

# Behandling av icke spridd prostatacancer – individuellt val

**Johan Stranne**, adjungerad professor, universitetssjukhus-överläkare, Prostatacancercentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
 ● johan.stranne@vgregion.se

**Stefan Carlsson**, docent, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Adalsteinn Gunnlaugsson**, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus, Lunds universitet

**Jon Kindblom**, medicine doktor, överläkare, Prostatacancercentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Anna Lantz**, docent, biträdande överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Ola Bratt**, professor, överläkare, Prostatacancercentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Redan 1869 beskrev den tyske** kirurgen Theodor Billroth hur man kunde avlägsna prostata genom en incision i perineum [1]. Sporadiska operationer gjordes därefter, men mortaliteten var hög och nästan alla patienter drabbades av urininkontinens och impotens.

Först i mitten av 1980-talet ökade operationsmetoden i popularitet. Då beskrevs anatomin runt prostata i detalj med blodförsörjning och erektionsnerv, och »anatomisk radikal retropubisk prostatektomi« blev ett begrepp [2]. Att joniserande strålning kan användas för cancerbehandling har också varit känt sedan slutet av 1800-talet.

Prostatacancer har behandlats med extern strålning i Sverige sedan 1960-talet, men tekniska begränsningar för hur höga stråldoser som kunde administreras med acceptabla biverkningar gjorde att metoden inledningsvis inte sågs som ett kurativt alternativ till kirurgi. Genom åren har strålbehandlingen genomgått en påtaglig teknisk utveckling som satts till framgångsrika kliniska behandlingsresultat och medfört att den i dag utgör hälften av all primärbehandling för lokaliserad prostatacancer (Figur 1). I det nationella vårdprogrammet för prostatacancer har strålbehandling och kirurgi i dag en likvärdig rekommendation för patienter med prostatacancer av medelrisk eller lokaliserad högrisktyp, medan de med lokalt avancerad högrisksjukdom i första hand rekommenderas strålbehandling i kombination med hormonell blockad (Tabell 1) [3].

De senaste årtiondena har det blivit uppenbart att många män inte behöver behandling för sin prostatacancer över huvud taget. Prognosen för många tidigt upptäckta tumörer är god och sannolikheten mycket stor att mannen aldrig hinner utveckla symtom innan han dör av annan orsak. Aktiv monitorering introducerades därför under 1990-talet och är i dag förstahandsvalet för patienter med lågriskcancer (Tabell 1) [4].

## Avvaktande handläggning

Avvaktande handläggning kan delas upp i två huvudformer beroende på ålder, samsjuklighet och förväntad kvarvarande livslängd.

**Exspektans.** Att många äldre eller sjukliga män med en organbegränsad prostatacancer inte behöver någon behandling har varit uppenbart sedan länge. Förr togs vanligen ett definitivt beslut strax efter diagnosen att ge eller avstå från kurativ behandling. Om man avstod, brukade man inte ge någon behandling förrän sjukdomen gav symtom eller metastaserade, då man gav palliativ hormonbehandling [5]. Då det i de allra flesta fall tar mer än 5-10 år innan man dör av sin prostatacancer är detta fortfarande förstahandsalternativet för de flesta äldre män med hög samsjuklig-

het. Sannolikheten att de ska få stora problem av aktiv behandling är betydligt högre än att de ska dra nytta av den. Vid snabb sjukdomsprogress sätts bromsande hormonbehandling in, som oftast kan stoppa tumörväxt under många år.

**Aktiv monitorering.** I slutet av 1990-talet etablerades ett nytt koncept: aktiv monitorering med tätare uppföljning (PSA-prov, palpation och upprepade prostatabiopsier) och med avsikten att ge kurativ behandling vid tidiga tecken till progress. Aktiv monitorering användes initialt för lite äldre män med minimala fynd av högt differentierad cancer (GLEASONSUMMA 6). Då det har visat sig att den typen av prostatacancer inte metastaserar [6, 7], rekommenderade Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2014 tydligt monitorering som förstahandsval för alla män med en sådan prostatacancer. Sedan dess har andelen män som får aktiv monitorering ökat stadigt (Figur 1). Inget annat land använder aktiv monitorering så mycket som Sverige. Här påbörjar över 80 procent av män med högt differentierad cancer aktiv monitorering. Omkring en tredjedel av dem får behandling inom 5 år.

Modern diagnostik med magnetresonanstomografi (MRT) och riktade biopsier har gjort aktiv monitorering säkrare. Vi ser nu ett ökande behov av aktiv monitorering för män med cancer med medelhögt differentierad prostatacancer (GLEASONSUMMA 7). Detta utforskas i en internationell randomiserad studie som leds från Sverige [8].

## Kirurgi

Fram till 1990-talet utfördes radikal prostatektomi med öppen teknik; 1998 utfördes totalt 459 ingrepp i hela Sverige, främst på universitetssjukhus. Titthåls-

## HUVUDBUDSKAP

- Valet av behandling för prostatacancer är individuellt och beror på både patient- och tumörfaktorer. Lokaliserad prostatacancer behöver ofta inte aktiv behandling.
- Om aktiv behandling behövs bedöms operation och strålbehandling som likvärdiga vid lokaliserad tumör.
- Vid lokalt avancerad prostatacancer, det vill säga växt in i angränsande vävnad, rekommenderas i första hand strålbehandling med tillägg av hormonbehandling. Operation rekommenderas främst inom den nordiska studien SPCG 15.
- Fokal behandling rekommenderas endast inom ramen för studier, eftersom långtidsresultat saknas för både tumöreffekt och biverkningar.
- All behandling för prostatacancer bör kvalitetssäkras genom Nationella prostatacancerregistret (NPCR).

teknik (laparoskopi) infördes på några få kliniker, men då prostata befinner sig längst ned i bäckenet är laparoskopisk radikal prostatektomi tekniskt väldigt svår. I januari 2002 utfördes den första robotassisterade laparoskopiska radikala prostatektomin (RALP) i Sverige på Karolinska sjukhuset. Tekniken är lättare att lära sig och möjliggör titthålskirurgi med tredimensionell bild, 10 gångers förstoring och hög precision med eliminering av skakningar. Den medför mindre blödning och snabbare återhämtning än öppen kirurgi, och de flesta patienter kan gå hem redan dagen efter operationen. I takt med den ökade diagnostiken under 2000-talet blev radikal prostatektomi allt van-

»Tekniken är lättare att lära sig och möjliggör titthålskirurgi med tredimensionell bild, 10 gångers förstoring och hög precision med eliminering av skakningar ...«

ligare. Robotassisterad laparoskopisk teknik har i dag tagit över nästan helt (Figur 2). Under 2022 utfördes 3 136 RALP och 83 öppna operationer för prostatacancer i Sverige. RALP är dock inte alltid möjligt, till exempel vid adherenser efter tidigare bukkirurgi. Det är ett problem att allt färre urologer har kompetens att utföra öppen kirurgi för prostatacancer, något som bör ses över nationellt.

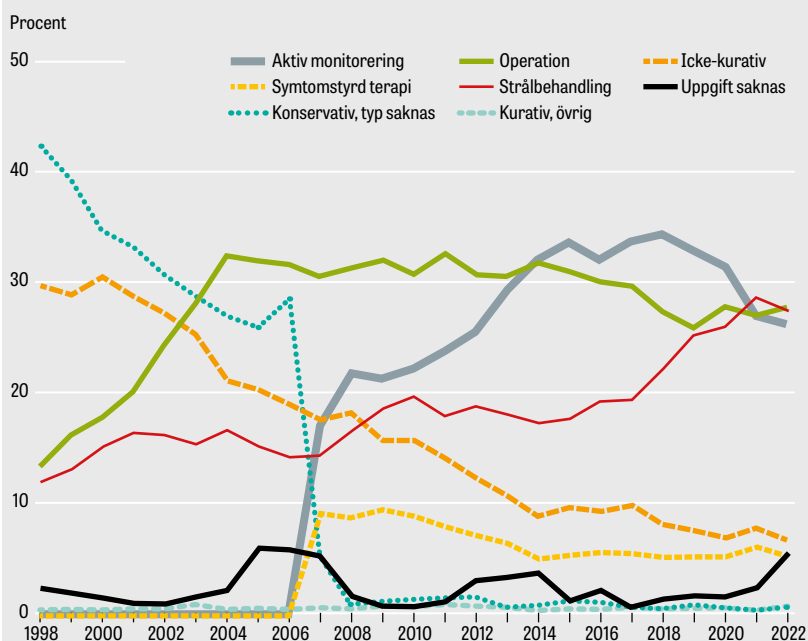
Risken för biverkningar kvarstår dock, främst inkontinens och erektil dysfunktion. Åren 2008 till 2012 genomfördes en prospektiv svensk studie med över 4 000 deltagare, Lappro, som jämförde RALP med öppen kirurgi [9]. Efter 8 års uppföljning var andelen med erektil dysfunktion eller cancer i resektionsranden något lägre efter RALP, men ingen skillnad sågs beträffande inkontinens [10]. Lappro visade också att skillnaderna i onkologiska och funktionella resultat är större mellan olika kirurger än mellan metoderna [11]. Det är därför angeläget att kvalitetssäkra resultaten efter RALP i Nationella prostatacancerregistret (NPCR). I NPCR sammanställs de individuella kirurgernas resultat vad gäller patienternas kontinens och sexuella funktion, vilket ger viktig återkoppling till operatörer och verksamheter.

## Strålbehandling

Allt fler patienter strålbehandlas för prostatacancer i Sverige. Under 2022 genomgick över 3 000 patienter primär kurativt syftande strålbehandling, och 400 patienter erhöll kurativt syftande strålbehandling på grund av recidiv efter tidigare kirurgi.

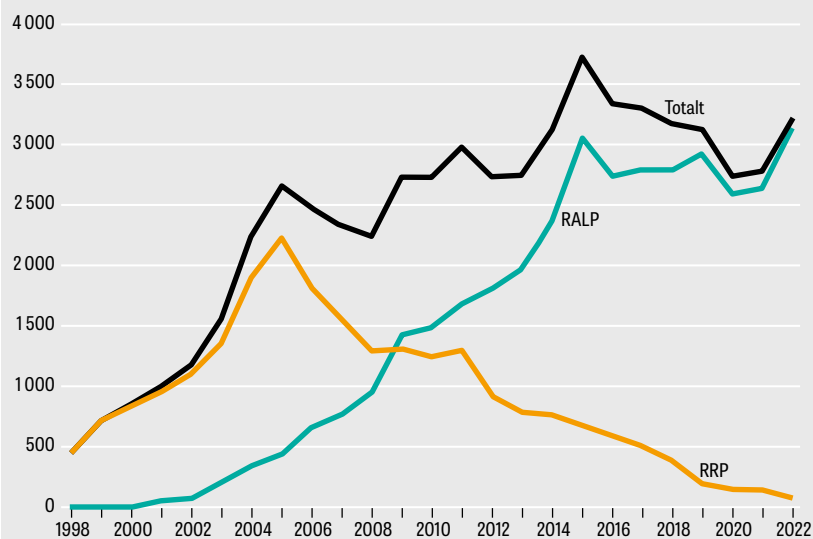
En stor majoritet av kurativa behandlingar sker med extern strålbehandling med en linjäraccelerator (»strålkanon«). Tredimensionell stråldosplanering baserad på datortomografi var ett viktigt tekniskt framsteg på 1980-talet; därefter har även MRT inkluderats i förberedelserna. MRT möjliggör identifiering av ana-

**FIGUR 1. Typ av primärbehandling för icke spridd prostatacancer (låg till hög risk) 1998–2022**



► Figur från »RATTEN« i Nationella prostatacancerregistret (NPCR), <https://statistik.incanet.se/npcr/>

**FIGUR 2. Utveckling av radikal prostatektomi över tid, 1998–2022**



► Källa: Socialstyrelsens databaser. RALP = robotassisterad laparoskopisk radikal prostatektomi.

tomiska detaljer i bäckenet, en förutsättning för att kunna ge strålbehandling med hög precision. För att nå hög precision används oftast markörer som implanteras i prostatakörteln och som kan följas med bildgivande system på linjäracceleratorn. Linjäracceleratorn har också genomgått en kraftig teknisk utveckling. De tidigare höga strålvolymer har ersatts med en »skräddarsydd« dosfördelning kring prosta-

**TABELL 1. Förutsättningar och mål samt rekommenderad behandling av lokaliserad prostatacancer i förhållande till patient- och tumörfaktorer**

Typ av tumör/patient	Förutsättningar/mål	Rekommenderad behandling
Lokaliserad tumör: ● lågrisk ● »snäll« medelrisk Förväntad överlevnad >10 år	Sannolikt »insignifikant« tumör? Undvika död i prostatacancer Slippa biverkningar	Aktiv monitorering (endast i undantagsfall operation eller strålbehandling)
Lokaliserad tumör: ● »elak« medelrisk ● högrisk Förväntad överlevnad >10 år	Troligen signifikant tumör Bot Minimera biverkningar	Operation Strålbehandling + Hormonbehandling Fokalbehandling endast inom studie
Lokalt avancerad tumör Förväntad överlevnad >10 år	Troligen signifikant tumör Bot/förlänga liv	Hormonbehandling + strålbehandling Operation endast inom studie
Lokaliserad tumör: ● alla riskgrupper Förväntad överlevnad <5-10 år	Sannolikt död av annan orsak Minimera symtom och biverkningar	Exspektans Hormonbehandling (framför allt vid snabb progress)

ta med hjälp av rotationsbehandling (VMAT-teknik), vilket möjliggör strålning med skarpa dosgradienter mellan prostatakörteln och omgivande frisk vävnad. Efter strålbehandling kan man se biverkningar från tarmen i form av slembildning, diarréer och blödning, trängande behov av att tömma blåsan, blödning i urinen och sexuell dysfunktion. Graden av biverkningar har genom teknikutvecklingen minskat betydligt från tidigare relativt höga nivåer. Användning av så kallad rektal spacer kan minska tarmbiverkningar ytterligare [12]. Ännu högre doser kan därigenom levereras till tumören med tolerabla biverkningar - dosnivåer som innebär samma botande potential som prostatakirurgi.

Länge administrerades hela stråldosen i många små fraktioner, totalt 39 tillfällen under 8 veckor. En viktig utveckling har varit införandet av hypofraktionerad behandling, det vill säga färre enskilda behandlingar med högre dos. De flesta patienter med medelriskcancer behandlas i dag med endast 7 fraktioner under totalt 2,5 veckor (ultrahypofraktionerad behandling).

**»Länge administrerades hela stråldosen i många små fraktioner, totalt 39 tillfällen under 8 veckor. En viktig utveckling har varit införandet av hypofraktionerad behandling, det vill säga färre enskilda behandlingar med högre dos.«**

Detta baseras på resultaten från den skandinaviska randomiserade Hypo-RT-PC-studien med 1200 patienter. Den visade att ultrahypofraktionerad behandling gav likvärdigt onkologiskt utfall och biverknings-

profil som de tidigare 39 fraktionerna [13]. Införandet av ultrahypofraktionerad behandling har inneburit över 30 000 färre behandlingsbesök per år.

För att nå god tumörkontroll vid högriskcancer krävs ännu högre stråldoser. En sedan länge etablerad metod för att uppnå detta är att kombinera extern strålbehandling med brakyterapi i högdosrat (HDR-BT) [14]. En retrospektiv svensk studie har visat signifikant lägre cancerspecifik död vid högriskcancer efter sådan kombinationsstrålbehandling än efter enbart extern behandling [15]. Metoden erbjuds i dag vid 6 av landets universitetskliniker. En annan metod att öka stråldosen är att med avancerad bild- och strålteknik ge en så kallad »boost« till själva prostata-tumören samtidigt som resten av körteln behandlas med sedvanlig dos. Detta är ett möjligt alternativ för de strålkliniker som saknar HDR-BT.

Den tekniska utveckling som har legat bakom de senaste årtiondenas framsteg för strålbehandling av prostatacancer kommer att ta ytterligare stora kliv med intåget av artificiell intelligens, med hopp om ännu effektivare strålbehandling med färre biverkningar.

Vid lokaliserad tumör bedöms operation och strålbehandling som likvärdiga vad gäller chans för bot. Vid lokalt avancerad prostatacancer, det vill säga växt in i angränsande vävnad, rekommenderas strålbehandling med tillägg av hormonbehandling i första hand. Operation rekommenderas främst inom en stor nordisk studie, SPCG 15 [16].

### Fokal behandling

Ett alternativ till att behandla hela körteln, som vid kirurgi och strålbehandling, är fokal behandling. Genom att behandla enbart tumören inne i prostata är tanken att minimera påverkan på ändtarm, urinvägar och erektionsnerv och därmed risken för biverkningar.

Tidiga studier tyder på mindre påverkan på miktion och sexualfunktion jämfört med operation och strålning [17]. Då det inte finns några randomiserade studier av behandlingskrävande prostatacancer bör fokal behandling betraktas som experimentell och därför endast ske inom ramen för studieprotokoll. I Sverige bedrivs i dag två studier som utvärderar fokalbehandling av prostatacancer [18].

Ingreppet sker i narkos och utförs i dagkirurgi. Eftersom prostatacancer ofta är multifokal ställs höga krav på den preoperativa utredningen. Introduktionen av MRT och riktade vävnadsprov för prostatacancerdiagnostik har avsevärt förbättrat förutsättningarna för bot med fokal behandling. I första hand är behandlingen lämplig för patienter med en mindre, väl avgränsad prostatacancer av medelrisktyp. Tumörens lokalisering är av betydelse: närhet till tarm eller urinblåsans slutmuskel kan vara försvårande faktorer.

Det finns flera olika tekniker för att skapa celldöd med fokal behandling, till exempel värme (högentensivt fokuserat ultraljud [HIFU], fokal laserablation), kyla (kryoterapi), elektricitet (irreversibel elektro-poration, eller pulsfältablation), fotodynamisk behandling och strålning (fokal brakyterapi).

Postoperativt följs patienten initialt med MRT och riktade vävnadsprov för att säkerställa att tumören är adekvat behandlad. Patienten behöver sedan följas

livslångt, som vid aktiv monitorering, för att säkerställa att inga nya tumörer uppstår i den kvarvarande delen av prostata.

## Sammanfattning

Utvecklingen av prostatacancerbehandling har gått mycket snabbt, både sett till antal behandlade patienter och antal behandlingsmodaliteter. Vi har lärt oss att många kan slippa behandling och förfinat metoderna för att bota prostatacancer när det behövs. Medan vi väntar på nya tekniker är det viktigt att alla som

arbetar med behandling av prostatacancer fortsätter att utveckla sin kompetens så att riskerna för biverkningar minimeras för alla de män som behöver genomgå behandling. Ökad användning av våra kvalitetsregister för återkoppling av hur våra behandlingar påverkar patienters livskvalitet är nyckeln till framgång. Innan vi känner till våra egna behandlingsresultat kan vi inte utvärdera, förändra och förbättra. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23190*

## REFERENSER

1. Billroth T. Carcinomader prostata. Chirurgische Erfahrungen, Zürich, 1860-67. Arch Klin Chir. 1869;X:548.
2. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol. 1982;128(3):492-7.
3. Regionala cancercentrum i samverkan. Prostatacancer. Nationellt vårdprogram. Version 8.1.5 dec 2023. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/>
4. de Vos II, Luiting HB, Roobol MJ. Active surveillance for prostate cancer: past, current, and future trends. J Pers Med. 2023;13(4):629.
5. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2002;347(11):781-9.
6. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
7. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1346-52.
8. Ahlberg MS, Adami HO, Beckmann K, et al. PCAST/SPCG-17 - a randomized trial of active surveillance in prostate cancer: rationale and design. BMJ Open. 2019;9(8):e027860.
9. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, et al; LAPPRO steering committee. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. Eur Urol. 2015;68(2):216-25.
10. Lantz A, Bock D, Akre O, et al. Functional and oncological outcomes after open versus robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for localised prostate cancer: 8-year follow-up. Eur Urol. 2021;80(5):650-60.
11. Nyberg M, Sjöberg DD, Carlsson SV, 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.
12. Mariados N, Sylvester J, Shah 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.
13. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):235-45.
14. Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, et al. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: rationale, current applications, and clinical outcome. Cancer Rep (Hoboken). 2022;5(1):e1450.
15. Pettersson A, Alm D, Garmo H, 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.
16. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. Scand J Urol. 2018;52(5-6):313-20.
17. Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, et al. An updated systematic review on focal therapy in localized prostate cancer: what has changed over the past 5 years? Eur Urol. 2022;81(1):5-33.
18. Lantz A, Nordlund P, Falagarío U, et al. Prostate cancer IRE study (PRIS): a randomized controlled trial comparing focal therapy to radical treatment in localized prostate cancer. Eur Urol Open Sci. 2023;51:89-94.

## SUMMARY

### Treatment of non-metastatic prostate cancer

There is a long history of curative treatment of prostate cancer. However, as prostate cancer often grows very slowly, and symptoms do not have time to develop during a person's lifetime, a more tentative approach has become more and more common in many cases. This may be through either watchful waiting or active surveillance. In the first case palliative hormonal treatment is given in the case of progression, in the latter curative treatment would be the choice.

When treatment is deemed necessary for localized disease, surgery and radiotherapy are considered equivalent in terms of efficacy and overall risk of side effects. For locally advanced disease, radiotherapy is the recommended first-hand choice outside the SPCG 15 study. Focal treatment, which may lead to less side effects than surgery or radiotherapy, is not recommended outside trial settings due to lack of long-term follow-up data.