtycke, bör övervägas om komplexa palliativa behov riskerar att uppstå, eller om insatt smärtbehandling inte är tillräcklig.
- Vid komplicerad smärtproblematik kontaktas läkare inom palliativ vård eller smärtekonsult.
- 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-kontroll 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 i 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 fjärrmetastasering och som inte tidigare fått strålbehandling mot bäckenet [579, 580] (⊕⊕). 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 i 15 fraktioner. Om indikationen är besvärande hematuri (hemostypisk strålbehandling) ges ofta 21 Gy i 3 fraktioner med en fraktion varannan dag, eller 25 Gy i 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 [581]. Vanligen ges 8 Gy i en fraktion [581]. Ytterligare strålbehandling mot samma område ger smärtlindring hos drygt hälften av patienterna [582]. Om den första strålbehandlingen gav god smärtlindring får en ännu större andel god smärtlindring av en upprepad strålbehandling mot samma område.

Efter operationer för en hotande eller manifest patologisk fraktur bör strålbehandling ges efter 1 månad för att minska risken för lokal progress av metastasen, till exempel 20 Gy i 5 fraktioner.

Radionukleidbehandling är ofta bättre än extern strålbehandling vid multipla smärtande skelettmetastaser. Radium-223 intravenöst var 4:e vecka ger förutom smärtlindring även förlängd överlevnad för patienter med förväntad kvarvarande livstid över 6 månader (se avsnitt [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 kotpelare. 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 [583]. 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 [584]. 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” TURP effektiv. Om prostatatumören är mycket stor eller om obstruktionen återkommer 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 ($\oplus\oplus$) [\[585\]](#). I övriga fall är det vanligen lämpligt att först anlägga en nefrostomi, för att eventuellt senare via denna lägga ner en uretärkateter (dubbel-J-kateter). För enstaka patienter med lång förväntad kvarvarande livstid kan man överväga en permanent metallstentning eller reimplantation av uretären. I sen palliativ fas bör en asymtomatisk unilateral uretär-obstruktion inte åtgärdas, om den andra njurens funktion är tillräcklig för att undvika symptomgivande uremi (klinisk praxis). Vid bilateral uretär-obstruktion 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 [\[569\]](#). Andra studier tyder på att dexametason 0,5 mg dagligen är mer effektivt [\[570, 571\]](#). 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 bl.a.

cytostatika och abirateron. Kortisonbehandlingen blir i många fall långvarig och ska därför ges tillsammans med osteoporosprofylax.

14.7 Omvårdnad och rehabilitering

Symtomlindring och livskvalitet har högsta prioritet i detta sena skede av sjukdomen. Samverkan mellan olika vårdgivare är då nödvändig för god vård. Min vårdplan bör uppdateras i samråd med patienten.

Rehabiliteringsbehovet bör bedömas återkommande 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](#)). Exempel på ytterligare strukturerade instrument som kan användas vid bedömning vid vanliga symtom och biverkningar som kan påverka funktionsförmågan, samt åtgärder beskrivs i [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#). Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) eller Integrated Patient care Outcome Scale (IPOS) kan användas vid generell symtomskattning vilket är vanligt i de palliativa teamen och rekommenderas i [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#). Där betonas även vikten av att kontinuerligt följa upp och dokumentera detta.



KAPITEL 15

Biverkningar: omvårdnad, rehabilitering och behandling

Rekommendationer

- Rehabiliteringsbehovet bör bedömas återkommande 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.
- Vanliga biverkningar av behandling såsom urinvägsbesvär, tarmbesvär, lymfödem och sexuell dysfunktion bör åtgärdas och följas upp enligt strukturerade program.
- Patienten ska alltid erbjudas muntlig och skriftlig information om behandlingens syfte, duration och biverkningar. Det är viktigt att den ansvariga sjuksköterskan efterfrågar symtom och patientens omvårdnadsbehov samt följer upp de insatta omvårdnadsåtgärderna. Det är även viktigt att sjuksköterskan aktivt frågar patienten angående psykosociala behov så att psykosocialt stöd kan integreras i vården [577].

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 samt stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Se även avsnitt [2.4 Lagstöd](#).

Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för patient och närstående genom hela vårdkedjan. I uppdraget ingår att vara särskilt tillgänglig, att informera om kommande steg i vård och behandlingen, att ge stöd vid normala krisreaktioner och att förmedla kontakter med andra

yrkesgrupper. Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att i god tid ta kontakt med annan vårdgivare, exempelvis primärvård eller palliativ enhet.

Kontaktsjuksköterskan bör även vid behov förmedla kontakt med hälso- och sjukvårdskurator, fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist eller annan specialistkompetens. Det finns ett samband mellan sämre nutritionsstatus och sämre hälsorelaterad livskvalitet vid kastrationsresistent prostatacancer [578]. Patienter med cancer har ofta ett förhöjt proteinbehov, vilket kan medföra förlust av muskelmassa trots viktstabilitet. I samband med in och utskrivning på vårdavdelning och mottagning bör patientens nutritionsstatus bedömas. Låg muskelmassa är förknippad med sämre tolerans av cytostatikabehandling, längre sjukhusvistelser men även sämre överlevnad bland patienter med cancer [586, 587]. Det är viktigt att sjuksköterskan riskbedömer patienten gällande ofrivillig vikt förlust, ätsvårigheter eller undervikt. En eller flera riskfaktorer riskerar undernäring, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på [RCC:s webbplats](#).

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

15.2 Min vårdplan

En individuell vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör läggas upp i samråd med och vara anpassad för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna för ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Vårdplanen finns tillgänglig på den nationella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177. Läs mer på [RCC:s webbplats](#). I Min vårdplan finns generella texter för patienter med cancer samt diagnosspecifika texter. Vid prostatacancerdiagnos bör kontaktsjuksköterskan tillfråga patienten om Min Vårdplan. Vid jakande svar, lägger kontaktsjuksköterskan in individanpassade moduler med information till patienten. Dessa moduler bör revideras av kontaktsjuksköterskan vid ändringar i patientens behandling och rehabilitering. Min vårdplan är del av patientens stöd från diagnos, behandling och genom rehabilitering och kan flyttas mellan olika vårdenheter. I Min vårdplan kan patienten även skicka meddelanden till sin vårdkontakt. Det är inte vetenskapligt klarlagt vilka effekter Min vårdplan innebär, men liknande ehälsotjänster har visat störst användning i samband



med diagnos, behandling och tidig rehabiliteringsfas samt behov av att anpassa ehälsotjänstens innehåll efter patientens rehabiliteringsprocess [\[588\]](#).

Lokalt initiativ för sexuell rehabilitering efter prostatacancer finns som ett komplement till Min vårdplan prostatacancer via Stöd- och Behandling, se avsnitt [15.5.1.1 eHälsoverktyg för sexuell rehabilitering via 1177](#).

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 Cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering definieras som insatser, utifrån en persons behov och förutsättningar, som syftar till att förebygga funktionsnedsättningar samt till att personen ska bibehålla eller återfå bästa möjliga funktionsförmåga, aktivitetsförmåga och livskvalitet samt ett aktivt deltagande i samhällslivet trots konsekvenser av cancer och cancerbehandling.

Ett hälsofrämjande och personcentrerat förhållningssätt är basen inom cancerrehabilitering. I cancervården är rehabilitering nära integrerad med preventiva insatser, medicinska insatser och omvårdnadsinsatser. Detta kräver ett strukturerat arbetssätt i cancervården vad gäller planering av insatser inklusive uppföljning, ansvarsfördelning, överlämning mellan enheter och samverkan vid behov. Bemötande, information, råd och inventering av behov, planering av eventuella riktade och tidsbegränsade rehabiliteringsinsatser och uppföljning är grunden i vårdens insatser. Insatserna kan vara av fysisk, psykologisk, social och existentiell art. Personens och eventuellt närståendes delaktighet är central för att personen ska stöttas att bemästra situationen och uppleva livskvalitet.

Levnadsvanor och egenvård är viktiga delar som personen själv ansvarar för, vid behov med stöd av vården. Cancerrehabilitering kan vara aktuellt före, under och efter cancerbehandling.

Prehabilitering innebär en sammanhängande vårdprocess mellan diagnos och behandlingsstart som omfattar fysiska och psykologiska bedömningar för att fastställa funktionellt utgångsstatus, identifiera funktionsnedsättningar, erbjuda målinriktade åtgärder och rekommendera egenvård eller förändrade levnadsvanor för att förbättra patientens hälsa samt minska förekomst och svårighetsgrad av komplikationer.

För rekommendationer om icke diagnosspecifik rehabilitering, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) och [Nationellt vårdprogram för bäckenrehabilitering](#).

Via Regionala cancercentrums hemsida kan man nå informativa filmer om [Behandlingar för urinvägs- och bäckenbottenbesvär](#).

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering bör erbjudas under hela processen, från misstanke om cancersjukdom till utredning och behandling samt efter avslutad behandling. Den bör vara en del av patientens skriftliga eller elektroniska Min vårdplan. Rehabiliteringsbehovet bör bedömas återkommande 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](#)). Flera av frågorna i ”Hälsoskattning för cancerrehabilitering” ingår i ePROM-enkäten vid kurativt syftande behandling i IPÖ och kan med fördel användas inför, och under, uppföljning av sådan behandling.

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 en uroterapeut, arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, hälso- och sjukvårdskurator, psykolog eller sexolog. Även andra professioner, såsom sjuksköterska, läkare och tandläkare, kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering. Läs mer om grundläggande och specialiserad rehabilitering i [Nationellt vårdprogram för 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. Det kan i sin tur påverka livskvaliteten och relationen till en eventuell partner [\[589-592\]](#). 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 hälsan [\[593\]](#). Partnern har stor betydelse och bör därför involveras tidigt i rehabiliteringen [\[594\]](#). Inför behandling bör därför patienten och dennes eventuella partner få muntlig och skriftlig information om de olika behandlingarnas påverkan på sexuell välbefinnande och sexuell funktion, och om hur den sexuella rehabiliteringen kan planeras och genomföras (se Min vårdplan).

För mer övergripande information, se rekommendationer från en internationell expertgrupp: Guidelines for Sexual Health Care for Prostate Cancer Patients: Recommendations of an International Panel [\[595\]](#).

Svensk Förening för Sexologi definierar sexuell rehabilitering så här: ”Sexuell rehabilitering innebär samordnade åtgärder för att främja att den enskilde återvinner bästa möjliga sexuella funktion och sexuell välbefinnande, vid nedsättning/förlust av sexuell funktion eller sexuell välbefinnande efter skada/sjukdom. Sexuell rehabilitering är multidisciplinär och ska utgå från den enskildes behov genom tydliga målinriktade insatser. Den enskildes inflytande vid planering, genomförande och uppföljning ska beaktas och säkras” [\[596\]](#).

Vården bör vara öppen för en bred variation mellan olika individer när det gäller sexuell läggning och identitet och dess betydelse för patientens

livssituation då olika patientgrupper har erfarenheter och behov som skiljer sig åt, t.ex. yngre kontra äldre, ensamstående kontra par, homo- och bisexuella kontra heterosexuella och transpersoner kontra cispersoner [597].

Sjukvårdspersonal bör även vara öppna för att variationen är stor mellan människors sexuella praktik och preferens, oavsett identitet.

15.5.1.1 eHälsoverktyg för sexuell rehabilitering via 1177

Det finns ett digitalt program för sexuell rehabilitering vid prostatacancer. Det vänder sig till par eller singlar som genomgått operation, strålbehandling eller hormonbehandling. I programmet finns fakta om sexuella förändringar och hur de kan hanteras. Råd och stöd varvas med övningar och reflektionsfrågor. Verktöget finns via e-tjänsten Stöd och behandling på 1177. Sedan hösten 2023 är RCC ansvarig nationell utgivare. Alla regioner har möjlighet att använda programmet kostnadsfritt.

Det kan användas av flera yrkeskategorier, till exempel: kontaktsjuksköterska, uroterapeut, sjuksköterska inom urologisk eller onkologisk omvårdnad, sexualrådgivare, sexolog och hälso- och sjukvårdskurator.

På RCC:s hemsida finns information om hur man kan få tillgång till programmet i sin region samt metodstöd för behandlare: [Sexuell rehabilitering via 1177](#).

15.5.1.2 Bristande kunskap om sexuell rehabilitering för transpersoner

Kunskapen om äldre homo-, bi och transpersoners sexuella hälsa är överlag bristfällig, och i synnerhet om äldre transpersoner. Viss forskning om transpersoner med prostatacancer har tillkommit under de senaste åren men betydligt mer kunskap behövs för att kunna belysa området inom prostatacancervården och öka förståelsen för transpersoners specifika behov vid sexuell rehabilitering. Sexualiteten hos transpersoner kan betyda olika saker då den utvecklas och förändras under tidens gång, exempelvis beroende på var i transitionen personen befinner sig [598].

Att trivas och vara bekväm med sin kropp är generellt sett en viktig faktor för att kunna känna sexuell njutning. För en person med könsdysfori kan könsbekräftande kirurgi medföra en känsla av att vara mer tillfreds med sin kropp, samtidigt som underlivskirurgi kan medföra svårigheter att känna genital njutning. Det kan röra sig om fysiska begränsningar i det nya könsorganet och transkvinnor kan känna bristande lubrikation och genital smärta [599]. En del använder sig av så kallad stavträning för att hindra



sammanväxning av det nya plastikkiurgiskt tillverkade könsorganet (neovagina) [600].

För en person med könsdysfori kan det vara bra att bredda den sexuella praktiken om hur en orgasm kan uppnås eftersom genitalierna ofta är en stor del av könsdysforin i ett sexuellt sammanhang. Stimulering av andra erogena zoner än zoner vid könsorganet kan vara ett sätt [599].

Könsbekräftande hormonbehandling kan innebära minskad lust för transkvinnor [598].

För information om könsdysfori, se Socialstyrelsens publikation [Ett bra bemötande – Till dig som möter transpersoner eller personer med funderingar kring sin könsidentitet i ditt arbete](#).

15.5.2 Sexologisk kompetens inom prostatacancersjukvård

Enheter som behandlar personer med prostatacancer bör antingen själva ha vårdpersonal med sexologisk utbildning eller kunna hänvisa till sådan. Samverkan kan ske med sexualrådgivare eller sexologer 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 [601].

15.5.3 Sexuell lust

Sexuell lust är ett komplext samspel mellan fysiska (t.ex. hormoner) och psykosociala (t.ex. stress och oro) faktorer. Lusten påverkas inte direkt av att prostatakörteln opereras bort eller bestrålas, men behandlingen kan påverka lusten indirekt, t.ex. genom besvärande urinläckage, trötthet och erektil dysfunktion. Kastrationsbehandling ger däremot vanligen en kraftig minskning av den sexuella lusten (se avsnitt [15.5.7 Kastrationsbehandling och sexualitet](#)).

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 [602].

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 [591, 592, 603]. Orgasmen kan även vara smärtsam (dysorgasmi) under en övergående period [604]. Omkring en fjärdedel får ett mindre urinläckage i samband med sex. Läckage kan förekomma vid upphetsning [605], penetration eller orgasm (klimakturi) [602]. En del män och deras partner upplever detta som besvärande [606]. Klimakturi brukar försvinna eller minska och orgasmupplevelsen förbättras under det första året. Läckaget brukar vara mindre än 5 ml [607]. 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 [608, 609].

Även efter strålbehandling kan orgasmen förändras, inklusive dysorgasmi. Mängden ejakulat minskar ofta och blodtillblandning i ejakulatet förekommer [610]. Klimakturi är ovanligt [611]. Strålbehandling kan leda till ischemi och fibros av anus och rektum, vilket kan orsaka smärta och irritation vid anal penetration (anodysparauni) [612].

15.5.5 Penisförändring

Efter operation upplever många patienter en penisförkortning. Denna upplevelse förknippas ofta med minskad självkänsla [613]. 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 [614]. Penis förkortas sällan hos patienter som fortsätter att ha en god erektion direkt efter operationen [613]. Det finns måttlig evidens för att regelbundet bruk av vakuumpump kan motverka penisförkortningen [615].

15.5.6 Erektile dysfunktion

Patienten bör redan före cancerbehandlingen få information om hur erektionsförmågan kan påverkas. 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/eller erektion med stöd av erektionsstimulerande läkemedel.

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, allt från några månader upptill 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 [590]. Om erektionsförmågan före strålbehandlingen var god och mannen har normal testosteronnivå, brukar PDE5-hämmare fungera bra [616-618].

PDE5-hämmare kan tas vid behov eller (enbart tadalafil) som daglig dos. Daglig dos 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 på sikt [591, 592].

PDE5-hämmare ingår inte i läkemedelsförmånen. Vid förskrivning bör hänsyn tas till de stora kostnadsskillnaderna. Både sildenafil, vardenafil och tadalafil finns som generika. Eftersom PDE5-hämmare inte ingår i läkemedelsförmånen byter inte apoteken 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 och man provar sig på så vis fram till lägsta verksamma dos. Detta förfarande 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 intag av erektionsstimulerande läkemedel, 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 och/eller vakuumpump, se nedan.

Om den spontana erektionsförmågan är minimal eller saknas, och om tablettbehandling inte ger tillräcklig effekt, bör patienten erbjudas *intrakavernösa injektioner*) eller *intrauretral behandling*. Det är viktigt att patienten undervisas i rätt administreringsteknik. Vid behandling med intrakavernös injektion bör

patienten få träna injektionsteknik på mottagningen. För ytterligare detaljer om läkemedelshanteringen kan man informera om webbplatsen www.medicininstruktioner.se. Patienten och hans eventuella partner bör se de första injektionerna som ett sätt att träna och inte förvänta sig tillfredsställande penetrerande samlag initialt. För mer detaljerad information om erektionsbehandling, se [Min vårdplan prostatacancer](#).

För män som genomgått nervsparande kirurgi kan bäckenbottenträning vara gynnsamt för återhämtningen av erektionsförmågan, särskilt om de har urinläckage [619]. [Patientinformation om bäckenbottenträning](#) finns på RCC:s webbplats.

Förutom farmakologisk behandling kan *vakuumpump* användas för att få erektion [583, 584, 620]. Pump kan även användas i kombination med erektionsstimulerande läkemedel. 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 [615]. Ett externt stöd för en mjuk eller delvis mjuk penis (Elator) kan användas vid penetration och onani, eventuellt tillsammans med farmakologisk behandling [621, 622]. Sjukvården tillhandahåller inga sexhjälpmedel, 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 med erektionsimplantat. För närvarande görs detta ingrepp endast vid ett fåtal kliniker i Sverige, t.ex. Universitetssjukhuset Örebro och Karolinska Universitetssjukhuset.

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 [617, 623]. De män som får påverkan på den sexuella lusten kan behöva information om och stöd i hur man kan hantera förändringen och hur den kan påverka eventuella relationer, samt hur man kan hantera det. Omkring en femtedel av männen har en viss bevarad lust och fortsatt sexuell aktivitet [624]. 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 testiklarnas testosteronproduktion återhämtar sig så att lust och erektionsförmåga kan återkomma [625]. För män som får tillfällig hormonbehandling i samband med strålbehandling mot prostatatumören brukar testosteronproduktionen börja återhämta sig 5–10 månader efter den sista injektionen. Om hormonbehandlingen ges med tabletter Orgovyx återhämtar sig testosteronproduktionen redan efter några dagar. Hormonbehandling med enbart tablett bicalutamid hämmar inte testosteronproduktionen. Hos män med kvarvarande nedsättning av den sexuella lusten mer än 6 månader efter den avsedda tiden för hormonbehandling med injektioner kan plasmatestosteron kontrolleras. Om testosteron då fortfarande är lågt kan substitution med testosteron övervägas, se avsnitt [15.6 Substitution med testosteron i samband med utredning eller behandling för prostatacancer](#).

När halten av testosteron minskar kraftigt kan det även ge andra kroppsliga förändringar såsom minskad behåring på könsorganet och minskad storlek på penis och testiklar. De flesta går upp i vikt och får mer underhudsfett som lägger sig på höfter och på bröst. För en del har dessa kroppsliga förändringar ingen betydelse medan andra kan uppleva den egna kroppen som mindre maskulin [626]. Testosteron har även betydelse för den mentala hälsan och låga nivåer kan ge humörsvängningar, trötthet, nedstämdhet och minskad initiativförmåga. Detta kan i sin tur påverka relation och intimitet negativt. För de män som upplever mycket svåra biverkningar av behandling med GnRH-agonist/antagonist kan i vissa fall intermittent behandling erbjudas. Se avsnitt [12.6.5 Intermittent behandling med GnRH-agonist](#).

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 provrörsbefruktning 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

och s-LH. P-testosteron bör tas som fastevärde på morgonen. Diagnosen hypogonadism bör konfirmeras med ett ytterligare prov taget på samma sätt [627]. 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) [627-630]. Testosteronsubstitution innebär en *normalisering* av mannens testosteronnivåer, inte till högre nivåer än hos normogonadala män.

Symtomgivande hypogonadism hos män med misstänkt eller diagnostiserad prostatacancer bör behandlas enligt följande principer (⊕–⊕⊕):

- Vid start av testosteronsubstitution hos män med prostatacancer bör PSA kontrolleras oftare än normalt, så att en eventuell effekt på canceren kan upptäckas och åtgärdas.
- Vid pågående testosteronsubstitution bör p-testosteron kontrolleras oftare 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. Männen kan stå kvar på substitution under utredningen som bör ske på samma sätt som för män med normalt testosteron.
- Män med testosteronsubstitution som diagnostiseras med prostatacancer kan fortsätta med substitutionen under behandling, om inte kastrationsbehandling är indicerad.
- Om hypogonadism diagnostiseras i väntan på fördröjd kurativ behandling kan man efter diskussion med patienten överväga att påbörja substitution och därefter ofta kontrollera PSA. Substitution kan insättas före eller 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 omvärderas kontinuerligt.



15.7 Urinläckage efter radikal prostatektomi

De allra flesta patienter har ansträngningsläckage direkt 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 [275, 631]. Andra faktorer av betydelse är samsjuklighet, övervikt, prostatans storlek och blåsfunktionen före kirurgi [632, 633].

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 [634]. 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, då studier visar att bäckenbottenträning under handledning minskar det postoperativa urinläckaget [635]. Det finns flera ehälsostöd fritt tillgängliga för patienter med prostatacancer. Vid rekommendation från vården om fritt tillgängliga applikationer, är det viktigt att ta i beaktande att de behandlingsapplikationer som rekommenderas är CE-märkta, då de klassas som medicintekniska produkter. Ett ehälsostöd med vetenskaplig evidens är appen TÄT. I TÄT-m kan patienten läsa fördjupad information, få stöd i att komma ihåg sin bäckenbottenträning, utvecklas genom olika träningsnivåer och registrera genomförda övningar [636].

Om läckaget inte förbättras under de kommande månaderna efter operationen, trots bäckenbottenträning, kan elektrisk stimulering av bäckenbotten 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 [637]. 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 träningsinkontinens bör få prova antikolinergika [638, 639]. Detta problem är vanligare hos dem som hade ett betydande avflödeshinder 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 [640]. Långt ifrån alla har ett gynnsamt förhållande mellan effekt och biverkning av duloxetin. Uppföljning för utvärdering av effekt och biverkningar 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 under den senaste månaden [641]. 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 symtom- och livskvalitetsformulär för urininkontinens (ICIQ-UI-SF)
- genomföra urinflödesmätning och mätning av residualurin
- genomgå uretrocystoskopi 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 [642].

15.8 Biverkningar från urinvägar och tarmar efter strålbehandling

Slemhinnorna i urinblåsa, urinrör och ändtarm är relativt strålkänsliga. Som en akut reaktion på strålbehandling uppstår ofta en övergående inflammatorisk process som ger täta trängningar, minskad fyllnadskapacitet och lokal irritation. Under många år efteråt kan strålbehandlingen ge fibros, kronisk inflammation (strålcystit, stråluretrit och/eller strålproktit) och ischemi med utveckling av patologiska ytliga kärl (telangiectasier) 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. Telangiectasier kan ge mikro- och makroskopisk hematuri och 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 i 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. En del utvecklar även tömningssvårigheter och bör då få konsultera urolog för diskussion om eventuell avflödesbefrämjande åtgärd.

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” (⊕⊕⊕)[643]. Antikolinergika kan provas i samma doser som vid överaktiv blåsa (⊕⊕), och adekvata inkontinenshjälpmedel provas ut och förskrivs. För patienter med uttalade strålinducerade urinvägsbesvär (strålcystit) kan lokala instillationer med olika medel, t.ex. s.k. GAG-lösning (glukosaminoglukan), testas (⊕) och hyperbar

syrgasbehandling kan övervägas (⊕⊕⊕) [644-646]. Injektioner av botulinumtoxin i urinblåsan vid strålcystit är otillräckligt utvärderat och kan innebära behov av ren intermittent kateterisering, vilket kan vara olämpligt vid strålcystit. 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 (⊕⊕) [645-648].

15.8.1.3 Hyperbar syrgasbehandling (HBO)

Tryckkammare för behandling med hyperbar syrgas (HBO) finns 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 [644-646]. För dessa indikationer ges oftast 30–40 behandlingar under vardagar. Se [bilaga 8 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. En genomgång från 2018 visade att kostråden som gavs för att förebygga tarmbesvär varierade stort mellan olika kliniker i Sverige [649]. Evidensläget är fortfarande oklart, men nya studier pekar på bättre tarmhälsa på sikt med högfiberkost, och man bör inte avråda patienter från att äta fibrer [650].

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

Lös avföring och trängningar till avföring är inte helt ovanligt i 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 (⊕⊕⊕) [651].



Här nedan ges en kortfattad beskrivning av vilka åtgärder som kan lindra symtomen ($\oplus$). För en mer ingående beskrivning hänvisas till [Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#).

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 strålbehandling mot bäckenområdet.

Mot lös avföring, läckage och trängningar kan läkemedel mot diarré provas: loperamid 2 mg vid behov, 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 eller Vi-Siblin. 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 omfattar en längre period (minst 4–6 veckor). Vid kvarstående besvär kan medlen användas tills vidare. 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.

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. Det 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. Rektal blödning bör alltid utredas.

Rektoskopi, sigmoideoskopi eller eventuellt koloskopi 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 [652], metronidazol (tablett), hyperbar

syrgasbehandling (HBO) (⊕⊕) [647], laserbehandling eller etsning med formalin (⊕) [653]. Se [bilaga 8 Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall](#). Tidigare har det varit vanligt att använda steroidklysma, men evidensen för detta är svag och behandlingen bör därför inte vara förstahandsval.

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 [654, 655] och hos omkring 1 % efter robotassisterad kirurgi med fortlöpande suturteknik [655, 656]. Risken ökar med fetma, diabetes, rökning, tidigare TURP, stor peroperativ blödning, låg kirurgisk volym och adjuvant strålbehandling [654].

Uretrastrikturer förekommer hos 1–2 % av patienterna efter extern strålbehandling och hos upp till 5 % efter kombinerad brakyterapi och extern strålbehandling [657]. Strikturerna uppträder ofta några få år efter avslutad behandling, men kan uppkomma även långt senare. Eftersom behandling av uretrastraktur 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 [654]. 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 [654]. Om strikturen är belägen nära sfinktern bör behandling



i första hand vara dilatationer, eftersom incision innebär en hög risk för inkontinens och fistelbildning.

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 [658].

Fistelbildning från en strålbehandlad prostata ger svår smärta i bäckenet. Upprepade urinvägsinfektioner är vanligt. Symfysen är ofta engagerad (symfysit), vilket ger osteomyelit eller osteonekros [659, 660]. 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 bäcken utföras. Tillståndet kräver samarbete mellan urolog, infektionsläkare, ortoped och ibland även plastikkirurg [661]. Vid samtidig fistulering mot ändtarmen behöver tarmkirurg involveras [662]. 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 [663].

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 genitala. 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. Se vidare avsnitt 8.5.2 i [NVP cancerrehabilitering](#).

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 som är inriktad på att behandla lymfödem.

För information om behandling, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#) och [vårdprogram för lymfödem](#).

15.12 Biverkningar av antihormonell långtidsbehandling

För referenser till detta avsnitt hänvisas till följande översiktsartikel:[\[664\]](#).

De allra flesta upplever plötsliga *värmevallningar och svettningar*. Dessa kan behandlas med motion, akupunktur, hydroxy-progesteron 2 x 150 mg 1 gång/månad, antiöstrogen (toremifen 60 mg x 1), antiandrogen (cypoteron 50 mg 1–2 x 1–2) intramuskulärt eller östrogen som depotplåster (25 µg/dag). Dessa mediciner kan medföra risker för andra biverkningar, och en diskussion med patienten om risk kontra nytta bör därför alltid föregå insättning.

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 biverkningar motverkas av regelbunden motion.

Förra året publicerades de första riktlinjerna för kardionkologi av European Society of Cardiology [\[502\]](#). I dessa fastslås att risken för *kardiovaskulär sjukdom, stroke och diabetes mellitus typ 2* ökar vid antihormonell långtidsbehandling. En strukturerad bedömning av patientens totala kardiovaskulära risk, med en kartläggning av alla kardiovaskulära riskfaktorer, är därför ofta motiverad vid denna behandling (se även avsnitt [12.4 Kardiovaskulär riskbedömning vid antihormonell långtidsbehandling](#)). Denna bedömning kan med fördel ske i primärvården som då även kan stödja personer att förändra eventuella



ohälsosamma levnadsvanor i form av riskbruk av alkohol, tobaksbruk, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Bedömningen behöver även omfatta ett ställningstagande till eventuell läkemedelsbehandling av riskfaktorer i form av blodtryckssänkande läkemedel, statiner m.m.

I remiss till primärvården behöver uppgifter om medicinering, planerad uppföljning från cancervården och behandlingstid tydligt framgå samt att man önskar en kardiovaskulär riskbedömning med tanke på given cancerbehandling. Vid ökad kardiovaskulär risk, där behandling av riskfaktorer i primärvården inte bedöms ge adekvat riskminskning, bör kontakt tas med behandlande urolog/uroonkolog för en gemensam diskussion med patienten om behandlingsindikationer och risk kontra nytta.

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

Osteoporos. Se avsnitt, [15.14 Förebyggande av skelettkomplikationer](#).

15.13 Biverkningar vid behandling med ARPi, cytostatika och PARP-hämmare

I detta skede finns ett flertal behandlingar att ge och dessa kan även ges i flera på varandra följande linjer. Vid dessa behandlingar kan cancerrelaterad fatigue förekomma [665]. Fysisk aktivitet är då den bäst underbyggda insatsen och vid bedömning av fatigue är användning av instrument värdefullt, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

Dessa patienter har alla en kastrationsbehandling i grunden. För biverkningar av den behandlingen, se avsnitt [15.12 Biverkningar av antihormonell långtidsbehandling](#). Beroende på om ARPi, cytostatikabehandling, eller PARP-hämmare ges så finns vissa gemensamma biverkningar men även specifika biverkningar för respektive läkemedel, se [Nationell regimbibliotek för cancerläkemedel](#). Sjuksköterskan måste vara medveten om dessa för att kunna stötta patienten.

Vid ARPi är det relativt vanligt med hypertoni, vilket bör följas. Hjärttoxicitet kan förekomma vid dessa behandlingar och även fatigue förekommer i olika grad. Smärta i muskler och leder kan upplevas av patienter. Det är viktigt att sjuksköterskan är uppmärksam på dessa biverkningar och även på nytillkomna symtom på hjärtbesvär. Vid Abiraterone kan tarmbesvär förekomma samt

påverkan på lever. Det är även viktigt att observera tecken på vätskeretention och rubbningar i saltbalansen. Enzalutamid kan ge huvudvärk och det är även viktigt att uppmärksamma tecken på ångest. Vid ångest kontakta läkare för vidare utredning. Vid Darolutamid förekommer klåda och utslag. Apalutamid kan ge hudbiverkningar och vid start av behandling bör förebyggande hudvårskit lämnas till patienten [666].

Vid cytostatikabehandling är håravfall, illamående och fatigue vanliga i olika grad. Kylmössebehandling kan erbjudas patienten för att minska risken för håravfall [667]. Vid illamående finns stöddokument för [Antiemetika vuxen](#). Bedömning och följsamhet till antiemetikariktlinjer är viktigt. Patienter beskriver att illamående, även om det inte upplevs hela tiden kan vara besvärande [668]. Docetaxel och cabazitaxel kan ge sköra naglar och kan leda till att naglarna lossnar. Kylhandskar kan minska nagelpåverkan. Symtom på perifer neuropati bör efterfrågas vid varje behandling och dokumenteras, se vidare Stöddokument för perifer neuropati, se [Stöddokument cytostatikaorsakad perifer neuropati](#)

Idag finns två godkända PARP-hämmare vid BRCA 1/2 mutation: Olaparib och Talazoparib. Fatigue, illamående och huvudvärk förekommer vid båda preparaten. Påverkan på blodbildningen med blodbrist, samt dyspne utan bakomliggande orsak, kan förekomma.

15.14 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 vid (⊕⊕):

- kastrationsbehandling i kombination med abirateron med prednisolon, apalutamid, darolutamid, enzalutamid, 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 intravenöst var 12:e vecka) eller denosumab (XGEVA 120 mg subkutant var 4:e vecka) bör övervägas för patienter med mCRPC och mer än ett halvårs förväntad kvarvarande livstid (⊕⊕⊕⊕). Indikationen är starkare vid osteolytiska metastaser, vid mycket utbredd skelettmastasering 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 (⊕⊕⊕).

15.14.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer

Kastrationsbehandling (GnRH-agonister, GnRH-antagonister eller orkidektomi) minskar successivt bentätheten och ökar därmed risken för frakturer [669]. Om kastrationsbehandlingen kombineras med ARPi

(abirateron plus prednisolon, apalutamid, darolutamid, enzalutamid eller docetaxel plus prednisolon) ökar risken för frakturer ännu mer och osteoporos utvecklas snabbt [464, 670, 671]. Vid insättande ARPi bör därför alltid osteoporosprofylax startas, utan föregående bentäthetsmätning. Behandlingen bör sedan fortsätta så länge ARPi-behandlingen fortgår.

Utöver ovan nämnda risker kan patienten ha med sig ytterligare riskfaktorer (se tabell 6). Dessa bör nogta tas i beaktande vid insättande av kastrationsbehandling.

Behandling med enbart bicalutamid eller med parenteralt östrogen ger ingen ökad risk för osteoporos [672].

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 [673].

Tabell 6. Riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer utöver dem som nämns i rekommendationerna

Lågenergifraktur hos förälder eller syskon
Rökning, hög alkoholkonsumtion
Immobilisering
Lågt BMI (< 20 kg/m ²), viktnedgång
Fallbenägenhet, t.ex. vid missbruk eller neurologisk sjukdom

15.14.2 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 minskar risken för skelettkomplikationer hos män med kastrationsresistent skelettmetastaserad prostatacancer med 11 procentenheter, enligt en randomiserad studie med metodologiska svagheter [674]. I Fass anges dosering 4 mg intravenöst var 4:e vecka, men var 12:e vecka är lika effektivt [675]. Högdosbehandling med denosumab (XGEVA, 120 mg subkutant var 4:e vecka) är mer effektivt än zoledronsyra [676], 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 [673]. Inför behandlingen bör därför tandstatus värderas (helst av sjukhustandvården) och eventuell tandsanering bör genomföras innan behandlingen påbörjas.

15.15 Fysisk aktivitet

Rekommendationer

- Män med prostatacancer, speciellt under pågående hormonbehandling, ska rekommenderas aerob fysisk aktivitet (konditionsträning) och muskelstärkande fysisk aktivitet för att
 - minska fatigue, förbättra funktionsförmåga och öka sin hälsorelaterade livskvalitet (⊕⊕⊕⊕)
 - öka kondition och muskelstyrka (⊕⊕⊕)
 - minska risken för återfall och förbättra överlevnaden (⊕⊕)
- Aktivitetens intensitet, typ och varaktighet och frekvens samt eventuell träningslokal bör anpassas efter patientens dagsform, infektionskänslighet, risk för fraktur, samsjuklighet och preferenser.
- Män med prostatacancer som genomgått radikal prostatektomi eller som erhåller hormonbehandling bör bedömas av en fysioterapeut och få råd om anpassad träning och fysisk aktivitet. Läkare bedömer om eventuella rörelserestriktioner ska föreligga.
- Aktuella studier: ADT-Train – en randomiserad studie som undersöker effekten av ett nyutvecklat träningskoncept för att motverka biverkningar av hormonbehandling hos män med prostatacancer. Kontaktperson: Docent Niklas Psilander (niklas.psilander@gih.se).
- Fortbildning: Två kurser om fysisk och träning erbjuds i Sverige:
 - [Fysisk träning inom cancerrehabilitering](#)
 - [Träning och cancer](#)

Fysiskt aktiva män med prostatacancer lever längre än de med låg fysisk aktivitet [677]. 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. Här kan även balansträning hos fysioterapeut vara av vikt.

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 aktivering [678].

Fysisk aktivitet är särskilt viktigt för män med kastrationsbehandling. Fysisk träning minskar risken för biverkningar av kastrationsbehandling såsom viktökning, osteoporos, fatigue (uttalad trötthet) och hjärt- och kärlsjukdomar [679-681]. Allt fler sjukhus har särskilda träningsgrupper för män med kastrationsbehandling. Gruppträning med andra som har samma cancerdiagnos kan ge ökad förståelse för sjukdomen, ökat psykiskt välmående och bättre socialt liv [682]. Träningen bör innehålla både konditionsträning och styrketräning i ett strukturerat, individanpassat program. Även män med skelettmetastaser kan delta [683], men först efter att behandlande läkare har värderat risken för fraktur.



KAPITEL 16

Egenvård

Vi har valt att utforma råden om egenvård som skriftlig patientinformation ([Min vårdplan prostatacancer](#)). Huvudpunkterna är rekommendationer om fysisk aktivitet, rökstopp, lågt alkoholintag och hälsosamma matvanor, 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. Ytterligare information och rekommendationer om vilket ansvar man som vårdgivare har och hur man kan tänka i patientmötet kan man få i [Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

Patienter med kastrationsbehandling bör få råd om konditions- och styrketräning, men även andra patientgrupper bör få råd om detta [679].

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 [18, 19]. Män med konservativt behandlad lågrisk eller mellanrisk prostatacancer löper större risk att dö av rökingsrelaterade sjukdomar än av sin prostatacancer [21].

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 rådås att ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (slutarokalinjen.org).

Patienter bör vara uppmärksamma på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Hög alkoholkonsumtion kan öka risken för komplikationer och biverkningar [684-686]. Hälso- och sjukvården har ett ansvar att uppmärksamma ett riskbruk av alkohol och, om personen bedöms ha ett riskbruk, även erbjuda personen stöd och uppföljning. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan också vända sig till den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (alkohollinjen.se).

Patienterna bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [[687](#), [688](#)].

Det vetenskapliga underlaget är svagt för att förändringar i kosten ska kunna påverka förloppet av prostatacancer [[14](#), [689](#)]. Ohälsosamma matvanor har dock stor påverkan på risken för att utveckla övervikt och obesitas, och är även den största riskfaktorn för hjärt- och kärlsjukdom.

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 och behandling](#).



KAPITEL 17

Uppföljning

Rekommendationer

- Uppföljning av män som på eget initiativ PSA-testas och ligger under åtgärdsgränsen genomförs enligt intervallen i avsnitt [6.3 Individbaserad prostatacancertestning](#).
- Uppföljning av män med ärftlig riskgrupp genomförs enligt avsnitt [6.4.3 Uppföljning av män i ärftlig riskgrupp](#).
- Uppföljning av män som har utretts enligt SVF utan fynd av cancer genomförs i primärvården, efter remiss, med 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 µg/l under en 2-årsperiod.
- Uppföljning under aktiv monitorering utförs enligt avsnitt [10.2.1](#), se även [bilaga 6 Uppföljning av män med prostatacancer](#).
- Uppföljningens innehåll och intervall för patienter med prostatacancer sammanfattas i [bilaga 6 Uppföljning av män med prostatacancer](#).
- Vid överrapportering av patienter med prostatacancer till läkare inom 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, och 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:

- tidigt upptäcka progress och återfall
- 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.

Patienterna bör också få information om vikten av hälsosamma levnadsvanor efter genomgången cancersjukdom. Hälsosamma levnadsvanor minskar risken för sekundär cancer, andra sjukdomar som obesitas, hjärt-kärlsjukdom och diabetes typ 2. Det finns även evidens för ökad risk för recidiv av prostatacancer vid t.ex. rökning. Föreligger ökad risk för hjärt-kärlsjukdom bör patienten informeras om detta och få råd om vikten av hälsosamma levnadsvanor. Dessa patienter bör erbjudas stöd och uppföljning av levnadsvanor enligt lokala rutiner.

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
- kontaktväg om patienten har frågor och nya behov
- nästa avstämning.



Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- sexuell rehabilitering
- urin- och analinkontinens
- svettningar
- krisreaktioner, ångest, oro och 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:

- nytillkomna urineringsbesvär
- nytillkomna tarmbesvär
- nytillkomna smärtor i skelett eller bäcken
- spänningskänsla, tyngdkänsla eller svullnad i pungen eller benen
- viktnedgång.

17.4 Specifika rekommendationer om uppföljning

Se även [bilaga 6 Uppföljning av män med prostatacancer](#).

17.4.1 Patienter som har fått kurativt syftande behandling

- *Bedömare:* Sjuksköterska eller läkare vid urologisk eller onkologisk enhet.
- *Intervall:* Se [Uppföljning av män med prostatacancer](#), bilaga 6.
- *Avslutande av uppföljningen:* **Biokemiskt återfall förekommer upp till 20 år efter såväl radikal prostatektomi som strålbehandling [690, 691].**
Eftersom många sena (> 2–3 år) biokemiska återfall ofta har mycket god prognos, med lång symtomfri period utan behandling [691–693], 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 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 görs endast vid symtom. Notera att symtomgivande återfall efter strålbehandling förekommer även hos män med PSA < 2 µg/l.
 - 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 sjuksköterska vid urologisk enhet, eller läkare i primärvård.
- *Intervall:* Halvårsvis för blodprov, årsvis för kontakt.
- *Innehåll:* Besök med palpation och specifik anamnes om urinering 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:* Sjuksköterska eller läkare vid urologisk enhet. Patienterna kan under särskilda omständigheter tas över av läkare inom 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 [15.14.1 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 µg/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 IPÖ PC.

17.4.4 Patienter med fjärrmetastaser

- *Bedömare:* Läkare eller 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 [15.14.1 Förebyggande av osteoporosrelaterade frakturer](#)).
- *Registrering:* Registrering bör ske i NPCR:s modul IPÖ PC.
- *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 IPÖ PC. Vid kastrationsresistent metastaserad sjukdom är PSA än mindre pålitligt. Cirka en fjärdedel av patienterna i PREVAIL-studien hade radiologisk progress under uppföljningen utan att PSA hade stigit. Det är därför viktigt att dessa patienter även följs radiologiskt med DT torax-buk och skelettskintigrafi med jämna mellanrum [694].

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 inklusive datum för senaste behandling
- identifierade rehabiliteringsbehov och pågående rehabilitering
- åtgärdsgränser vid PSA-progress
- förväntade sena symtom eller biverkningar av behandlingen och när dessa ska föranleda ny kontakt med urologisk eller onkologisk enhet
- åtgärder vid nya rehabiliteringsbehov.



17.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

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

17.7 Bakgrund och evidensläge

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

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

För att handlägga patienter med prostatacancer på bästa sätt krävs en sammanhängande vårdkedja, ett multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande och 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 [\[695\]](#). 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 bör vara förtrogna med MRT-bilder av prostata. För att kunna rikta biopsierna visuellt ("kognitivt") krävs kompetensen 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 \(MRT\)](#).

Bedömning av histopatologi för prostatapreparat: Det finns en betydande variation i hur svenska patologer bedömer Gleasonmönster (Gleasongradering av prostatacancer [\[194\]](#), EQUALIS analysomgång 2013-21). Vårdprogramgruppen har därför bitt uropatologernas KVA-ST-grupp att utarbeta krav som kan ställas på enheter och patologer som bedömer prostatapreparat.

Kontaktsjuksköterska: Enheter som behandlar eller följer upp män med prostatacancer ska kunna erbjuda samtliga patienter en kontaktsjuksköterska. 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 goda onkologiska och funktionella resultat ska kunna uppnås; både enhetens och operatörens operationsvolym påverkar resultaten [277-279]. För att kunna styra kirurgin till de enheter och kirurger som har goda resultat är uppföljning av kirurgers operationsresultat grundläggande och kan kompletteras av insamlade ePROM-enkäter. Idag uppvisar registrerade operationsresultat orimligt stor spridning mellan kirurger/kliniker.

Enheter som utför radikal prostatektomi bör:

- delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel [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.
- regelbundet utvärdera klinikens utfall över utförda kurativa behandlingar med mål att hitta både positiva ”utfall” för att sprida detta arbetssätt inom kliniken liksom vid negativa utfall säkerställa att detta inte upprepas. Detta arbetssätt underlättar införandet av en lärande arbetsmiljö och möjliggör sannolikt ett förbättrat kvalitetsutfall för patienterna.

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 kraven nedan.

Enheter som utför kurativt syftande strålbehandling bör:

- delta i multidisciplinära konferenser enligt kapitel [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 [695].
- se till att definitionen av målorgan och dosplan bedöms av en erfaren strålonkolog [695].

Kompletterande lokal behandling vid lokala återfall efter strålbehandling bör enbart utföras vid 1–2 enheter per behandlingsmodalitet. Resultaten bör registreras prospektivt, företrädesvis i NPCR/IPÖ, 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. Behandlingarna bör registreras i IPÖ. Enheten bör ha tillgång till uroonkologisk 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. Se avsnitt [2.6 Vårdprogrammets giltighet för personer med prostata som inte är män](#).



KAPITEL 19

Uppföljning av cancervården

19.1 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning. Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen. Om anmälan görs till kvalitetsregistret (NPCR) behövs ingen separat anmälan till cancerregistret.

Från och med 2024 behöver klinikerna inte längre göra en anmälan till cancerregistret för höggradig intraepitelial körtelcellsneoplasi (HGPIN). Canceranmälan för dessa typer av tillstånd görs endast från patologilaboratoriet. För ytterligare information se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se).

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

19.2 Nationella prostatacancerregistret (NPCR)

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.

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.

19.3 Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC)

Patientöversikt prostatacancer lanserades 2016. År 2020 byttes namn till Individuell patientöversikt prostatacancer (IPÖ PC). IPÖ PC presenterar sjukdomsförlopp och behandling grafiskt över en tidsaxel, för varje enskild patient, vilket ger stöd för mötet mellan patient och läkare. I patientöversikten registreras fortlöpande sjukdomshistoria, sjukdomsstatus, laboratoriedata, undersökningar, behandlingar, biverkningar, symtom och livskvalitet. IPÖ PC förenklar och effektiviserar vården av män med prostatacancer. Sedan september 2021 är IPÖ ett av RCC:s etablerade kunskapsstöd.

PROM-enkäter. Patienter som får en kurativt syftande behandling (radikal prostatektomi, primär strålbehandling och postoperativ strålbehandling) bör svara på en elektronisk enkät före och efter behandling för registrering och uppföljning av symtom och biverkningar (ePROM-kurativ). Enkätutskicken genereras i IPÖ och skickas till patienten via 1177 alternativt via följebrev med personlig kod. Ifylld enkät visualiseras i IPÖ och varje vårdgivare kan på så sätt, i dialog med patienten, enkelt utvärdera eventuella biverkningar och det allmänna hälsotillståndet med hjälp av enkätsvaren. Då enkätsvaren kan påverka val av kurativ behandling bör ePROM skickas till patienten inför primärt behandlingsbeslut (baslinjeenkät). Enkäten innehåller frågor utvecklade av NPCR och inkluderar även IPSS samt ett urval av frågor från Hälsoskattningsformuläret. Baslinjeenkäter och enkäter inför tidig uppföljning distribueras av behandlande klinik. NPCR administrerar centralt utskick av uppföljningsenkäter ett år efter behandling. Under 2024 har även centrala utskick av uppföljningsenkäter efter tre och fem år införts. Om klinikerna önskar enkätutskick vid ytterligare tidpunkter kan de själva administrera detta via IPÖ då enkäterna är upprepningsbara. Såväl IPSS som Hälsoskattning finns dessutom som separata formulär i IPÖ, tillgängliga för utskick via 1177. De patienter som har en avancerad prostatacancer bör svara på ePROM-avancerad inför återbesök, där patientens hälsotillstånd, symtom och biverkningar efterfrågas. Utskick och visualisering sker enligt samma princip som för ePROM-kurativ, se ovan. I IPÖ finns en PROM-manual med beskrivning av



PROM generellt och vilka rutiner som gäller specifikt för prostatacancer:

[Manual för PROM-enkäter i det kliniska arbetet – prostatacancer.](#)

I mars 2025 hade information om mer än 28 500 patienter registrerats i IPÖ PC. Uppgifterna i patientöversikten kopplas till NPCR för analyser och jämförelser på regional och nationell nivå. För mer information om IPÖ PC, se [Individuell patientöversikt prostatacancer - RCC \(cancercentrum.se\)](#).

En testversion av IPÖ PC hittas [här](#).

19.4 RATTEN

”RATTEN” är en på nätet allmänt tillgänglig rapport från NPCR som innehåller data om prostatacancervården från Sveriges alla vårdgivare.

Informationen uppdateras två gånger per år och finns tillgänglig på npcr.se tillsammans med ytterligare information om NPCR.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer och målnivåer. Sedan 2014 presenteras klinikens resultat som kvalitetsindikatorer i ”Koll på läget – urologi” och sedan 2015 även i ”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 av 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 pga. misstänkt prostatacancer inom 21 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/cancer med mycket hög risk: högst 68 dagar (radikal prostatektomi), 75 dagar (strålbehandling utan neoadjuvant hormonbehandling) eller 57 dagar (neoadjuvant hormonbehandling inför strålbehandling).



5. MRT före diagnostisk biopsi

Definition: Andel som genomgått MRT före diagnostisk biopsi bland män med PSA < 20 µg/l.

6. Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer/cancer med mycket hög risk

Definition: Andel män högst 80 år med högriskcancer/cancer med mycket hög risk utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.

7. Intra-/interfasciellt nervsparande resektion

Definition: Andel opererade män med låg- eller mellanrisktumör som genomgått nervsparande resektion (intra- eller interfasciell på ena eller båda sidor).

8. Negativa resektionsränder

Definition: Andel prostatektomipreparat med negativa resektionsränder vid pT2.

9. PROM efter RP, täckningsgrad 1-årsenkät

Definition: Andel av opererade män som har rapporterad PROM-enkät 1 år efter operation.

10. Ej allvarlig urininkontinens efter radikal prostatektomi

Definition: Andel män som ej har allvarlig urininkontinens 12 månader efter utförd radikal prostatektomi. "Ej allvarlig urininkontinens" avser de tre första svarsalternativen på frågan "Har du urinläckage?" (1. Aldrig. 2. Läcker ibland vid hosta, nysning, och/eller använder droppskydd vid speciell fysisk ansträngning, t.ex. sportaktivitet, trädgårdsarbete. 3. Bär droppskydd hela tiden (utom möjligtvis nattetid) men de är inte alltid våta. 4. Bär droppskydd hela tiden som måste bytas pga. att de är våta. 5. Läcker kontinuerligt och behöver blöjor som kontinuerligt byts.).

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.

2. Multidisciplinär konferens/mottagning vid högriskcancer

Definition: Andel män högst 80 år med högriskcancer/cancer med mycket hög risk utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Definitionen av multidisciplinär konferens i NPCR är att urolog och onkolog deltar.

3. Väntetid från beslut till start av strålbehandling (mellanrisk)

Definition: Andel män med mellanriskcancer där strålbehandling som primärbehandling startat inom 30 dagar från behandlingsbeslut hos onkolog.

4. Väntetid från beslut till start av strålbehandling (högriskcancer/cancer med mycket hög risk)

Definition: Andel män med högriskcancer eller cancer med mycket hög risk där strålbehandling som primärbehandling startat inom 42 dagar från behandlingsbeslut hos onkolog.

5. 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.

6. Strålbehandling + GnRH-agonist och abirateron (mycket hög risk/N1)

Definition: Andel män 80 år eller yngre med prostatacancer med mycket hög risk eller regional metastasering (N1) som erhållit kurativ strålbehandling mot prostata och hormonbehandling med GnRH-agonist och abirateron.

7. Hormonbehandling med GnRH samt bicalutamid (ogynnsam mellanrisk)

Definition: Andel män 75 år eller yngre med ogynnsam mellanriskcancer som i samband med kurativ strålbehandling planeras för hormonbehandling med GnRH-agonist samt bicalutamid.

8. ePROM-baslinjeenkät

Definition: Andel män som erhåller kurativt syftande strålbehandling som besvarat baslinjeenkäten för PROM (ePROM; elektroniskt patientrapporterade utfallsmått) före start av strålbehandling.



9. Ej allvarligt avföringsläckage efter strålbehandling

Definition: Andel män som ej har allvarligt avföringsläckage 12 månader efter utförd strålbehandling. "Ej allvarligt avföringsläckage" avser de tre första svarsalternativen på frågan 'Har du avföringsläckage?' (1. Aldrig. 2. Läcker ibland vid hosta, nysning, skratt, lyfter tungt eller när du reser dig från sittande till stående. 3. Vid gasavgång. 4. Bär läckageskydd hela tiden som måste bytas pga. att de är våta/smutsiga. 5. Läcker kontinuerligt och behöver blöjor som kontinuerligt bytes.).

10. Strålbehandling vid primärt spridd prostatacancer

Definition: Andel män med primärt metastaserad sjukdom (< 4 skelettmetastaser, inga visceral metastaser) som genomgått lokal strålbehandling mot prostata.

KAPITEL 21

Förslag på fördjupning

”Om PSA-prov för att upptäcka prostatacancer i ett tidigt skede”, utgiven av RCC i samverkan och 1177: [Om PSA-prov](#)

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

Kontaktsjuksköterska i cancervården:
www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska

Individuella vårdplaner i cancervården – Min vårdplan:
www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan

Nationellt samordnat införande av nya läkemedel:
janusinfo.se/behandling/nyalakemedel.4.72866553160e98a7ddf1d28.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: www.mskcc.org/nomograms

Nationella prostatacancerregistret (NPCR): npcr.se

Prostatacancerförbundet: prostatacancerforbundet.se

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



Riktlinjer för patologi, prostatacancer, utformade av KVASt: kvast-prostata-2023-slutlig-version.pdf (svfp.se)

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

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

Svenska palliativregistret: palliativregistret.se

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

Cancerfonden: www.cancerfonden.se

Cancerrehabfonden: www.cancerrehabfonden.se

”Den ofrivillige resenären”, en bok för patienter med spridd cancer och deras närstående: [Den ofrivillige resenären](#)

”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)

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. www.naracancer.se

Prostatacancerpodden: www.prostatacancerpodden.se

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av två representanter per sjukvårdsregion som är 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.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 2025

Johan Stranne, 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

Ingrida Verbiené, med.dr, onkolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Mellansverige

Stefan Carlsson, docent, urolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm-Gotland

Anna Kristiansen, onkolog, Karolinska Universitetssjukhuset, RCC Stockholm-Gotland

Mats Andén, onkolog, Länssjukhuset i Kalmar, RCC Sydöst

David Robinson, biträdande professor, urolog, Urologkliniken, Region Jönköpings län, RCC Sydöst

Jon Kindblom, med.dr, onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

Kimia Kobestani, med.dr, urolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst



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

Christian Torbrand, docent, urolog, Skånes sjukhus Nordväst, Helsingborg

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

Camilla Wennerberg, doktor i vårdvetenskap, uroterapeut, specialistsjuksköterska, Urologimottagningen, Kalmar länssjukhus

Per Fransson, professor, onkologisjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Viktoria Gaspar, patolog, Helsingborgs lasarett

Elisabeth Skeppner, med.dr, leg. hälso- och sjukvårdskurator, Urologkliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Magnus Klang, patientrepresentant, Prostatacancerförbundet

22.3 Adjungerade experter

Bilddiagnostik (PET-DT och skintigrafi):

Elin Trägårdh, professor, läkare i nuklearmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Bilddiagnostik (MRT)

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

Primärvård:

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

Kvalitetsregister, kvalitetsindikatorer och patientöversikt

Elin Axén, med.dr, urolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

OPT/urologi

Ola Bratt, professor, urolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Onkologi

Ingela Franck Lissbrant, med.dr, onkolog, Hallands sjukhus, Varberg

Omvårdnad

Ulrika Rönningås, med.dr, onkologisjuksköterska, Sundsvalls sjukhus

Hanna Lagvik, onkologi- och kontaktsjuksköterska, Sundsvalls sjukhus

Adjungerade patientföreträdare

Gert Malmberg

Hans Joelsson

22.4 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 Mellansverige.

22.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Johan Stranne 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.

Här skrivs lista på alla som lämnat remissvar

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 dem, har vårdprogrammet godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



KAPITEL 23

IPÖ prostatacancer

Individuell patientöversikt prostatacancer (förkortat IPÖ PC i detta vårdprogram) är ett grafiskt och digitalt beslutsstöd som ger vårdpersonal och patienter en samlad bild av sjukdomsförloppet hos varje enskild patient. Sedan september 2021 är IPÖ ett av RCC:s 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. Registrering av läkemedelsbehandling, labbsvar, resultat från bildundersökningar, behandlingssvar och patientens hälsotillstånd, symtom och biverkningar via elektroniska enkäter (ePROM) sker vid varje kontakttillfälle. Informationen visas därefter i en grafisk översikt som kan följa patienten över vårdgivargränser och användas som grund för bedömning och utvärdering av behandling och patientens hälsotillstånd. Patientöversikten utgör på så vis en god bas för kommunikation mellan vårdgivare och 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 att jämföra med andra kliniker.

I december 2023 hade information om mer än 34 000 patienter registrerats i IPÖ PC. Uppgifterna i patientöversikten kopplas till NPCR för analyser och jämförelser på regional och nationell nivå. För mer information om IPÖ PC, se [Individuell patientöversikt prostatacancer](https://cancercentrum.se/indivuell-patientoversikt-prostatacancer) (cancercentrum.se). En testversion av IPÖ PC hittas [här](#).

KAPITEL 24

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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):893-901.
2. Iwamoto SJ, Grimstad F, Irwig MS, Rothman MS. Routine Screening for Transgender and Gender Diverse Adults Taking Gender-Affirming Hormone Therapy: a Narrative Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(5):1380-9.
3. Bertonecelli Tanaka M, Sahota K, Burn J, Falconer A, Winkler M, Ahmed HU, et al. Prostate cancer in transgender women: what does a urologist need to know? *BJU Int.* 2022;129(1):113-22.
4. Ingham MD, Lee RJ, MacDermed D, Olumi AF. Prostate cancer in transgender women. *Urol Oncol.* 2018;36(12):518-25.
5. Muermann MM, Wassersug RJ. Prostate Cancer From a Sex and Gender Perspective: A Review. *Sex Med Rev.* 2021.
6. 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.
7. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2015;137(7):1749-57.
8. 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.
9. 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].
10. 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.
11. 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.
12. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology.* 2013;63(5):800-9.

13. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & metabolism*. 2014;11:30.
14. 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.
15. World Cancer Research Fund. Diet, nutrition and physical activity and prostate cancer: World Cancer Research Fund International; 2018 [Date Cited:2023-09-08]. Available from: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/prostate-cancer/>.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama*. 2011;305(24):2548-55.
20. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
21. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology*. 2013;63(1):88-96.
22. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
23. 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.
24. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(12):868-78.
25. 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.
26. 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.
 27. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
 28. Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *The New England journal of medicine*. 2013;369(7):603-10.
 29. 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.
 30. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, Ge R, Morash C, Stampfer MJ, et al. 5alpha-Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA internal medicine*. 2014;174(8):1301-7.
 31. Wallerstedt A, Strom P, Gronberg H, Nordstrom T, Eklund M. Risk of Prostate Cancer in Men Treated With 5 α -Reductase Inhibitors-A Large Population-Based Prospective Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(11):1216-21.
 32. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(13):1192-202.
 33. Björnebo L, Nordström T, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Grönberg H, et al. Association of 5 α -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. *JAMA Oncol*. 2022;8(7):1019-26.
 34. 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.
 35. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(1):47-57.
 36. Mahmud SM, Franco EL, Aprikian AG. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(7):1680-91.
 37. 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.

38. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, et al. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(1):5-11.
39. 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.
40. 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. *The lancet oncology*. 2010;11(8):725-32.
41. 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.
42. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2015;68(3):354-60.
43. Auvinen A, Tammela TLJ, Mirtti T, Lilja H, Tolonen T, Kenttämies A, et al. Prostate Cancer Screening With PSA, Kallikrein Panel, and MRI: The ProScreen Randomized Trial. *Jama*. 2024;331(17):1452-9.
44. 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. *The lancet oncology*. 2021;22(9):1240-9.
45. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyratou V, Wallström J, Hellström M, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *European urology*. 2024;86(3):223-9.
46. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
47. 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).
48. 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.
49. 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.

50. Alane SR, Glogowski EA, Schrader KA, Eastham JA, Offit K. Clinical features and management of BRCA1 and BRCA2-associated prostate cancer. *Frontiers in bioscience*. 2014;6:15-30.
51. 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.
52. 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.
53. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91(9):789-94.
54. 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.
55. 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.
56. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *British journal of cancer*. 2014;111(6):1238-40.
57. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(20):2240-50.
58. 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.
59. Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *European urology*. 2019;75(5):834-45.
60. 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. *European urology*. 2014;65(1):169-76.
61. 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.
62. 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.
63. 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. *European urology*. 2019;76(6):831-42.

64. 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. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):224-30.
65. 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. *The New England journal of medicine*. 2016;375(5):443-53.
66. Bancroft EK, Page EC, Brook MN, Thomas S, Taylor N, Pope J, et al. A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IMPACT): initial results from an international prospective study. *The lancet oncology*. 2021;22(11):1618-31.
67. Grindedal EM, Møller P, Eeles R, Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Landrø SM, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(9):2460-7.
68. Maxwell KN, Cheng HH, Powers J, Gulati R, Ledet EM, Morrison C, et al. Inherited TP53 Variants and Risk of Prostate Cancer. *European urology*. 2022;81(3):243-50.
69. 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.
70. Möller F, Månsson M, Wallström J, Hellström M, Hugosson J, Arnsrud Godtman R. Prostate Cancers in the Prostate-specific Antigen Interval of 1.8-3 ng/ml: Results from the Göteborg-2 Prostate Cancer Screening Trial. *European urology*. 2024;86(2):95-100.
71. Clements MB, Vertosick EA, Guerrios-Rivera L, De Hoedt AM, Hernandez J, Liss MA, et al. Defining the Impact of Family History on Detection of High-grade Prostate Cancer in a Large Multi-institutional Cohort. *European urology*. 2022;82(2):163-9.
72. 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.
73. 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.
74. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(6):490-503.

75. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2091-102.
76. 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. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(4):570-9.
77. 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.
78. 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.
79. Wokolorczyk D, Kluźniak W, Stempa K, Rusak B, Huzarski T, Gronwald J, et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. *British journal of cancer*. 2021;125(4):569-75.
80. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* : 2020;38(7):674-85.
81. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet*. 2016;53(12):800-11.
82. 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.
83. 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 oncology*. 2012;2012:832109.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(12).
88. De Nunzio C, Lombardo R, Nacchia A, Tema G, Tubaro A. Repeat prostate-specific antigen (PSA) test before prostate biopsy: a 20%

- decrease in PSA values is associated with a reduced risk of cancer and particularly of high-grade cancer. *BJU Int.* 2018;122(1):83-8.
89. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *European urology.* 2008;53(4):777-84.
 90. 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.
 91. 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.
 92. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *The Journal of urology.* 2014;191(2):350-7.
 93. Busch J, Hamborg K, Meyer HA, Buckendahl J, Magheli A, Lein M, et al. Value of prostate specific antigen density and percent free prostate specific antigen for prostate cancer prognosis. *The Journal of urology.* 2012;188(6):2165-70.
 94. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R, Fisher C, Dearnaley D, Horwich A, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *The Journal of urology.* 2007;178(3 Pt 1):833-7.
 95. 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.
 96. 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-naïve Men. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(3):311-9.
 97. 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. *The Journal of urology.* 2017;198(3):575-82.
 98. 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 naïve patients. *BJU Int.* 2017;119(2):225-33.
 99. 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.
100. 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. *European urology.* 2018;74(2):204-10.
 101. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *The lancet oncology.* 2015;16(16):1667-76.
 102. Gronberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *European urology.* 2018;74(6):722-8.
 103. Fredsøe J, Sandahl M, Vedsted P, Jensen JB, Uhløi BP, Borre M, et al. Results from the PRIMA Trial: Comparison of the STHLM3 Test and Prostate-specific Antigen in General Practice for Detection of Prostate Cancer in a Biopsy-naïve Population. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(5):484-92.
 104. 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.
 105. 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.
 106. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Anning 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.
 107. 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.
 108. de la Calle CM, Fasulo V, Cowan JE, Loneragan 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. *The Journal of urology.* 2020:101097JU0000000000001361.
 109. 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. *European urology.* 2016;70(5):740-8.
 110. 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.
111. 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. *The Journal of urology.* 2014;192(4):1081-7.
 112. 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.
 113. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup K-C, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. JAMA Network Open,* June 2018. 2018.
 114. 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.
 115. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology.* 2015;68(3):438-50.
 116. 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.
 117. Coskun M, Mehravand 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.
 118. 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.
 119. 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.
 120. Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. *Eur Radiol.* 2013;23(8):2320-1.
 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.* 2014.
 122. 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.
123. Karanasios E, Caglic I, Zawaideh JP, Barrett T. Prostate MRI quality: clinical impact of the PI-QUAL score in prostate cancer diagnostic work-up. *Br J Radiol*. 2022;95(1133):20211372.
 124. de Rooij M, Allen C, Twilt JJ, Thijssen LCP, Asbach P, Barrett T, et al. PI-QUAL version 2: an update of a standardised scoring system for the assessment of image quality of prostate MRI. *Eur Radiol*. 2024;34(11):7068-79.
 125. Mertan FV, Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *The Journal of urology*. 2016.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. Thimansson E, Axén E, Jäderling F, Styrke J, Nyberg M, Hageman N, et al. A novel approach to integrated prostate cancer diagnostics: insights from MRI, prostate biopsy, and pathology reports in a pilot study. *BJU Int*. 2025;135(2):245-8.
 131. van Leeuwen KG, Schalekamp S, Rutten MJCM, van Ginneken B, de Rooij M. Artificial intelligence in radiology: 100 commercially available products and their scientific evidence. *European Radiology*. 2021;31(6):3797-804.
 132. Thimansson E, Zackrisson S, Jäderling F, Alterbeck M, Jiborn T, Bjartell A, et al. A pilot study of AI-assisted reading of prostate MRI in Organized Prostate Cancer Testing. *Acta Oncol*. 2024;63:816-21.
 133. 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.
 134. Abdulrasheed H, George AO, Ayobami-Ojo PS, Rai P, Nwachukwu NO, Ajimoti A, et al. Comparing the Efficacy and Safety of the Transperineal Versus Transrectal Prostate Biopsy Approach in the

- Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(12):e75459.
135. 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. *The Journal of urology*. 2021;205(3):653-63.
 136. 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.
 137. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP, Jr., Bernstein A, Avulova S, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *The Journal of urology*. 2024;211(2):205-13.
 138. Hu JC, Assel M, Allaf ME, Vickers AJ, Ehdaie B, Cohen AJ, et al. Transperineal vs Transrectal Prostate Biopsy-The PREVENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2024;10(11):1590-3.
 139. Bryant RJ, Marian IR, Williams R, Lopez JF, Mercader C, Raslan M, et al. Local anaesthetic transperineal biopsy versus transrectal prostate biopsy in prostate cancer detection (TRANSLATE): a multicentre, randomised, controlled trial. *The lancet oncology*. 2025;26(5):583-95.
 140. Uleri A, Baboudjian M, Tedde A, Gallioli A, Long-Depaquit T, Palou J, et al. Is There an Impact of Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy in Clinically Significant Prostate Cancer Detection Rate? A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(6):621-8.
 141. Hu JC, Assel M, Allaf ME, Ehdaie B, Vickers AJ, Cohen AJ, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. *European urology*. 2024.
 142. Ploussard G, Barret E, Fiard G, Lenfant L, Malavaud B, Giannarini G, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1). *Eur Urol Oncol*. 2024;7(5):1080-7.
 143. 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.
 144. Basourakos SP, Alshak MN, Lewicki PJ, Cheng E, Tzeng M, DeRosa AP, et al. Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022;37:53-63.
 145. Wolff I, Büchner M, Hauner K, Wagenlehner F, Burchardt M, Abele-Horn M, et al. Infectious complications following transperineal prostate biopsy with or without periprocedural antibiotic prophylaxis-a systematic review including meta-analysis of all comparative studies. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2024.

146. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N, Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. The Cochrane database of systematic reviews. 2011;2011(5):Cd006576.
147. Yang L, Gao L, Chen Y, Tang Z, Liu L, Han P, et al. Prophylactic Antibiotics in Prostate Biopsy: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. Surg Infect (Larchmt). 2015;16(6):733-47.
148. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of urology. 2020;204(2):224-30.
149. Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Stattin P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. The Journal of urology. 2014;192(4):1116-22.
150. 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.
151. 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.
152. 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. The Journal of urology. 2013;189(4):1326-31.
153. 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.
154. Knaapila J, Jambor I, Perez IM, Ettala O, Taimen P, Verho J, et al. Prebiopsy IMPROD Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-Specific Antigen Density in the Diagnosis of Prostate Cancer: An External Validation Study. Eur Urol Oncol. 2020;3(5):648-56.
155. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. European urology. 2019;75(4):570-8.
156. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. BJU Int. 2021;127(2):175-8.
157. 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. *The Journal of urology*. 2019;101097ju0000000000000595.
158. Sanguedolce F, Lauwers CNG, Tedde A, Basile G, Chernysheva D, Uleri A, et al. Regional Versus Systematic Biopsy in Addition to Targeted Biopsy: Results from a Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2025;8(2):534-43.
 159. Sigle A ea. The POET Trial – PrOspective Evaluation of a new perilesional template for systematic prostate biopsy. EAU24 - 39th Annual EAU Congress2024.
 160. Rouvière O, van Leenders G, Eberli D. Systematic Prostate Biopsy Versus Perilesional Sampling: If It Isn't Broke, Why Fix It? *European urology*. 2024;86(4):295-6.
 161. Wallström J, Geterud K, Kohestani K, Maier SE, Pihl CG, Socratous A, et al. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(1):54-60.
 162. 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.
 163. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery?: *Vård i Norden*; 1998.
 164. 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.
 165. 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.
 166. Amiri S, Behnezhad S. Cancer Diagnosis and Suicide Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Suicide Res*. 2020;24(sup2):S94-s112.
 167. Socialdepartementet. Patientlag (2014:821) Kap 2-9 2014 [cited 2024-03-04. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821.
 168. Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig : handbok för vårdgivare, chefer och personal: aktuell från 1 januari 2015. Stockholm2015.
 169. 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.
 170. 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.
 171. 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. *The Journal of urology*. 2019;202(4):710-6.
172. 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.
 173. Kweldam CF, Kummerlin 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.
 174. Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2018;18(1):5.
 175. de la Calle CM, Mamawala MM, Landis P, Macura KJ, Trock BJ, Epstein JI, et al. Clinical Significance of Perineural Invasion in Men With Grade Group 1 Prostate Cancer on Active Surveillance. *The Journal of urology*. 2023;209(1):180-6.
 176. 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. *The Journal of urology*. 2018;199(5):1174-81.
 177. 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.
 178. 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. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(8):e6-e19.
 179. 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.
 180. Gnanaprasagam 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.
 181. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):134-43.
 182. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *The Journal of urology*. 2022;208(1):10-8.

183. 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.
184. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *European urology.* 2013;64(6):895-902.
185. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *The Journal of urology.* 2002;168(2):509-13.
186. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000;18(6):1164-72.
187. 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. *European urology.* 2016;70(2):233-45.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.

194. 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.
195. Grivas N, Hinnen K, de Jong J, Heemsbergen W, Moonen L, Witteveen T, et al. Seminal vesicle invasion on multi-parametric magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *Eur J Radiol*. 2018;98:107-12.
196. Caglic I, Sushentsev N, Shah N, Warren AY, Lamb BW, Barrett T. Comparison of biparametric versus multiparametric prostate MRI for the detection of extracapsular extension and seminal vesicle invasion in biopsy naïve patients. *Eur J Radiol*. 2021;141:109804.
197. 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.
198. 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.
199. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European urology*. 2012;62(1):68-75.
200. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*. 2008;63(4):387-95.
201. Jeet V, Parkinson B, Song R, Sharma R, Hoyle M. Histopathologically Validated Diagnostic Accuracy of PSMA-PET/CT in the Primary and Secondary Staging of Prostate Cancer and the Impact of PSMA-PET/CT on Clinical Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Nucl Med*. 2023;53(5):706-18.
202. 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. *European urology*. 2019.
203. 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.
204. Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can Negative Prostate-specific Membrane Antigen

- Positron Emission Tomography/Computed Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference Standard. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(1):1-17.
205. 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). *Eur Urol Oncol.* 2020.
 206. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Jr., Bastos DA, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *European urology.* 2021;79(5):595-604.
 207. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, Laudone VP, Ehdaie B, Eastham JA, et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(4):532-9.
 208. 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. *European urology.* 2017;72(1):84-109.
 209. Wallerstedt Lantz A, Stranne J, Tyrirtzis 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.
 210. 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.
 211. Gandaglia G, Barletta F, Robesti D, Scuderi S, Rajwa P, Gomez Rivas J, et al. Identification of the Optimal Candidates for Nodal Staging with Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Prostate Cancer Patients Who Underwent Preoperative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. External Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Briganti Nomograms and Development of a Novel Tool. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(6):543-52.
 212. Ghosh P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies. *Seminars in musculoskeletal radiology.* 2014;18(2):175-93.
 213. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology.* 2014;43(11):1503-13.
 214. Venkitaraman R, Cook GJ, Dearnaley DP, Parker CC, Huddart RA, Khoo V, et al. Does magnetic resonance imaging of the spine have a

- role in the staging of prostate cancer? *Clinical oncology*. 2009;21(1):39-42.
215. 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.
 216. 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.
 217. 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.
 218. 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.
 219. 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.
 220. 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.
 221. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *European urology*. 2020;77(2):180-8.
 222. Thurtle DR, Greenberg DC, Lee LS, Huang HH, Pharoah PD, Gnanapragasam VJ. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT Prostate multivariable model. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002758.
 223. Thurtle D, Bratt O, Stattin P, Pharoah P, Gnanapragasam V. Comparative performance and external validation of the multivariable PREDICT Prostate tool for non-metastatic prostate cancer: a study in 69,206 men from Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe). *BMC Med*. 2020;18(1):139.
 224. Thurtle D, Jenkins V, Freeman A, Pearson M, Recchia G, Tamer P, et al. Clinical Impact of the Predict Prostate Risk Communication Tool in Men Newly Diagnosed with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multicentre Randomised Controlled Trial. *European urology*. 2021;80(5):661-9.
 225. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a

- comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *The lancet oncology*. 2012;13(10):e437-44.
226. Garcia MV, Agar MR, Soo WK, To T, Phillips JL. Screening Tools for Identifying Older Adults With Cancer Who May Benefit From a Geriatric Assessment: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):616-27.
 227. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;388(17):1547-58.
 228. 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.
 229. Jin T, Song T, Deng S, Wang K. Radiation-induced secondary malignancy in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2014;93(3):279-88.
 230. 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.
 231. Mondzelewski TJ, Schmitz JW, Christman MS, Davis KD, Lujan E, L'Esperance JO, et al. Intraocular Pressure During Robotic-assisted Laparoscopic Procedures Utilizing Steep Trendelenburg Positioning. *J Glaucoma*. 2015;24(6):399-404.
 232. Hallböök O, Sjö Dahl R. Långvarigt Trendelenburgs läge kan orsaka ögonskador. *Lakartidningen*. 2018;115.
 233. 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.
 234. 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.
 235. 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. *Radiother Oncol*. 2000;57(2):195-200.
 236. Devisetty K, Zorn KC, Katz MH, Jani AB, Liao 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.
 237. Guillen M, Hennequin C, Ouzaid I, Fumagalli I, Martin V, Guillerm S, et al. Urinary function and quality of life after radiotherapy for prostate

- cancer in patients with prior history of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):209.
238. 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.
 239. 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. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):197-201.
 240. 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.
 241. 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.
 242. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2007;38(8):1207-11.
 243. Niu Y, Förster S, Muders M. The Role of Perineural Invasion in Prostate Cancer and Its Prognostic Significance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17).
 244. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjöberg DD, Vickers A, Reuter VE, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer - The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *The Journal of urology*. 2019;101097ju00000000000000713.
 245. 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. *European urology*. 2020.
 246. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
 247. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European urology*. 2016;70(5):760-6.
 248. 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. *European urology*. 2020;77(3):311-7.
 249. Luzzago S, Piccinelli ML, Mistretta FA, Bianchi R, Cozzi G, Di Trapani E, et al. Repeat MRI during active surveillance: natural history of prostatic lesions and upgrading rates. *BJU Int*. 2022;129(4):524-33.

250. Alzubaidi AN, Zheng A, Said M, Fan X, Madaa M, Owens RG, et al. Prior Negative Biopsy, PSA Density, and Anatomic Location Impact Cancer Detection Rate of MRI-Targeted PI-RADS Index Lesions. *Curr Oncol.* 2024;31(8):4406-13.
251. Ahdoot M, Naser-Tavakolian A, Heard JR, Williams C, Daneshvar M, Gomella P, et al. Prostate-Specific Antigen Density to Select Magnetic Resonance Imaging-Targeted Versus Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis: A Secondary Analysis of the Trio Study. *The Journal of urology.* 2025;101097ju0000000000004480.
252. Bratt O, Holmberg E, Andrén 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). *European urology.* 2019;76(4):461-6.
253. Thompson D, Bensley JG, Tempo J, Ehdaie B, Carlsson S, Eastham J, et al. Long-term Health-related Quality of Life in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(1):4-15.
254. Baboudjian M, Breda A, Rajwa P, Gallioli A, Gondran-Tellier B, Sanguedolce F, et al. Active Surveillance for Intermediate-risk Prostate Cancer: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(6):617-27.
255. Klotz L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2019.
256. Huang CC, Kong MX, Zhou M, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Melamed J, et al. Gleason score 3 + 4=7 prostate cancer with minimal quantity of gleason pattern 4 on needle biopsy is associated with low-risk tumor in radical prostatectomy specimen. *The American journal of surgical pathology.* 2014;38(8):1096-101.
257. Blas L, Shiota M, Eto M. Active Surveillance in Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the Current Data. *Cancers (Basel).* 2022;14(17).
258. Richard PO, Timilshina N, Komisarenko M, Martin L, Ahmad A, Alibhai SMH, et al. The long-term outcomes of Gleason grade groups 2 and 3 prostate cancer managed by active surveillance: Results from a large, population-based cohort. *Can Urol Assoc J.* 2020;14(6):174-81.
259. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjöberg DD, Vickers A, Reuter VE, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *The Journal of urology.* 2020;203(6):1122-7.
260. 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.
261. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically

- relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *The Journal of urology*. 2011;185(1):126-31.
262. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *The Journal of urology*. 2006;176(3):868-74.
 263. Saout K, Zambon A, Nguyen TA, Lucas C, Payrard-Starck C, Segalen T, et al. Impact of Multiparametric MRI and PSA Density on the Initial Indication or the Maintaining in Active Surveillance During Follow-Up in low-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(3):e244-e52.
 264. Hsiang W, Ghabili K, Syed JS, Holder J, Nguyen KA, Suarez-Sarmiento A, et al. Outcomes of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Subsequent Biopsy in Men with Low-risk Prostate Cancer Managed with Active Surveillance. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):47-54.
 265. Engelman C, Maffei D, Allen C, Kirkham A, Albertsen P, Kasivisvanathan V, et al. PRECISE Version 2: Updated Recommendations for Reporting Prostate Magnetic Resonance Imaging in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *European urology*. 2024;86(3):240-55.
 266. Ventimiglia E, Gedeberg R, Styrke J, Robinson D, Stattin P, Garmo H. Natural History of Nonmetastatic Prostate Cancer Managed With Watchful Waiting. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2414599.
 267. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *European urology*. 2008;53(5):941-9.
 268. 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.
 269. 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.
 270. 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.
 271. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012;62(2):213-9.
 272. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for

- locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The lancet oncology*. 2011;12(5):451-9.
273. 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. *European urology*. 2019;76(1):115-24.
 274. 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. *European urology*. 2013;63(3):428-35.
 275. Wallerstedt A, Tyrirtzis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *European urology*. 2015;67(4):660-70.
 276. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1419-26.
 277. Leow JJ, Leong EK, Serrell EC, Chang SL, Gruen RL, Png KS, et al. Systematic Review of the Volume-Outcome Relationship for Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*. 2018;4(6):775-89.
 278. Nyberg M, Sjoberg DD, Carlsson SV, Wilderang 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.
 279. 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. *European urology*. 2021;80(5):650-60.
 280. Arnsrud Godtman R, Persson E, Bergengren O, Carlsson S, Johansson E, Robinsson D, et al. Surgeon volume and patient-reported urinary incontinence after radical prostatectomy. Population-based register study in Sweden. *Scand J Urol*. 2022;56(5-6):343-50.
 281. Steineck G, Bjartell A, Hugosson J, Axen E, Carlsson S, Stranne J, et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *European urology*. 2015;67(3):559-68.
 282. 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. *The Journal of urology*. 2020;203(2):338-43.
 283. Touijer KA, Vertosick EA, Sjoberg DD, Liso N, Nalavenkata S, Melao B, et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer: Update from a Randomized Clinical Trial of Limited Versus Extended Dissection. *European urology*. 2025;87(2):253-60.

284. Roberts J. M CP, Tilki, D. . Oncological Benefits of Extended Pelvic Lymph Node Dissection: More Fog or Clarity to the Debate? *European urology*. 2025;87(2):261-3.
285. 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.
286. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015;68(2):216-25.
287. 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. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(5):353-60.
288. 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.
289. Tikkinen KAO, Cartwright R, Gould MK, Naspro R, G. Novara G, Sandset PM, et al. Thromboprophylaxis: European Association of Urology (EAU); 2022 [Cited:23-09-08]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>.
290. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary JP, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):e180039.
291. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.
292. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(4):464-73.
293. Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, Tang C, Mesko SM, Grant SR, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):790-7.
294. 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.

295. 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. *European urology*. 2019;75(3):410-8.
296. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The lancet oncology*. 2016;17(8):1047-60.
297. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1884-90.
298. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2016;17(8):1061-9.
299. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.
300. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(9).
301. 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.
302. van As N, Griffin C, Tree A, Patel J, Ostler P, van der Voet H, et al. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2024;391(15):1413-25.
303. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(7):787-96.
304. Huang Y, Isharwal S, Haese A, Chun FK, Makarov DV, Feng Z, et al. Prediction of patient-specific risk and percentile cohort risk of pathological stage outcome using continuous prostate-specific antigen

- measurement, clinical stage and biopsy Gleason score. *BJU Int*. 2011;107(10):1562-9.
305. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Pre-Radical Prostatectomy [Cited: 2024-03-04]. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.
 306. Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Baiocco JA, Mehralivand S, et al. Added Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Clinical Nomograms for Predicting Adverse Pathology in Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2018;200(5):1041-7.
 307. Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiol Oncol*. 2019;53(2):159-70.
 308. 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.
 309. 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.
 310. 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.
 311. 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.
 312. Salembier C, Villeirs G, De Bari B, Hoskin P, Pieters BR, Van Vulpen M, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):49-61.
 313. 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.
 314. 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.
 315. 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).
 316. 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. *The lancet oncology*. 2021;22(2):235-45.
317. 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). *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):980-92.
 318. Muller AC, Lutjens J, Alber M, Eckert F, Bamberg M, Schilling D, et al. Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2012;188(11):982-9.
 319. 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.
 320. 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.
 321. Mendenhall WM, Henderson RH, Indelicato DJ, Keole SR, Mendenhall NP. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(4):443-7.
 322. 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.
 323. 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.
 324. 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. *European urology*. 2012;61(1):112-27.
 325. 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. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217-22.
 326. 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.
 327. 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.

328. 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.
329. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;187(1):109-16.
330. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014;13(6):529-41.
331. 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.
332. 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*. 2017;29(7):401-11.
333. 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.
334. 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.
335. 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.
336. 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. *Radiother Oncol*. 2019;141:149-55.
337. 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.
338. Astrom L, Grusell E, Sandin F, Turesson I, Holmberg L. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):81-7.
339. 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.
340. Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF, Holevas RE, Kobashi LI, Reed RR, et al. Preliminary results in prostate cancer patients treated with high-

- dose-rate brachytherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT) vs. IMRT alone. *Brachytherapy*. 2010;9(4):341-8.
341. 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.
 342. 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.
 343. 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.
 344. 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.
 345. 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.
 346. Wu YY, Fan KH. Proton therapy for prostate cancer: current state and future perspectives. *Br J Radiol*. 2021:20210670.
 347. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(11):1234-42.
 348. 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. *Urol Oncol*. 2021.
 349. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Waters M, Juarez Diaz E, Agabalogun T, Kim EH, et al. Survival Outcomes in Men with Unfavorable Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer Treated with Prostate-Only versus Whole Pelvic Radiation Therapy. *The Journal of urology*. 2022;207(6):1227-35.

350. 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. *European urology*. 2018;74(4):422-9.
351. 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. *European urology*. 2017;71(1):17-34.
352. 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.
353. 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. *The lancet oncology*. 2017;18(2):181-91.
354. Natarajan S, Raman S, Priester AM, Garritano J, Margolis DJ, Lieu P, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. *The Journal of urology*. 2016;196(1):68-75.
355. 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.
356. 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.
357. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The lancet oncology*. 2006;7(6):472-9.
358. 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.
359. 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.
360. 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.
361. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *The Journal of urology*. 2009;182(1):139-44.
362. 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.
363. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The lancet oncology.* 2010;11(11):1066-73.
 364. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology.* 2009;181(3):956-62.
 365. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(18):2924-30.
 366. 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.
 367. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(27):4178-86.
 368. 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.
 369. 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.
 370. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *European urology.* 2010;57(5):754-61.
 371. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *European urology.* 2014;65(1):20-5.
 372. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(35):3939-47.
373. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. *European urology*. 2014;65(3):554-62.
 374. Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, et al. Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. *European urology*. 2013;63(6):998-1008.
 375. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *European urology*. 2009;55(2):261-70.
 376. 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.
 377. 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. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):45-54.
 378. 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.
 379. 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. *The Journal of urology*. 2019;201(2):284-91.
 380. 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.
 381. 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.
 382. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(2):136-44.

383. Ma TM, Sun Y, Malone S, Roach M, 3rd, Dearnaley D, Pisansky TM, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy of Short Duration With Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer (SANDSTORM): A Pooled Analysis of 12 Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(4):881-92.
384. 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.
385. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2497-504.
386. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(3):320-7.
387. 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.
388. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):107-18.
389. 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.
390. 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.
391. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(4):332-9.
392. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):2979-83.

393. 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.
394. 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.
395. 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. *European urology*. 2018;73(6):870-6.
396. Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjalms-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. *European urology*. 2019.
397. 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.
398. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015;16(7):787-94.
399. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1159-68.
400. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(26):3042-50.
401. 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.
402. 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. *European urology*. 2014;66(5):829-38.
 403. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *European urology*. 1998;33(5):447-56.
 404. 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.
 405. 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.
 406. 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.
 407. 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. *European urology*. 2007;52(1):106-14.
 408. 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.
 409. Ohlsson-Nevo E, Fogelkvist M, Lundqvist LO, Ahlgren J, Karlsson J. Validation of the Assessment of Rehabilitation Needs Checklist in a Swedish cancer population. *J Patient Rep Outcomes*. 2024;8(1):142.
 410. 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.
 411. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2019;75(6):967-87.

412. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe RS. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *European urology*. 2019;75(6):896-900.
413. 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.
414. 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.
415. 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.
416. Koulikov D, Mohler MC, Mehedint DC, Attwood K, Wilding GE, Mohler JL. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch? *The Journal of urology*. 2014;192(5):1390-6.
417. Mir MC, Li J, Klink JC, Kattan MW, Klein EA, Stephenson AJ. Optimal definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy depends on pathologic risk factors: identifying candidates for early salvage therapy. *European urology*. 2014;66(2):204-10.
418. 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.
419. 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. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(2):150-69.
420. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):104-11.
421. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2035-41.
422. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European urology*. 2014;66(3):479-86.
423. 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.
424. 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. *The Journal of urology.* 2020;101097JU0000000000001369.
 425. 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.
 426. 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. *European urology.* 2021;80(3):306-15.
 427. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2017;376(5):417-28.
 428. 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.
 429. 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. *The lancet oncology.* 2019.
 430. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston H, Catton CN, Cross WR, et al. Adding 6 months of androgen deprivation therapy to postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of short-course versus no androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised controlled trial. *Lancet.* 2024;403(10442):2405-15.
 431. Parker CC, Kynaston H, Cook AD, Clarke NW, Catton CN, Cross WR, et al. Duration of androgen deprivation therapy with postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of long-course versus short-course androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised trial. *Lancet.* 2024;403(10442):2416-25.
 432. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Petersen PM, Catton CN, Cross WR, et al. Randomised Trial of No, Short-term, or Long-term Androgen Deprivation Therapy with Postoperative Radiotherapy After Radical Prostatectomy: Results from the Three-way Comparison of RADICALS-HD (NCT00541047). *European urology.* 2024;86(5):422-30.

433. Burdett S, Fisher DJ, Tierney JF, Cook AD, Spratt DE, Dignam JJ, et al. Duration of Androgen Suppression with Postoperative Radiotherapy (DADSPORT) for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Collaborative Systematic Review and Meta-analysis of Aggregate Data. *European urology*. 2025;88(3):277-90.
434. Latorzeff I, Guerif S, Castan F, Meyer E, Supiot S, Lagneau E, et al. GETUG-AFU 22 Phase II Randomized Trial Evaluating Outcomes of Post-Operative Immediate Salvage Radiation Therapy with or without ADT for Patients with Persistently Elevated PSA Level. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2022;114(5):1063.
435. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1886-901.
436. Ost P, Siva S, Brabrand S, Dirix P, Liefhooghe N, Otte FX, et al. Salvage metastasis-directed therapy versus elective nodal radiotherapy for oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (PEACE V-STORM): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2025;26(6):695-706.
437. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1141-7.
438. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1830-7; discussion 7.
439. 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.
440. 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.
441. 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. *The lancet oncology*. 2016;17(6):727-37.
442. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;389(16):1453-65.

443. Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, et al. PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):735-41.
444. 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. *British journal of cancer.* 2016;115(2):195-202.
445. 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.
446. Astrom L, Sandin F, Holmberg L. Good prognosis following a PSA bounce after high dose rate brachytherapy and external radiotherapy in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018;129(3):561-6.
447. Urabe F, Kimura S, Tashiro K, Kido M, Sasaki H, Aoki M, et al. Prognostic value of PSA bounce in prostate cancer following definitive radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2021;24(4):976-85.
448. Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *European urology.* 2012;61(6):1204-11.
449. 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.
450. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Seminars in radiation oncology.* 2013;23(3):222-34.
451. 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). *European urology.* 2021;80(3):280-92.
452. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(4):826-31.
453. 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.
454. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1995;13(1):8-10.
455. 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. *The lancet oncology*. 2020;21(1):e18-e28.
456. 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.
 457. 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.
 458. Moschini M, Briganti A, Murphy CR, Bianchi M, Gandaglia G, Montorsi F, et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *European urology*. 2016;69(2):193-6.
 459. Mallick I, Das A, Arunsingh M. Moderately Hypofractionated Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer. *Clinical oncology*. 2019;31(4):260-4.
 460. 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.
 461. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(2):121-31.
 462. 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. *The Journal of urology*. 2021;205(5):1361-71.
 463. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(1):13-24.
 464. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;Jco2003488.
 465. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(36):4271-81.

466. 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.
467. 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. *European urology.* 2021;79(2):188-97.
468. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, MacDermott R, Kelly P, et al. Efficacy and safety of prostate radiotherapy 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.* 2024;404(10467):2065-76.
469. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(5):446-53.
470. 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. *European urology.* 2019;76(4):493-504.
471. 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. *European urology.* 2020.
472. 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. *European urology.* 2019;76(6):732-9.
473. 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. *Br J Radiol.* 2020:20200496.
474. Ost P, Siva S, Brabrand S, Dirix P, Liefhooghe N, Otte FX, et al. PEACE V-Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): Acute Toxicity of a Randomized Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(3):462-8.
475. 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.

476. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2830-8.
477. 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.
478. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(8):737-46.
479. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(2):149-58.
480. 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. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):338-51.
481. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):352-60.
482. 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. *European urology*. 2018;73(6):834-44.
483. 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 / ESMO*. 2018;29(5):1235-48.
484. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(6):719-28.
485. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(32):2974-86.

486. 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. *European urology*. 2020;78(4):603-14.
487. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(15):1616-22.
488. 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.
489. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2022;386(12):1132-42.
490. Miszczyk M, Fazekas T, Rajwa P, Matsukawa A, Tsuboi I, Leapman MS, et al. Prostate-specific Antigen Response as a Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Prostate Cancer Treated with Androgen Receptor Pathway Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2025.
491. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PloS one*. 2017;12(6):e0179694.
492. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(6):1091-101.
493. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(24):2595-603.
494. Depoorter V, Vanschoenbeek K, Decoster L, Silversmit G, Debruyne PR, De Groof I, et al. Long-term health-care utilisation in older patients with cancer and the association with the Geriatric 8 screening tool: a retrospective analysis using linked clinical and population-based data in Belgium. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(7):e326-e36.
495. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS one*. 2014;9(12):e115060.

496. Francolini G, Frosini G, Di Cataldo V, Detti B, Carnevale MG, Banini M, et al. Predictive factors for tolerance to taxane based chemotherapy in older adults affected by metastatic prostate cancer (ANCHISES-NCT05471427): A prospective observational trial including patients with metastatic hormone sensitive and castrate resistant prostate cancer treated with taxane chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(1):101411.
497. National Library of Medicine. Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients (GERICO10), 2021 [Cited: 2024-03-06]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01254513#publications>
498. Rescigno P, Maruzzo M, Rebuzzi SE, Murianni V, Cinausero M, Lipari H, et al. Adherence to Oral Treatments in Older Patients with Advanced Prostate Cancer, the ADHERE Study: A Prospective Trial of the Meet-URO Network. *Oncologist.* 2022;27(12):e949-e56.
499. Banna GL, Basso U, Giunta EF, Fratino L, Rebuzzi SE, Buti S, et al. The Geriatric G8 Score Is Associated with Survival Outcomes in Older Patients with Advanced Prostate Cancer in the ADHERE Prospective Study of the Meet-URO Network. *Curr Oncol.* 2022;29(10):7745-53.
500. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(10):1451-4.
501. Bouzan J, Willschrei P, Horstmann M. Additional Value of Mini-Cog® in Urogeriatric Patients Concurrently Screened by G8 Scores. *Medicines (Basel).* 2023;10(10).
502. European Society of Cardiology. ESC guideline on cardio-oncology 2022 [Cited: 2025-03-26]. Available from:
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardio-oncology-guidelines>.
503. 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.
504. Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, et al. Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade. *The Journal of urology.* 2015;194(5):1264-70.
505. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(10):1151-6.
506. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *European urology.* 2010;57(5):836-42.

507. 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.
508. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(23):2187-96.
509. 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. *European urology*. 2020;78(2):184-92.
510. 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.
511. Prostate Cancer 'Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.
512. 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.
513. 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 Urol*. 2014;14:9.
514. Langley RE, Cafferty FH, Alhasso AA, Rosen SD, Sundaram SK, Freeman SC, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *The lancet oncology*. 2013;14(4):306-16.
515. Langley RE, Gilbert DC, Duong T, Clarke NW, Nankivell M, Rosen SD, et al. Transdermal oestradiol for androgen suppression in prostate cancer: long-term cardiovascular outcomes from the randomised Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH) trial programme. *Lancet*. 2021;397(10274):581-91.
516. 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.

517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. 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.
521. 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.
522. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(14):1652-9.
523. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology.* 2015;67(6):1028-38.
524. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(12):1402-18.
525. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European urology.* 2015;67(3):470-9.
526. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(10):1521-37.
527. 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.
528. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2918-25.
 529. 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.
 530. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3800-6.
 531. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(15):1408-18.
 532. Burki T. Darolutamide for non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *The lancet oncology*. 2019;20(3):e139.
 533. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(23):2197-206.
 534. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *European urology*. 2021;79(1):150-8.
 535. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *The New England journal of medicine*. 2020;383(11):1040-9.
 536. 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.
 537. 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.
 538. 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.

539. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(18):2098-106.
540. 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.
541. 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.
542. 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.
543. Tombal B, Choudhury A, Saad F, Gallardo E, Soares A, Loriot Y, et al. Enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the EORTC 1333/PEACE-3 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2025;36(9):1058-67.
544. 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.
545. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebret T, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol*. 2016;34(5):617-24.
546. De Laere B, Crippa A, Discacciati A, Larsson B, Persson M, Johansson S, et al. Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: an outcome-adaptive randomized platform trial. *Nat Med*. 2024;30(11):3291-302.
547. Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efsthathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1589-604.
548. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2012;13(10):983-92.
549. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(2):242-5.
550. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-20.
 551. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
 552. 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.
 553. Spetsieris N, Boukovala M, Patsakis G, Alafis I, Efstathiou E. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
 554. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(2):15.
 555. 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.
 556. 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.
 557. 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.
 558. Jellvert A, Lissbrant IF, Edgren M, Ovferholm E, Braide K, Olvenmark AM, et al. Effective oral combination metronomic chemotherapy with low toxicity for the management of castration-resistant prostate cancer. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011;2(4):579-84.
 559. 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.
 560. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
 561. 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. *The lancet oncology*. 2019;20(3):408-19.
562. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2023;24(10):1094-108.
 563. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10398):291-303.
 564. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2023;34(9):772-82.
 565. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;388(8):719-32.
 566. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2345-57.
 567. Hussain M, Corcoran C, Sibilla C, Fizazi K, Saad F, Shore N, et al. Tumor Genomic Testing for >4,000 Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Phase III Trial PROfound (Olaparib). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022;28(8):1518-30.
 568. Husain H, Paylick DC, Fendler BJ, Madison RW, Decker B, Gjoerup O, et al. Tumor Fraction Correlates With Detection of Actionable Variants Across > 23,000 Circulating Tumor DNA Samples. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2200261.
 569. 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.
 570. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V, Thomas K, Parker L, Ahiabor R, et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2015;67(4):673-9.
 571. Lorente D, Omlin A, Ferraldeschi R, Pezaro C, Perez R, Mateo J, et al. Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone. *British journal of cancer*. 2014;111(12):2248-53.

572. 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.
573. Holm M, Doveson S, Lindqvist O, Wennman-Larsen A, Fransson P. Quality of life in men with metastatic prostate cancer in their final years before death - a retrospective analysis of prospective data. *BMC Palliat Care.* 2018;17(1):126.
574. Burbridge C, Randall JA, Lawson J, Symonds T, Dearden L, Lopez-Gitlitz A, et al. Understanding symptomatic experience, impact, and emotional response in recently diagnosed metastatic castration-resistant prostate cancer: a qualitative study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2020;28(7):3093-101.
575. Catt S, Matthews L, May S, Payne H, Mason M, Jenkins V. Patients' and partners' views of care and treatment provided for metastatic castrate-resistant prostate cancer in the UK. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(6):e13140.
576. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:88.
577. Chambers SK, Hyde MK, Laurie K, Legg M, Frydenberg M, Davis ID, et al. Experiences of Australian men diagnosed with advanced prostate cancer: a qualitative study. *BMJ Open.* 2018;8(2):e019917.
578. Cavka L, Pohar Perme M, Zakotnik B, Rotovnik Kozjek N, Seruga B. Nutritional Status and Health-Related Quality of Life in Men with Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Nutr Cancer.* 2022;74(2):472-81.
579. 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.
580. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fossa SD, Vistad I. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):55-60.
581. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clinical oncology.* 2012;24(2):112-24.
582. 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.
583. 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.
584. 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.
585. 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.
 586. Daly LE, Prado CM, Ryan AM. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(2):135-51.
 587. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(9):2107-18.
 588. Wennerberg C. Support for patients and the role of eHealth in rehabilitation after radical prostatectomy (PhD dissertation) DiVa portal2024.
 589. 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.
 590. Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med*. 2013;10 Suppl 1:53-64.
 591. 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.
 592. 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.
 593. 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.
 594. Kollberg KS, Wilderang 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. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):418-25.
 595. Wittmann D, Mehta A, McCaughan E, Faraday M, Duby A, Matthew A, et al. Guidelines for Sexual Health Care for Prostate Cancer Patients: Recommendations of an International Panel. *J Sex Med*. 2022;19(11):1655-69.
 596. sexologi Sff. Aktuell medlemsinformation 2018 [Cited 20230222]. Available from: <http://www.svensksexologi.se/aktuell-medlemsinformation/>.

597. 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).
598. Lindberg L. Sexologi för psykologer och psykoterapeuter. Lund: Studentlitteratur; 2020.
599. Sandberg L, Larsdotter S. Äldres sexualitet : hälsa, rättigheter och njutning. Huddinge: Södertörns högskola; 2022.
600. Holmberg M, Arver S, Dhejne C. Supporting sexuality and improving sexual function in transgender persons. *Nature reviews Urology*. 2019;16(2):121-39.
601. 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.
602. Jagervall C, Gunnarsson AB, Bruggemann A. [Not Available]. *Lakartidningen*. 2016;113.
603. 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.
604. Matsushita K, Tal R, Mulhall JP. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2012;9(5):1454-8.
605. 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.
606. 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.
607. 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.
608. El-Khatib FM, Towe M, Choi J, Yafi FA. Management of Climacturia During Inflatable Penile Prosthesis Surgery. *Curr Urol Rep*. 2019;20(4):16.
609. Yafi FA, Brady J, Wilson SK. A new male sling for minimal to moderate incontinence and climacturia. *Int J Impot Res*. 2020.
610. 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.
611. O'Neil BB, Presson A, Gannon J, Stephenson RA, Lowrance W, Dechet CB, et al. Climacturia after definitive treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2014;191(1):159-63.
612. 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.

613. 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.
614. 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.
615. 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.
616. 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.
617. 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.
618. 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.
619. 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.
620. Lin H, Wang R. The science of vacuum erectile device in penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Transl Androl Urol.* 2013;2(1):61-6.
621. 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.
622. Mainwaring J, Wibowo E, Wassersug R, Jagervall C. Assessment of the Elator Penile Support Device for Patients with Prostate Cancer and Their Partners Affected by Severe Erectile Dysfunction. *Urologic Nursing.* 2022;42:189.
623. White ID, Wilson J, Aslet P, Baxter AB, Birtle A, Challacombe B, et al. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *International journal of clinical practice.* 2015;69(1):106-23.
624. Fode M, Sonksen J. Sexual Function in Elderly Men Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT). *Sex Med Rev.* 2014;2(1):36-46.
625. 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. *The Journal of urology*. 2012;187(6):2162-6.
626. Oliffe J. Embodied masculinity and androgen deprivation therapy. *Sociol Health Illn*. 2006;28(4):410-32.
 627. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-44.
 628. Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):49.
 629. 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.
 630. Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, Alukal J, Lambe M, Stattin P. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(13):1430-6.
 631. 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.
 632. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *European urology*. 2017;71(6):936-44.
 633. Averbeck MA, Marcelissen T, Anding R, Rahnama'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.
 634. 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.
 635. Baumann FT, Reimer N, Gockeln T, Reike A, Hallek M, Ricci C, et al. Supervised pelvic floor muscle exercise is more effective than unsupervised pelvic floor muscle exercise at improving urinary incontinence in prostate cancer patients following radical prostatectomy - a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2022;44(19):5374-85.
 636. Al-Zaidi Z, Lindam A, Fransson P, Samuelsson E. A mobile app as support for pelvic floor muscle training started prior to radical prostatectomy. *BJUI Compass*. 2023;4(1):114-22.
 637. 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.

638. Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *European urology*. 2011;59(6):985-96.
639. 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.
640. Cornu JN, Merlet B, Ciofu C, Mouly S, Peyrat L, Sebe P, et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. *European urology*. 2011;59(1):148-54.
641. Biardeau X, Aharony S, Campeau L, Corcos J. Artificial Urinary Sphincter: Report of the 2015 Consensus Conference. *Neurourol Urodyn*. 2016;35 Suppl 2:S8-24.
642. 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.
643. Dieperink KB, Johansen C, Hansen S, Wagner L, Andersen KK, Minet LR, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *British journal of cancer*. 2013;109(12):3005-13.
644. Allen S, Kilian C, Phelps J, Whelan HT. The use of hyperbaric oxygen for treating delayed radiation injuries in gynecologic malignancies: a review of literature and report of radiation injury incidence. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(10):2467-72.
645. 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. *The lancet oncology*. 2019.
646. 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.
647. 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.
648. 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.
649. Läkartidningen. Stor variation i kostråden vid strålbehandling av lilla bäckenet. 2018;115:FALY Stockholm2018 [2024-03-04]. Available from: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/originalstudie/2018/10/stor-variation-i-kostraden-vid-stralbehandling-av-lilla-backenet/>.

650. Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram
bäckencancerrehabilitering 2023 [cited Cited: 2024-03-04. Available
from:
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/backencancerrehabilitering/vardprogram/>.
651. 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.
652. 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.
653. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy
for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Diseases of the
colon and rectum*. 2012;55(10):1081-95.
654. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the
treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(3):304-25.
655. 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.
656. Ouzaid I, Xylinas E, Ploussard G, Hoznek A, Vordos D, Abbou CC, et
al. Anastomotic stricture after minimally invasive radical prostatectomy:
what should be expected from the Van Velthoven single-knot running
suture? *Journal of endourology / Endourological Society*.
2012;26(8):1020-5.
657. 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.
658. 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.
659. 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.
660. 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.
661. 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.
662. 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. *The Journal of urology*. 2017;197(1):191-4.
663. 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.
 664. 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.
 665. Colloca G, Venturino A, Governato I, Checcaglini F. Incidence and Correlates of Fatigue in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(1):5-11.
 666. Birtle AJ, Formisano L, Descamps V, Weisenseel P, Vilaseca A. Early Identification and Management of Patients with Rash on Apalutamide. *Oncol Ther*. 2024;12(3):609-20.
 667. Brook TS, Seetsen T, Dercksen MW, van Riel A, Derleyn VA, van den Bosch J, et al. Results of the Dutch scalp cooling registry in 7424 patients: analysis of determinants for scalp cooling efficacy. *Oncologist*. 2024;29(10):e1386-e95.
 668. Rönningås U, Holm M, Fransson P, Beckman L, Wennman-Larsen A. Symptoms and quality of life among men starting treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer - a prospective multicenter study. *BMC Palliat Care*. 2024;23(1):80.
 669. 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.
 670. 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.
 671. 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.
 672. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *Bonekey Rep*. 2015;4:716.
 673. 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.
 674. 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.

675. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(1):48-58.
676. 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.
677. 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.
678. 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.
679. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3697-704.
680. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(4):335-46.
681. 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.
682. 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.
683. 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.
684. 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.
685. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.
686. 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.
687. 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.
 688. 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.
 689. 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. *Eur Urol Focus.* 2019;5(6):1029-57.
 690. 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. *Urol Oncol.* 2021;39(12):830.e17-.e26.
 691. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(31):3781-6.
 692. Axen E, Stranne J, Mansson M, Holmberg E, Arnsrud Godtman R. Biochemical recurrence after radical prostatectomy - a large, comprehensive, population-based study with long follow-up. *Scand J Urol.* 2022;56(4):287-92.
 693. 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. *The Journal of urology.* 2021;206(3):623-9.
 694. Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2017;20(2):221-7.
 695. 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.



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. Broschyren 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: cancercentrum.se/diagnosbehandling/cancerdiagnoser/prostata/informationmaterial.10142.html



BILAGA 2

Exempel på protokoll för MRT prostata

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

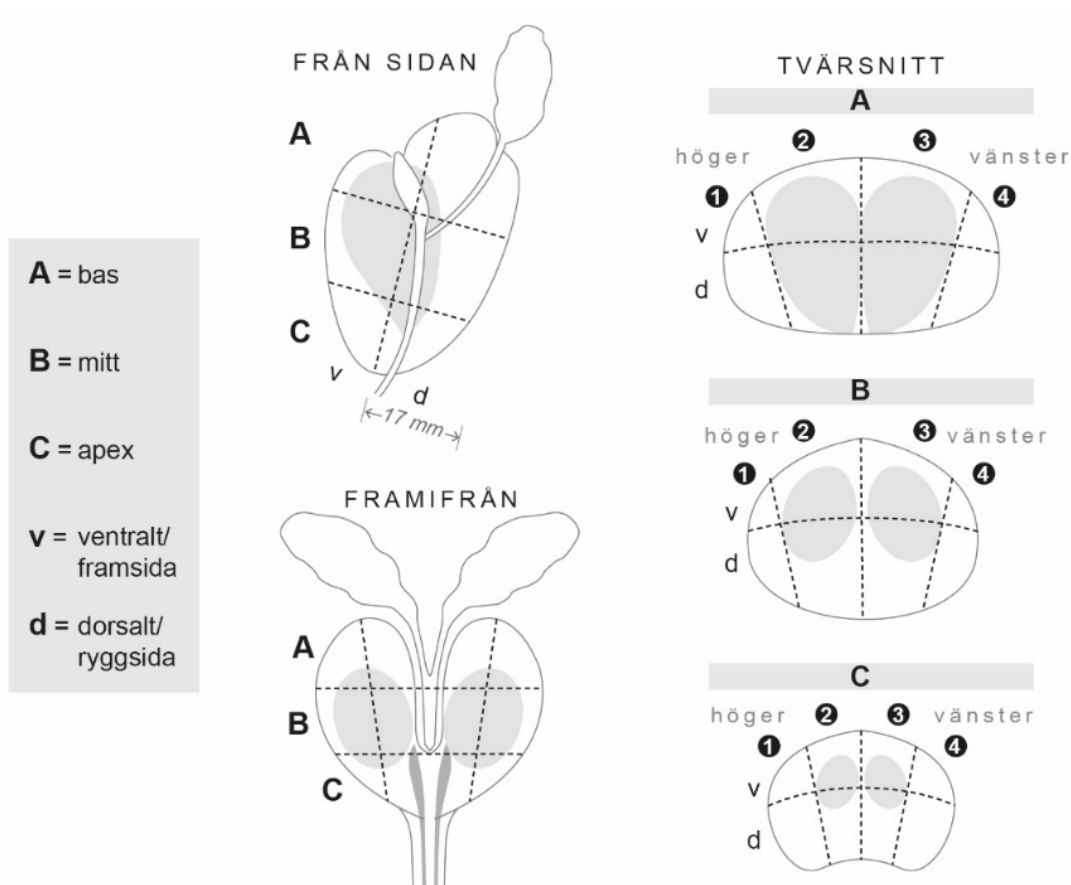
Parametrar Sekvenser	Puls- sekvens	TR/TE (ms)	Snitt- tjocklek (mm)	Gap	FOV (mm)	Upplösning Fas/Frekv. (mm)		
T2-viktad sagittal/axial/koronal	TSE/FSE	Beror på fabrikat och magnet- styrka	3	inget	120-200	$\leq 0,7/\leq 0,4$	Biparametriskt	Multiparametriskt
DWI, axial b=50, 2-500, 800-1000 + Högt b-värde 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 anteriort 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			Kostn. grupp: Sign
☐ Patienten samtycker inte till ett prov sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet. Nej-talong bifogas			Antal kloss: Sign
☐ Patienten är vid provtillfället oförmögen att lämna samtycke			Storsh. kloss: Sign
Laboratoriets anteckningar (Skriv inte i markerade fält. Remissen databehandlas)			
1AD	2BV	4CD	Antal glas Sign
1BD	2CV	4AV	
1CD	3AD	4BV	Storsh. glas Sign
1AV	3BD	4CV	
1BV	3CD		☐ EM ☐ Foto ☐ IF ☐ Imprint ☐ Material -70° ☐ Annat ☐ Inlämn sign
1CV	3AV		
2AD	3BV		
2BD	3CV		
2CD	4AD		
2AV	4BD		

BILAGA 5

Kvalitetsdokument för patologi

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Prostatacancer			Dok. nr. 1
Framtagen av URO-KVAST	Utgåva Version 4.3	Fastställt 2023-06-05	Sida 1 (23)

Innehållsförteckning

1. Klinisk bakgrundsinformation	310
2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet	311
3. Utskriftningsanvisningar	312
4. Analyser	313
5. Information i remissens svarsdelen	314
6. Rekommenderade klassifikationssystem	320
8. Övrigt	327
9. Referenser och länkar	328
Appendix 1. Immunhistokemi	332
Appendix 2. Förslag på standardiserat svar av total prostatektomi	335

1. Klinisk bakgrundsinformation

Morfologiskt diagnostiseras prostatacancer antingen incidentellt på TUR-P-material, transvesikala enukleationspreparat eller andra operationspreparat från bäckenregionen, eller som led i utredning vid misstanke om



prostatacancer, och då oftast på mellannålsbiopsier (MNB). I allt större utsträckning tas riktade MNB mot lesioner synliga vid magnetisk resonanstomografi (MRT), ibland samtidigt med systematiska MNB. Därtill utförs bedömning på radikala prostatektomipreparat (RP) vad gäller positiva marginaler, extraprostatisk extension (EPE), överväxt på intilliggande organ samt slutgiltig bedömning av malignitetsgrad enligt Gleason, ISUP-grad och TNM stadium.

Rekommenderad malignitetsgradering är enligt Gleason och gradgrupper (enligt WHO 2022 kan det även benämnas ISUP-grad eller WHO grad). Tills vidare rekommenderar KVAST gruppen att termen ISUP-grad används.

2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

Mellannålsbiopsier: Varje MNB som förväntas rapporteras enskilt, bör skickas i egen burk. Om två eller flera biopsier tagits från samma lokal kan man acceptera att de insänds i samma burk.

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

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

Anamnestic remissinformation:

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).
- Datum och tidpunkt när preparatet lagts i formalin.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd. Tidigare behandling av prostatacancer – hormonterapi, strålbehandling, fokal behandling som HIFU (high intensity focused ultrasound) eller IRE (irreversible electroporation).
- PSA-värde.

- Uppgifter om vad biopsi/operationsmaterialet i sin helhet omfattar. Hur många biopsier som är tagna och var (teckning/mall/bild). Ange om biopsierna utgör riktade biopsier (ofta efter MR) och/eller systematiska.
- Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk måste överensstämja med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på burklocket då detta kan leda till förväxlingar).

3. Utskärningsanvisningar

Mellannålsbiopsier: längden mäts och biopsierna bäddas var för sig. Om två biopsier/flera biopsier insänts i samma burk kan de klotsas ihop. Lokala rutiner tillåts så länge individuell rapportering av enskilt insända biopsier säkras.

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

Enukleationspreparat: preparatet ska vägas, om inte operatören har gjort det. Preparatet skivas därefter i 3-5 mm skivor som inspekteras avseende eventuella tumörsuspekta områden. Ta med bitar där det finns med rester av prostatans perifer zon om den går att urskilja. Antalet bitar beror på antalet tumörmisstänkta områden samt resektatets storlek. Målsättningen bör vara att ligga i linje med internationell standard och undersöka minst 8 kassetter.

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

Anteckna skador eller avvikande utseende samt om det eventuellt finns lösa vävnadsbitar i preparatburken. Ange om vesiculae seminale är kompletta

eller enbart stumpar, då denna notering är viktig vid planering av eventuell postoperativ strålbehandling. Om inte hela vesiklarna avlägnats vid prostatektomin, måste ett större strålfält planeras.

Preparatet skäres i 4-5 mm tjocka skivor horisontellt, vinkelrätt mot den rektala ytan och vinkelrätt mot distala delen av prostatiska urethra, helst med hjälp av skärmaskin eller jigg (se Fig. 1). Apex och bas skäres med sagittala snitt. Vesiklarna kan undersökas antingen genom att bäddas i sin helhet eller genom bäddning av de basala delarna (dvs delarna närmast prostata). De flesta fall av vesikelinvasion av cancer sker genom inväxt genom vesikelbasen men i enstaka fall förekommer isolerad spridning till distala delarna av vesikeln. Det är valfritt om man önskar använda transversell eller longitudinell snittning.

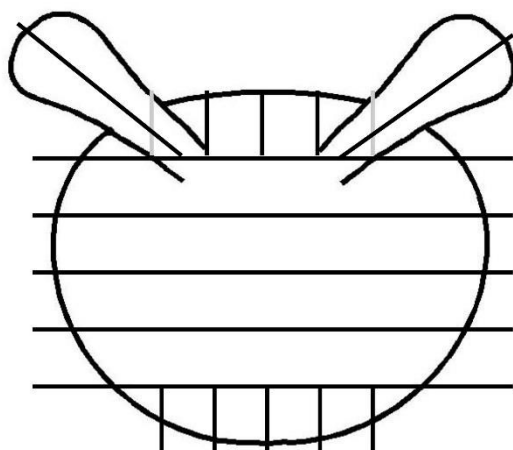


Fig. 1. Utskärningsschema prostatektomipreparat

Lymfkörtelutrymning: Varje fraktion undersöks separat, eventuellt med nivåsnitt för upptäckt av mikrometastaser. Bäst resultat erhålls om samtliga körtlar bäddas var för sig. Mindre lymfkörtlar (<4 mm i största diameter) som inte delas kan dock läggas samman i en kassett. Resterande fettvävnad kan bäddas men det är inte obligatoriskt. I detta material ses ofta små lymfkörtlar vid mikroskopering.

4. Analyser

Konventionell färgning

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

Immunhistokemiska färgningar

När MNB 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 keratin (CK34β12), cytokeratin 5 och p63. Dessa tre markörer anses likvärdiga i de flesta situationer. De utfaller positivt i benigna körtlar och negativt i cancer. Negativt färgningsutfall i enstaka körtlar ska inte övertolkas, eftersom detta kan förekomma även i benign vävnad. Det finns också markörer som är positiva i cancer. Den vanligaste är alfa-metylacyl-CoA-racemas (AMACR, antikropp mot det cytoplasmatiske proteinet 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 prostatacancer. Det rekommenderas därför inte att samtliga biopsier rutinmässigt färgas immunhistokemiskt.

I *Appendix 1* återfinns detaljerade rekommendationer av vilka antikroppar som kan användas.

5. Information i remissens svarsdel

På sikt är målet att i första hand mellannålsbiopsier och senare även prostatektomier besvaras i synoptiska standardiserade svarsmallar på INCA (informationsnätverk för cancervården tillhörande RCC). Förslag på svarsmall för prostatektomi återfinns i *Appendix 2*.

Mellannålsbiopsiutlåtande

Utlåtandet skall innehålla:

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Biopsins längd anges för varje fraktion (se nedan).
- Benigna biopsier kan sammanfattas i en gemensam mening. Alternativt kan varje fraktion beskrivas var för sig. Därtill anges relevanta förändringar som t.ex. granulomatös inflammation vilken kliniskt kan imitera malignitet eller akut inflammation som kan vara PSA-förhöjande.
- Om det inte finns invasiv cancer i någon biopsi, ska eventuell höggradig prostatisk intraepitelial neoplas (HGPIN) anges i förekommande biopsier.



- Förekomst av intraduktal cancer (IDC) ska anges oavsett förekomst av invasiv cancer.

Vid fynd av prostata adenocarcinom skall utlåtandet dessutom innehålla:

- Varje fraktion med cancer skall besvaras separat.
- Histologisk tumörtyp och ev. subtyp.
- Utbredning av cancer i mm.
- Gleasongrad.
- Rapportering av % Gleasongrad 4 vid cancer med Gleasonsumma (GS) 7 (se nedan).
- Vid GS 7 och GS 8 (4+4) ska det anges om det finns kribiformt grad 4 mönster eller inte.
- Eventuell intraduktal cancer anges vid förekomst (se nedan), men behöver inte negeras om det inte finns.
- Eventuell perineural tumörväxt anges vid förekomst, eftersom förekomst av perineural tumörväxt talar emot aktiv monitorering. Nationella vårdprogramsgruppen för prostatacancer önskar att avsaknad av perineural tumörväxt anges (negeras), t ex i slutet av utlåtandet.
- Eventuell extraprostatisk extension (EPE) eller intravaskulär tumörväxt anges vid förekomst, men behöver inte negeras om det inte finns. Vid EPE bör det framgå i vilka burkar/fraktioner det finns.

Biopsilängd

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

Rapportering av procentuella andelen grad 4

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

På MNB kan man antingen ange % andelen grad 4 i varje biopsifraktion och en sammanfattande % vid slutet av utlåtandet, baserat på all cancer i biopsiserien. Alternativt ange % andelen grad 4 i den globala GS vid ISUP-grad 2 och 3.

Exempel på utlåtande:

Prep 1. Mellannålsbiopsi 10 mm, med acinärt adenocarcinom 6 mm, Gleasongrad 3+4 (ca 30 % grad 4), med förekomst av kribiformt grad 4 mönster.

Rapportering av intraduktal cancer

Enligt WHO 2022 har förekomst av IDC hos patienter med invasiv prostata cancer negativ prognostisk påverkan och det är viktigt att rapportera IDC i utlåtandet.

WHO tar inte ställning till om IDC ska inkluderas i Gleasongraderingen vid samtidig invasiv cancer, men anger att man bör specificera om man följer ISUP eller GUPS rekommendationer. ISUP (International Society of Urological Pathology) och GUPS (Genitourinary Pathology Society) har delvis olika ståndpunkter vad gäller intraduktal cancer. KVAST gruppen har valt att främst följa ISUPs rekommendationer.

IDC utan förekomst av invasiv cancer ska ej graderas. IDC vid samtidig invasiv cancer ska räknas med i tumörlängd och i GS (enligt ISUP 2019). Kribiform IDC graderas som Gleasongrad 4 medan solid IDC eller IDC med comedonekros graderas som Gleasongrad 5. Det ska anges i utlåtandet att det finns förekomst av IDC då det har prognostisk signifikans oberoende av GS. Immunhistokemi för basalceller bör göras om det inte är någon säker invasiv cancer eller om medräkning av IDC i GS ändrar GS, främst vid GS 6 och GS 7 (enligt GUPS och ISUP). I dessa fall är det viktigt att det tydligt framgår av utlåtandet att IDC medräknats i GS.



1. *Exempel 1:*
2. *Acinärt adenocarcinom och IDC 10 mm, Gleasongrad 3+5 där IDC har medräknats i tumörlängd och Gleasongrad. Grad 5-komponenten utgörs av IDC.*
- 3.
4. *Exempel 2:*
5. *Acinärt adenocarcinom och IDC 10 mm, Gleasongrad 4+5 där IDC har medräknats i tumörlängd och Gleasongrad.*

Sammanfattande PAD (diagnostexten) ska, vid **systematiska biopsier**, innehålla:

Antal biopsier av antalet insända som innehåller cancer. Global GS samt ISUP-grad. Sammanlagd längd cancer anges, eventuellt anges även sammanlagd längd av biopsierna. Vid förekomst av EPE, IDC, perineural-, intravaskular tumörväxt anges det i PAD.

Exempel på diagnostext/PAD:

1-12. Mellannålsbiopsier från prostata med acinärt adenocarcinom i 3 av 12, Gleasonsumma 3+4=7 (ca 10 % grad 4), ISUP-grad 2. Total cancerlängd/biopsilängd är 18/140 mm. Förekomst av perineural tumörväxt.

Vid **riktade mellannålsbiopsier** från flera separata lesioner kan varje lesion Gleasongraderas för sig, beroende på lokala överenskommelser. Först Gleasongraderas varje enskild biopsi, sedan anges en global GS för hela lesionen. Det är viktigt att enskilda cancerlängder per biopsi framgår, eftersom detta har betydelse för uppskattning av tumörvolymen. Den längsta cancerutbredningen i en enskild biopsikolv motsvarar den minsta möjliga tumördiametern.

Om **både riktade och systematiska biopsier** tagits samtidigt, måste det tydligt framgå av patologiremissen vilka burkar som innehåller riktade och vilka som innehåller systematiska biopsier. Varje enskild lesion erhåller en GS och de systematiska biopsierna erhåller en global GS. Om informationen är inkomplett/saknas då kan en global GS anges för samtliga biopsier dock med hänvisning till detaljerna i utlåtandet.

Exempel på diagnostext/PAD:

1-4 (Lesion 1). Acinärt adenocarcinom i 3 av 4 biopsier, Gleasonsumma 4+3=7 (ca 70 % grad 4), ISUP-grad 3. Största enskilda cancerlängd är 9 mm.

5-8 (Lesion 2). Acinärt adenocarcinom i 2 av 4 biopsier, Gleasonsumma $3+3=6$, ISUP-grad 1. Största enskilda cancerlängd är 11 mm.
 9-14 (systematiska biopsier). Acinärt adenocarcinom i 3 av 6 biopsier, Gleasonsumma $3+4=7$ (ca 20 % grad 4), ISUP-grad 2. Total cancerlängd/biopsilängd är 18/80 mm.

Om cancermisstanken är svag, ex vid förekomst av ett fåtal atypiska körtlar som inte uppfyller kriterierna för cancer eller vid diskrepans mellan immunfärgning och histologi, använd då termer såsom ”**oklart fynd/svårvärderad körtelatypi etc.**” (M69700 - körtelatypi). Använd termen ”misstänkt cancer” om misstanken är stark (M81401- misstanke på adenocarcinom).

Man bör alltid försöka Gleasongradera en cancer oavsett hur liten den är.

TUR-P och enucleationspreparat

Utlåtandet skall innehålla:

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Mängd material (antal gram) som inkommit om uppgift om detta saknas på remissen. För enucleationspreparat antal vävnadsbitar och dess dimensioner.
- Om det inte finns invasiv cancer, ska eventuell HGPIIN anges.
- Förekomst av intraduktal cancer (IDC) ska anges.

Vid eventuellt fynd av adenocarcinom skall utlåtandet dessutom innehålla:

- Histologisk tumörtyp och ev. subtyp.
- Uppgift om cancer föreligger i ≤ 5 % eller >5 % av undersökt material, enligt TNM-klassifikationen. Fastställandet är av vikt då detta avgör stadieindelningen T1a eller T1b.
- Gleasongradering.
- Rapportering av % Gleasongrad 4 rekommenderas i fall av cancer med GS 7.
- Vid GS 7 och GS 8 (4+4) rekommenderas att det anges om det finns kribriformt grad 4 mönster eller inte.
- Perineural- och lymfovaskulär invasion ses sällan men skall i förekommande fall rapporteras.

För **Diagnostext/PAD** v.g. se MNB-diagnostext/PAD.



Prostatektomiutlåtande

- Hur många fraktioner (burkar) som inkommit till laboratoriet.
- Varje fraktion och vad den innehåller skall beskrivas i utlåtandet. Skivornas numrering och förhållande till apex och bas skall framgå, liksom tuschmärkning.
- Makrobeskrivning: mått, vikt (utan vesiklar) och andra eventuella makroskopiska fynd.
- Förekomst av vesiklar: hela eller delar.

Mikroskopiskt anges:

- Histologisk tumörtyp och ev. subtyp.
- GS samt ISUP-grad. Fastställandet av utbredningen av olika tumörfoci och deras GS underlättas om tumörens konturer markeras på glaset / bilden (lokala rutiner). GS i radikala prostatektomipreparat anges separat för den största tumörhärden och i förekommande fall även för mindre tumörhärden med högre GS. Ytterligare minimala foci behöver inte graderas separat. S.k. global GS baserad på all sammantagen cancer bör inte användas i prostatektomipreparat.
- Eventuell förekomst av IDC medräknas i GS. Var god se avsnittet ovan om IDC.
- Rapportering av % Gleason grad 4 bör anges i fall av cancer med GS 7.
- Vid GS 7 och GS 8 (4+4) bör det anges om det finns kribiformt grad 4 mönster.
- Tumörlokalisering: PZ-, eller TZ- tumör med angivande av största tumörhärden med två dimensioner samt hur många storsnitt den finns i. Eventuellt upprättande av tumörkarta enligt lokala rutiner.
- Fynd av EPE. NVP önskar att EPE rapporteras vid förekomst både som lokalisering samt utbredning i mm (största radiella och största breddmått).
- Eventuellt lymfovaskulär invasion.
- Förekomst av posterolaterala nervbuntar kan anges (korrelation med nervsparande kirurgi).
- Tumörfynd i omgivande strukturer (i muskelväggen i vesicula seminalis extraprostatiskt eller i blåshals).
- Vid positiva resektionsränder anges lokalisering och längden i mm. Positiv resektionsrand definieras som cancerceller som når fram till tuschmarkerad resektionsyta. Cancer som växer mycket nära resektionsranden utan att nå fram till denna räknas som negativ

resektionsrand. Vid positiv resektionsrand bör det anges vilket Gleasonmönster som ses ut i resektionsytan.

- Eventuell kommentar om tumören i förhållande till tidigare MNB.
- Mikroskopiskt fynd i andra fraktioner (lymfkörtlar, px etc). Antal lymfkörtelmetastaser och diametern av den största metastashärden bör anges.
- pTNM-klassifikation. Subindelningen av pT2 används inte längre.

6. Rekommenderade klassifikationssystem

Prostata är uppbyggd av körtlar och gångar 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:

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

Klassificering av intraduktala epiteliala neoplasier

Höggradig prostatisk intraepitelial neoplasi (HGPIN) utgörs av atypiska epitelceller med kärnor med prominenta nukleoler i normalstora eller dilaterade körtelstrukturer med bibehållna basalceller. Entiteten låggradig PIN finns inte längre enligt WHO 2022. Förekomst av kribriform morfologi, komedonekros eller grav atypi utesluter en diagnos av HGPIN och talar för AIP eller IDC (se nedan). Om det inte finns samtidig invasiv cancer ska antalet fraktioner med HGPIN anges i utlåtandet/PAD eftersom risken för cancer är högre om HGPIN ses i flera biopsier.

Intraduktal cancer (IDC) definieras som förstörade gångar, med förekomst av basalceller, med antingen:

1. Solitt eller ”tätt” kribriformt mönster (>50 % av körteln utfylls av epitel i förhållande till lumina) och/eller komedonekros.
- eller



2. "Löst" kribriformt mönster (<50 % av körteln utfylls av epitel i förhållande till lumina) eller mikropapillärt mönster med uttalad kärnpleomorfism.

Förekomst av intraduktal cancer är förenat med sämre prognos oavsett Gleasonsumma.

För körtlar som har mer uttalad arkitektonisk och/eller cellulär atypi än HGPIN, men inte når upp till kriterierna för IDC finns en nyligen föreslagen kategori där termen **atypisk intraduktal proliferation (AIP)** kan användas. Det finns dock inte konsensus för terminologin och andra namn som också kan användas är "atypisk kribriform proliferation" eller "atypisk intraduktal proliferation misstänkt för IDC" enligt WHO 2022.

Klassificering av maligna tumörer enligt WHO 2022

Acinärt adenocarcinom

Den helt dominerande cancertypen i prostata är acinärt adenocarcinom (ca 95 %). I WHO 2022 har terminologin *varianter* av acinärt adenocarcinom ändrats till termen *subtyper*. Termen *variant* används nu för genetiska förändringar snarare än morfologiska. Dock kallar man atrofisk, pseudohyperplastisk, microcystisk, skumcellig, mucinös/ adenocarcinom med mucinösa drag (tidigare angivet *varianter*) nu för **ovanliga histologiska mönster** av acinärt adenocarcinom och inte för subtyper.

Subtyper av acinärt adenocarcinom har distinkt morfologi och prognos och utgörs av signetringcellslig, pleomorf jättecells, sarkomatoid, och prostatisk intraepitelial neoplas (PIN)-lik cancer.

Acinärt adenocarcinom i prostata visar frekvent viss neuroendokrin differentiering vid immunhistokemisk undersökning för neuroendokrina markörer, men denna differentiering saknar prognostisk eller terapeutisk roll, och immunhistokemisk infärgning behöver ej utföras rutinemässigt. En subgrupp av adenocarcinom med Panethcellslig neuroendokrin differentiering har beskrivits. Encells infiltration av dessa celler ska ej uppgreda Gleasongraden.

Duktalt adenocarcinom

Denna tumör utgör en annan typ av prostata adenocarcinom som är mer aggressiv än acinärt adenocarcinom och är därför mycket viktig att känna igen. Oftast förekommer det tillsammans med acinärt adenocarcinom. För diagnosen duktalt adenocarcinom i radikala prostatektomier krävs att den duktalet komponenten utgör mer än 50 % av tumören. I MNB används termen *adenocarcinom med duktalt mönster*. Duktalt adenocarcinom

graderas som Gleason grad 4, förutom om det finns förekomst av comedonekros vilket utgör grad 5.

Neuroendokrina tumörer

Småcellig neuroendokrin cancer (SCNEC) är väldigt sällsynt (mindre än 1 %) men är vanligare än storcellig neuroendokrin cancer (LCNEC) och högt differentierad neuroendokrin tumör. SCNEC har lågt PSA. LCNEC ses nästan enbart efter androgen blockad och utgör då behandlingsrelaterad neuroendokrin prostatacancer (se nedan). Neuroendokrina tumörer ska ej Gleason graderas. Både SCNEC och LCNEC är ofta blandade med acinärt adenocarcinom (mixed/blandad neuroendokrin neoplasm) och har dålig prognos.

Behandlingsrelaterad neuroendokrin prostatacancer (t-NEPC)

Efter androgen blockad uppvisar en del adenocarcinom komplett eller partiell neuroendokrin differentiering. Dessa tumörer har liknande eller samma klinisk presentation som SCNEC eller LCNEC. De utgör 10-15 % av kastrationsresistent prostata cancer. Båda ses ofta blandade med acinärt adenocarcinom.

Gleasongradering

Den morfologiska bedömningen i denna framställning avser i sin helhet adenocarcinom.

Gleasonsystemet för att histopatologiskt bedöma primärtumören vid prostatacancer konstruerades 1966. Gleasonsystemet ska inte användas för att gradera metastaser. Primärtumören ska inte Gleasongraderas efter hormon- eller strålbehandling om det ses behandlingseffekt.

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 modifikationen 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, ISUP-grad 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.

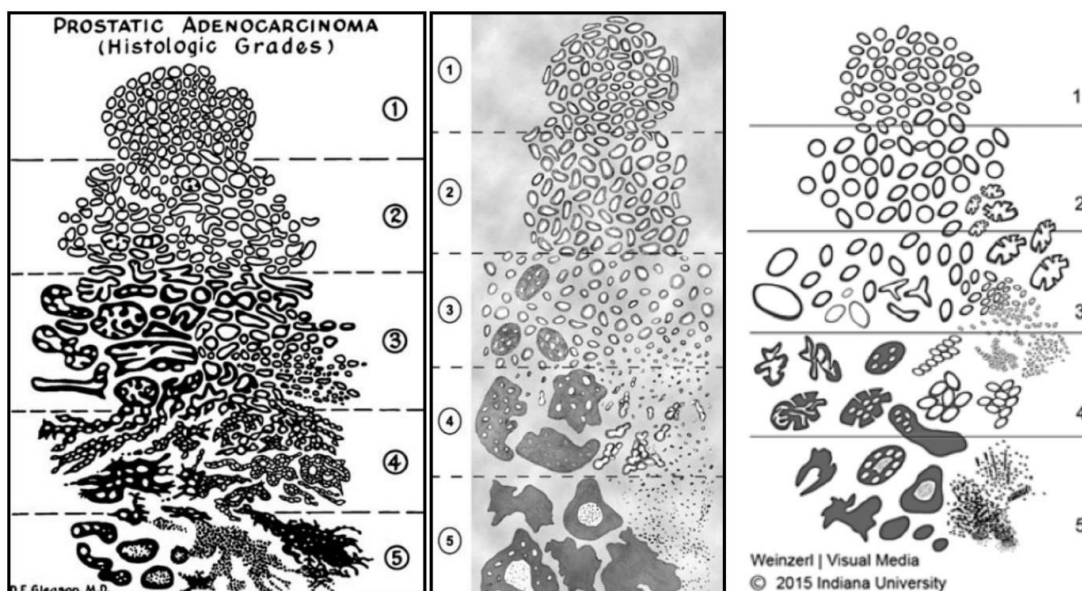


Fig 2. Till vänster ses Gleasons originalteckning från 1966, i mitten illustreras den modifikation som genomfördes 2005, till höger de förändringar som gjordes i samband med konsensuskonferensen ISUP 2014.

Några kännetecken för de olika Gleasongraderna:

Grad 1:

I ursprungliga beskrivningen var Gleasongrad 1 en nodulär tumör med runda, tätt packade och likstora körtlar, men Gleasongrad 1 tillämpas inte längre. Detta mönster inkluderade sannolikt en del benigna förändringar.

Grad 2:

- Runda till ovala körtlar som uppträder separat men med större storleksvariation än grad 1.
- Avståndet mellan körtlarna är inte större än en körteldiameter.

- Skall undvikas på MNB.

Grad 3:

- Större variation av körtlarnas storlek, form och inbördes avstånd än i grad 2.
- Infiltrativt och dissekerande växtsätt mellan icke-neoplastiska körtlar.
- Typiskt med mikrokörtlar.

Grad 4:

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

Grad 5:

- Så gott som komplett förlust av körteldifferentiering.
- Solida kolvar eller större tumörsjok.
- Dissocierade cancerceller (unicellulär spridning).
- Nekros av komedotyp.

Studier har påvisat en betydande variation av hur patologer Gleasongraderar samma MNB-preparat. Detta talar för att det är värdefullt att preparaten eftergranskas och demonstreras inför behandlingsbeslutet, till exempel inför aktiv monitorering hos män med lång förväntad kvarvarande livstid. Det finns normerande utbildningsmaterial, var god se webbadresser i referensavsnittet.

Mellannålsbiopsier, TUR-P och enukleationspreparat:

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

Exempel 1: 55 % grad 3 och 40 % grad 4 och < 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.

Radikal prostatektomi:

Prostatacancer är multifokal och heterogen till sin natur och ett tredje Gleasonmönster ses ofta i radikala prostatektomipreparat (RP).

Vid RP med **upp till två Gleasonmönster** i huvudtumören bildas GS av den **primära** (dominerande) graden + den **sekundära** (näst mest utbredda) graden. Femprocentsregeln gäller, dvs tumörområden med högre grad och som utgör <5 % ingår inte i GS utan benämns som **tertiär** grad.



Tumörområden av lägre grad än den primära och som utgör <5 % ingår inte i GS och får inte heller någon tertiär grad.

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

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

Vid RP med **tre Gleasonmönster**, enligt WHO 2016/2022 och även ISUP 2019 ska ett tredje mönster av högre grad som utgör >5 % ingå i GS som **sekundär** grad. Utgör det tredje mönstret av högre grad < 5% anges det i stället som **tertiär** grad. En RP med ett tredje mönster av lägre grad än den primära och sekundära får ingen tertiär grad.

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

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

Exempel 3: 75 % grad 4 och ca 20 % grad 5 och <5 % grad 3 blir GS $4+5=9$, ingen tertiär grad.

ISUP-grader

Ett flertal försök har gjorts att stratifiera GS i prognostiskt relevanta grupper. Vid ISUP-konferensen 2014 beslutades att rekommendera en gruppering i 5 kategorier, de s k ISUP-graderna (Tab. 1). ISUP-graderna innehåller ingen ny information jämfört med Gleasongraderingen. Den kan dock ha ett visst informationsvärde vid kontakt med patient eftersom det blir lättare att förstå att prognosen är god vid ISUP-grad 1 än när man anger graden till Gleasonsumma 6.

Både ISUP- och WHO-klassifikationen rekommenderar att Gleasonsumman och ISUP-graden rapporteras parallellt under överskådlig tid.

Tabell. 1. Definition av de fem ISUP-graderna.

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

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

7. Administrativt

SNOMED koder

V.g. se WHO boken:

WHO Classification of Tumours Editorial Board, Urinary and Male Genital Tumors, 5:e upplagan, IARC Press, Lyon, 2022.

Tabell 2. *TNM-klassifikationen av prostatacarcinom, 8:e upplagan.*

T – Primärtumör – Klinisk klassifikation	
TX	Primärtumörens utbredning kan ej bedömas
T0	Ingen påvisad primärtumör
T1	Tumör som kliniskt inte är palpabel
T1a	Tumör accidentellt funnen vid histologi i 5 % eller mindre av resecerad vävnad
T1b	Tumör accidentellt funnen vid histologi i mer än 5 % av resecerad vävnad
T1c	Tumör identifierad i mellannålsbiopsi
T2	Tumör som är palpabel och är begränsad till prostata
T2a	Tumören engagerar hälften av ena loben eller mindre
T2b	Tumören engagerar mer än hälften av ena loben men inte båda loberna
T2c	Tumören engagerar båda loberna
T3	Tumören sträcker sig utanför prostata
T3a	Extraprostatisk extension (uni- eller bilateralt) inkluderande mikroskopisk invasion av blåshals
T3b	Tumören infiltrerar vesicula seminalis
T4	Tumören är fixerad till eller infiltrerar intilliggande vävnad annan än vesicula seminalis: extern sfinkter, rectum, levatormuskeln eller bäckenväggen



pT – Primärtumör – Patologisk klassifikation	
pT2*	Begränsad till prostata
pT3	Extraprostatisk extension (EPE)
pT3a	Extraprostatisk extension eller mikroskopisk invasion av blåshals
pT3b	Vesicula seminalis infiltration
pT4	Infiltration av blåsa och/eller rectum

*det inte finns någon pT1 kategori eller pT2 subkategori i pTNM

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

*Lymfkörtelmetastaser som är mindre än 0,2 mm kan benämnas pNmi

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

Kvalitetsindikatorer:

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

Kodning:

Tilläggs kod till adenocarcinom (M81403) är Gleason summa-kod. Vid riktade MNB från flera lesioner och ev. systematiska MNB bör GS-koden för den högsta globala GS registreras.

8. Övrigt

Adresslista till deltagarna i KFAST-gruppen för uropatologi

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

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

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

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

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

Lorand Kis
Unilabs Capio S:t Göran klinisk patologi och cytologi,
Vårdvägen 6, 11291 Stockholm
Tel: 0730410790
E-mail: lorand.kis@unilabs.com

9. Referenser och länkar

Artiklar och konsensusdokument

1. Amin MB, Lin DW, Gore JL et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand



- Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138;1387-1405.
2. Atallah C, Toi A, van der Kwast TH. Gleason grade 5 prostate cancer: sub-patterns and prognosis. *Pathology*. 2021 Jan;53(1):3-11.
 3. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L. Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch* 2014;464;583-587.
 4. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):39-47.
 5. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L. The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. *Histopathology* 2014;64;405-411.
 6. Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Varma M, Montironi R. Handling and reporting of radical prostatectomy specimens in Europe: a web-based survey by the European Network of Uropathology (ENUP). *Histopathology* 2008;53;333-339.
 7. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International society of urological pathology consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. *Adv Anat Pathol* 2011;18;301-305.
 8. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38;e6-e19.
 9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40;244-252.
 10. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, *et al*. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Apr 1;145(4):461-493.
 11. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2007;60;35-42.

12. Kench JG, Amin MB, Berney DM, Comp  rat EM, Cree IA, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Moch H, Netto GJ, Raspollini MR, Rubin MA, Tan PH, Tsuzuki T, Turjalic S, van der Kwast TH, Zhou M, Srigley JR. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. 2022 Oct;81(4):447-458.
13. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D *et al*. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol* 2016; **29**: 630-6.
14. Samaratunga H, Samaratunga D, Perry-Keene J, Adamson M, Yaxley J, Delahunt B. Distal seminal vesicle invasion by prostate adenocarcinoma does not occur in isolation of proximal seminal vesicle invasion or lymphovascular infiltration. *Pathology*. 2010 Jun;42(4):330-3.
15. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, McKiernan JM, Montironi R, Renshaw AA, Reuter VE, Wheeler TM. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1568-1576.
16. van der Kwast TH, van Leenders GJ, Berney DM, Delahunt B, Evans AJ, Iczkowski KA, McKenney JK, Ro JY, Samaratunga H, Srigley JR, Tsuzuki T, Varma M, Wheeler TM, Egevad L. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2021 Aug 1;45(8):1118-1126.
17. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, *et al*. ISUP Grading Workshop Panel Members. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99.
18. Varma M, Berney DM, Algaba F, Camparo P, Comperat E, Griffiths DF, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Egevad L. Prostate needle biopsy processing: a survey of laboratory practice across Europe. *J Clin Pathol* 2013;66:120-123.
19. Wu S, Lin X, Lin SX, Lu M, Deng T, Wang Z, Olumi AF, Dahl DM, Wang D, Blute ML, Wu CL. Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2019 Oct;53(5):287-294.



Böcker

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Urinary and Male Genital Tumors, 5:e upplagan, IARC Press, Lyon, 2022.
2. Cheng, MacLennan and Bostwick. Urologic Surgical Pathology 4th ed, Elsevier Inc., Philadelphia 2020.

Referens till Appendix 1 "Immunohistochemistry in Prostate Pathology" av Kristiansen and Epstein kan hämtas från Dako's hemsida.

Webbadresser

En par normerande bilddatabaser har upprättats med hjälp av internationella experter:

<http://isupweb.org/pib-start/>

<https://tissuumaps.research.it.uu.se/sthlm3/index.html>

Appendix 1. Immunhistokemi

Adenocarcinom i prostata

Basalcellsmarkörer – markörer som är negativa vid malignitet

Vid morfologisk misstanke om cancer stödjer total avsaknad av basalceller, vid immunhistokemisk färgning, malignitetsdiagnosen. Cytokeratin (CK HMW, CK 5/6 och CK 14) och p63 är lika användbara och ger samma resultat för färgning av basalceller. Cytokeratin ger cytoplasmatisk infärgning, p63 ger kärnfärgning. Sensitiviteten ökas vid kombination av de två.

Fallgropar: Avsaknad av basalceller kan även ses vid flera benigna förändringar som kan likna adenocarcinom. I adenos färgas ofta mer än 50 % av körtlarna in, men så få som 10 % kan vara positiva. Färgningen är ofta fläckvis och ibland färgas enbart enskilda celler.

Vid flera mönster kan falskt positiv färgning för basalcellsmarkörer ses. Vid acinärt adenocarcinom kan fokal infärgning med CK HMW och mer sällan ses p63 i cancercellerna. Detta kan ses vid alla Gleason-grader men oftare vid Gleason summa 8-10. P63 har högre specificitet för basalceller jämfört med CK HMW och visar mindre ospecifik reaktion med cancerceller. Ett problem med p63 är aberrant diffus expression av p63 i sällsynta fall av acinärt adenocarcinom. Eftersom basal distribution av färgningen saknas bör sådana fall ändå kunna identifieras som maligna.

Markörer som är positiva vid malignitet

AMACR (alfa-metylacyl-CoA-racemas, p504s) ger granulerad cytoplasmatisk infärgning i prostatacancer. AMACR uttrycks förutom i prostatacancer även i normal vävnad, såsom hepatocyter, tubulärt epitel i njure, gallblåse-epitel och i dysplastisk vävnad och maligna tumörer som colorectal cancer och papillär renalcellscancer. AMACR detekteras i upp till 90 % av prostatacancer, men uttrycket är heterogent och kan vara endast fokalt i upp till 20 % av fallen.

Använd AMACR i kombination med basalcellsmarkörer antingen som dubbelfärgning eller som trippelfärgning.

Fallgropar: På mellannålsbiopsier är ca 20 % av små foci av adenocarcinom negativa för AMACR. Cancer av skumcelligt (foamy gland), atrofisk eller pseudohyperplastiskt histologiskt mönster samt hormonbehandlad cancer uttrycker AMACR i ännu mindre utsträckning. AMACR uttrycks även i HGPIN och benigna förändringar så som adenos, partiell atrofi och postatrofisk hyperplasi.

**Markörer för diagnostik av metastaserad prostatacancer**

PSA (prostate specific antigen) - grovgranulerad, supranukleär cytoplasmatisk infärgning. PSA används för att bekräfta ursprung från prostata vid cancermetastas. Dock är PSA inte helt specifik för prostata då det även kan ses i cancer från ovarier, bröst (även manlig bröstcancer) och andra vävnader.

NKX3.1 (Homeobox protein NKX3.1) - kärnfärgning. NKX3.1 uttrycks i sekretoriskt prostataepitel i benigna och neoplastiska celler, men även sällan i benign testisvävnad och invasiv lobulär bröstcancer.

Prostein (P501S) - granulerad cytoplasmatisk infärgning. Prostein är bland de bäst validerade immunhistokemiska markörerna för prostataursprung.

Många av de fall som är PSA-negativa färgas positiva för prostein.

PSMA (prostate-specific membrane antigen) - cytoplasmatisk och membranös infärgning av prostataepitel. PSMA har lägre specificitet för prostataursprung än övriga av ovanstående markörer.

AMACR är inte användbar vid metastasutredning med differentialdiagnostik mellan prostatacancer och andra maligniteter då AMACR, förutom i prostatacancer, ofta även uttrycks i colorektalt adenocarcinom, bröst-, lung-, ovarial-, njurcellscancer samt urinblåsecancer (urotelial cancer och adenocarcinom).

ERG (Ets-related gene product) - kärnfärgning. Genfusionen *TMPRSS2-ERG* ses i majoriteten av prostata adenocarcinom och även i ca 45 % av småcellig neuroendokrin cancer från prostata, men inte i den från urinblåsa eller lunga. Småcellig neuroendokrin cancer handläggs kliniskt på samma sätt oavsett ursprung, men om det kliniskt är viktigt att bestämma primärursprunget kan olika metoder användas för att påvisa ev. genfusion. Man kan börja med immunhistokemisk undersökning av ERG, om den är positiv bekräftar det prostataursprung. Om negativt utfall utesluter det inte prostata och man kan då utföra FISH eller molekyllärpatologi.

Om PSA, prostein (P501S) och NKX3.1 används tillsammans, ökar sannolikheten att få positivitet för prostataursprung vid lågt differentierat prostata adenocarcinom.

Prostatacancer versus urotelial cancer

Mest användbara är GATA3, p63, prostein och NKX3.1.

GATA3 och p63 är kärnfärgningar som är positiva i urotelial cancer och negativa i prostatacancer.

Prostein och NKX3.1 är positiva i prostatacancer och negativa i urotelial cancer.

PSA är oftast negativ i urotelial cancer, men kan även vara negativ i höggradig prostatacancer. Kraftig infärgning av cellkärnorna med p63 är

vanligare vid urotelial cancer, men p63 kan även vara positiv vid höggradig prostatacancer.

CK7 och CK20 är positiva vid urotelial cancer, men kan även vara positiva vid höggradig prostatacancer. Markörerna rekommenderas inte längre för differentialdiagnostik mellan dessa diagnoser då överlappningen av färgningsutfall är alltför stor.

Prostatacancer versus colorectal cancer

Colorectal cancer är CK20-positiv, CK7-negativ och CDX2-positiv. CDX2 kan användas för differentiering mot prostata då markören mycket sällan är positiv i prostatacancer, men där finns undantag. Prostein och NKX3.1 är användbara för att fastställa prostataursprung.

Diagnostik av behandlad prostatacancer

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

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



Appendix 2. Förslag på standardiserat svar av total prostatektomi

MAKROBESKRIVNING

1. Radikal prostatektomi

Prostatamått: apex – bas x cm; transversal x cm; ventralt – dorsalt x cm.

Prostatavikt: gram

Vesikula seminalis mått, cm (höger resp. vänster)

Färgmarkeringar: vänster sida tuschas ex gult, höger blått, dorsalt svart och eventuellt ventralt grön.

Fraktionering: prostata har totalbäddats. Storsnitt numreras x-x från apex till bas.

Övrigt: eventuellt avvikande utseende, operationsskador etc:

2. Ev andra fraktioner: biopsier, lymfkörtlar

MIKROSKOPISKT

1. Histologisk typ och ev histologisk subtyp:

Gleasonsumma: ange GS för huvudtumören vid GS 7 ange även % grad 4

Tertiär Gleasongrad: ja, vilken/nej

Kribiformt grad-4 mönster (anges vid GS 7 och GS 8): ja/nej.

ISUP-grad: ange ISUP-grad för huvudtumören.

Lokalisering: PZ-, TZ-tumör med angivande av storlek på huvudtumören (två mått samt i vilka skivor den finns). Om mindre tumörfoci har högre GS anges det. Eventuellt upprättande av tumörkarta enligt lokala rutiner.

Intraduktal cancer: ja/nej.

Lymfovaskulär invasion: ja/nej

Extraprostatisk extension: ja, ange lokal samt utbredning i mm (största radiella och största breddmått)/nej.

Cancerväxt i vesiculae seminales: ja/nej

Resektionsränder: positiva (ange lokal, utbredning i mm, totallängd och Gleason grad)/negativa.

Övrigt:

2. Andra fraktioner: biopsier, lymfkörtlar, vesiklar, blåshalsvävnad.

pTNM:

DIAGNOS

1-2. Prostata med adenocarcinom, Gleasonsumma 3+4=7, tertiärgrad 5, ISUP-grad 2, pT2. Negativa resektionsränder.

BILAGA 6

Uppföljning av män med prostatacancer

	Under kurativ syftande behandling		Under hormonbehandling		Obehandlade patienter	
	Efter RP om G8-10, pT3 eller R+ (*)	Efter RP-övriga Efter strålning (*)	M0	M1, Remission	Aktiv monitorering	Expektans utan kurativ intention
3 mån	A		B/C	B/C	A	
6 mån	A	A	B	B/C	G	K
9 mån	A			B/C	A	
12 mån	A	A	B/C	B/C	G	K/L
15 mån				B		
18 mån	A	A	B	B/C	A	K
21 mån				B		
24 mån	A	A	B/C	B/C/D	G/H	K/L
				B		
*	A	A	B	B/C	A	K
				B		
3 år	A	A	B/C	B/C	G	K/L
				B		
*			B	B/C	A	K
				B		
4 år	A	A	B/C	B/C/D	G/H	K/L
				B		
*			B	B/C	A	K
				B		
5 år	A	A	B/C	B/C	G	K/L
*			B	B/C	A	K
6 år	A	A	B/C/D	B/C/D	G/H	K/L
*			B	B/C	A	K
7 år	A	A	B/C	B/C	G	K/L
*			B	B/C	A	K
8 år	A	A	B/C	B/C	G/H	K/L
*			B	B/C	A	K
9 år	A	A	B/C/D	B/C/D	G	K/L
*			B	B/C	A	K
10 år	A	A	B/C	B/C	G/H	K/L

RP = Radikal prostatektomi

M0 = Inga fjärrmetastaser

R+ = Positiv marginal

M1 = Fjärrmetastaser

R- = Negativ marginal

* = 6 mån intervall

(*) Uppföljning vid urologisk/onkologisk enhet. Stigande PSA >0.1 ug/l efter RP och >2 ug/l efter strålning ska bedömas av urolog/onkolog. Uppföljning minst 10 år, men kan avslutas efter 5-10år vid låg risk för återfall hos män.

A = PSA

B = Blodprov : Hb, Krea, PSA, ALP (ALP ej obligat vid M0)

C = Besök eller telefonkontakt med läkare eller sjuksköterska på urologisk/onkologisk enhet för anamnes: miktions, skelettsmärter och biverkningar.

D = Bontäthetsmätning (DXA) om inte behandling osteoporos

G = PSA och palpation

H = MR och/eller ombiopsi (varannat eller var tredje år)

K = PSA, Hb, Krea, eventuellt ALP

L = Besök med palpation och anamnes kring miktions och skelettsmärter. Telefonkontakt räcker vid lågrisk T1c och stabilt PSA.

BILAGA 7

Information om patientföreningar

Skriven av Prostatacancerförbundet

Ett diagnosbesked om en cancersjukdom är nästan undantagslöst en svår och omtumlande upplevelse för patient och den 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, 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 att som patient ta aktiv del i beslut om sin behandling. Det finns dessutom tid för en ny medicinsk bedömning av annan läkare (”second opinion”), för dem som önskar detta. Många män behöver ingen behandling, utan enbart uppföljning med regelbundna kontroller. Andra män behöver få botande behandling, om canceren går att bota, i form av operation eller olika strålbehandlingar. Om canceren går att bota finns en lång rad av kompletterande behandlingar som kan bromsa canceren.

I samband med cancerbesked skall patienten också få information om de enkäter (PROM) som kommer att skickas ut och vikten av att svara på dem. Enkäterna är en mycket bra möjlighet för vården att få en bra och samlad överblick av kvaliteten på utförd behandling, oavsett om det är operation, strålning, annan botande behandling, hormonbehandling eller cytostatikabehandling.

Vidare skall vården informera om IPÖ (Individuell Patient Översikt) som uppföljningsöversikt och verktyg för patienten att vara delaktig i sin vård.

Vid användande av IPÖ kommer kvaliteten på vårdsamtalet mellan vård och patient att förbättras vilket också kan vara betydelsefullt för hur patienten svarar på de olika vårdinsatserna.

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 patientföreningar och vid behov förmedla en inledande kontakt.

I Sverige finns 29 föreningar för prostatacancerpatienter och deras närstående, minst en i varje region. Tillsammans har de över 13000 medlemmar. Föreningarna ordnar aktiviteter som föreläsningar, utflykter och liknande arrangemang. Många föreningar har samtalsaktiviteter, så kallade snackcaféer och särskilda grupper för närstående. Flera föreningar stöder även forskning om prostatacancer. Alla medlemmar får en nationell tidning, Prostatanytt, 4 ggr/år.

Under hösten 2023 har Prostatacancerförbundet startat en Chatbot med information kring behandling etc av prostatacancer. Chatboten hämtar sin information enbart från NVP och EU:s riktlinjer för behandling av prostatacancer samt boken ”Bra att veta om PROSTATACANCER” som är framtagen med hjälp av representanter från svensk vårdprofession”. Chatbot och övrig information finns på [Start - Prostatacancer.se](https://start-prostatancer.se).

Alla de 29 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: 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 8

Hyperbar syrgasbehandling: Exempel på bedömningsmall

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

Mallen är framtagen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg.

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
Macrokopisk

☐ 0
☐ 2
☐ R

6. Förekomst av rectal blödning

Ingen
Symtomgivande mikroskopisk
Macrokopisk

☐ 0
☐ 2
☐ 2

7. Miktionsmönster

Antal miktioner per dygn ≤ 8
Antal miktioner per dygn > 9

☐ 0
☐ 2

Mikterad volym (medel) > 200
Mikterad volym (medel) < 200

☐ 0
☐ 2

8. Avföringsmönster

Vanligen normal avföring
Vanligen lös avföring / slem

☐ 0
☐ 2

9. Läckage av urin

Vanligen inte något läckage
Läckage av urin

☐ 0
☐ 2

10. Läckage av faeces

Vanligen inte något läckage
Läckage av faeces

☐ 0
☐ 2

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

Vanligen inga smärtor
Smärtor ≥ 1 gång i veckan

☐ 0
☐ 2

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

☐ 0
☐ 1
☐ 3
☐ 4

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

SUMMA

0

Instruktioner

1. Strålad mot blåsa eller ändtarm för ≥6 månader sedan

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

2. Debut av symtom 3-60 månader sedan

Se punkt 1 för akuta symtom. Utsikterna att reversera ett tillstånd, som patienten har haft över 5 år, bedöms som mycket små. Normalt är behandling därför inte aktuellt.

3. Cystoskopi / rectoskopi utförd ≤ 6 månader sedan

Cysto- / rectoskopi skall vara utförd under det senaste halvåret. Det finns inget krav på att denna skall visa retning av slemhinnan för att hyperbar syrgasbehandling skall kunna bli aktuell, men andra 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 dyngsvolymen
Antal miktationer	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 miktation 2 på morgonen till miktation 1 dagen därpå.

Nattvolym räknas som sammanlagd volym av de volymer som patienten vaknar och går på toaletten för plus den första miktationen på morgonen.

Maxvolym ses ofta som första miktation 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 miktationer 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.

BILAGA 9

Exempel på kardiovaskulär riskbedömning inför start av ARPi eller cytostatika vid prostatacancer

Detta är ett exempel på hur en kardiovaskulär riskbedömning kan genomföras samt hur man kan resonera kring uppföljning av patienter, både med och utan hjärtsjukdom. Det är dock viktigt att notera att detta endast är ett exempel, och anpassningar på regional eller lokal nivå kan ofta vara nödvändiga beroende på verksamhetens förutsättningar och rutiner.

NÄR?: Inför ARPI + cytostatika

Alla som bedöms kunna vara aktuella för behandling med ARPI eller cytostatika

Inför behandling

Alla

Anamnes:

- hjärt-kärlsjukdom/diabetes/hyperlipidemi
- rökning/alkohol.

Status: hjärta, lungor, BT, längd och vikt.

Lab: blodstatus, el-status, leverstatus, glukos samt NT-proBNP före behandling.

Om hjärtfrisk

Remiss till VC för optimering och uppföljning av blodtryck, HbA1c, blodfetter och andra kardiovaskulära riskfaktorer p.g.a. ökad risk av planerad behandling.

Om hjärtsjukdom i anamnesen men inga symtom sedan > 2 år tillbaka

Överväg förnyat hjärt-eko om det inte finns något aktuellt.

Överväg EKG.

Konsultremiss till kardiologmottagning vid avvikande NT-proBNP, EKG eller hjärt-eko. Ev. diskussion vid kardioonkologikonferens om möjlighet till detta finns.

Remiss till VC för optimering och uppföljning av blodtryck, HbA1c, blodfetter och andra kardiovaskulära riskfaktorer pga. ökad risk av planerad behandling.

Om hjärtsjukdom – aktuellt inom 1–2 år

(Hjärtsvikt, hjärtinfarkt eller angina, nydebuterat/symptomgivande FF eller annan rytmrubbning.)

Konsultremiss till kardiologmottagning för bedömning och undersökningar. Ev. diskussion vid kardioonkologikonferens om möjlighet till detta finns.



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