

Prostatacancer

Information til
praktiserende
læger

PSA-test af
asymptomatiske
mænd

Forfattere

Dr. Deborah C. Burford¹
Professor Michael Kirby²
Dr. Joan Austoker¹

¹ Cancer Research UK Primary Care
Education Research Group
Cancerepidemiologisk afdeling
Oxford Universitet

² Gæsteprofessor
Fakultetet for sundhed og humaniora
Hertfordshire Universitet

Oversættelse og bearbejdelse

Flemming Bro
Professor og Leder af
Forskningsenheden for Almen praksis,
Aarhus Universitet

Michael Borre
overlæge, professor
Urinvejskirurgisk afdeling
Århus Universitetshospital

Udgivet af

Cancer i Praksis, Region Midtjylland,
2015 2. udgave

Pjecen kan rekvireres hos:
Cancer i Praksis, Koncern Kvalitet
Region Midtjylland
Tlf: 7841 2250
eller downloades på
www.canceripraksis.dk

Layout

Grafisk Service 1534a



Indledning	4
1 Baggrund	6
1.1 Hyppighed og dødelighed	6
1.2 Prostatacancers naturhistorie.....	9
1.3 Risikofaktorer for prostatacancer.....	10
1.4 Kliniske karakteristika	12
1.5 Symptomer i de nedre urinveje på prostatacancer	12
2 Diagnostik	13
2.1 PSA-testen	13
2.2 Digital rektal eksploration (DRE) af prostata	17
2.3 Transrektal ultralyd (TRUS)	17
2.4 TRUS-styret prostatabiopsi og Gleason-score	17
2.5 Billeddiagnostik.....	19
2.6 Fremtiden for påvisning af prostatacancer.....	19
3 Behandling	20
3.1 Lokaliseret prostatacancer	20
3.2 Lokalt fremskredet og metastatisk prostatacancer	23
3.3 Sygdomsmonitorering med PSA.....	23
4 Befolkningsscreening	24
5 Konklusioner	26
6 Kilder til yderligere information	27
7 Bilag	28
Bilag 1: Komplikationer ved TRUS-biopsi.....	28
Bilag 2: Komplikationer ved radikal prostatektomi	28
Bilag 3: Komplikationer ved strålebehandling	29
Bilag 4: Komplikationer ved adjuvant hormonbehandling	29
Ordliste	30
8 Referencer	31

Indledning



Denne pjece indeholder baggrundsinformation om diagnosticering og behandling af prostatacancer. Den beskriver problematikker ved anvendelse af PSA-testen. Pjecen er en del af en dialogpakke, som også indeholder et resumékort og et patientinformationsark.

Formålet med pjecen er at give praktiserende læger en lettilgængelig information om prostatacancer. Pjecen kan anvendes til støtte i samtalen med mænd om fordele og ulemper ved at få foretaget en test med prostataspecifikt antigen for prostatacancer.

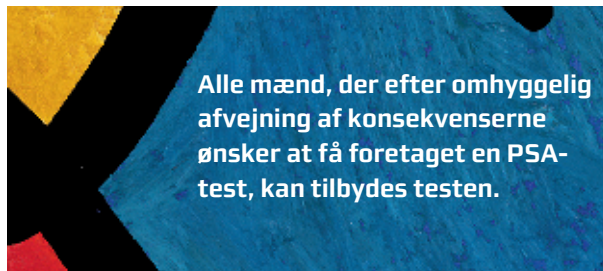
Dialogpakken er inspireret af erfaringer, hentet fra England »Prostate Cancer Risk Management Programme – an information pack for Primary Care»,



som blev publiceret i 2002 [1]. Informationspakken blev i 2009 revideret og opdateret med de nyeste forskningsresultater [2].

Projektgruppen 'Cancer i Praxis' har fungeret som tovholder på udarbejdelsen af et lignende tilbud til de praktiserende læger i Danmark. I samarbejde med de engelske forfattere, repræsentanter fra praksis og urologer fra urologiske afdelinger er informationspakken oversat og tilpasset danske forhold. Derudover har informationspakken været forelagt Dansk Urologisk Selskab (DUS) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM).

Prostatacancer er den næsthøypigste årsag til cancerrelaterede dødsfald blandt mænd i Danmark og der har været fokus på sygdommen i medierne [3]. PSA-testen er i øjeblikket den bedste tilgængelige test. Den kan medvirke til diagnosticering af lokaliseret prostatacancer, hvor det er muligt at tilbyde en potentielt helbredende behandling. Der er imidlertid en række usikkerhedsfaktorer i forbindelse med PSA-testen, diagnosticering og behandling af prostatacancer. Der findes aktuelt intet belæg for, at fordelene ved et PSA-baseret screeningsprogram vil være større end ulemperne.



Et af formålene med dialogpakken er at sikre, at mænd, der er bekymrede over risikoen for prostatacancer, får klar og nuanceret information om fordele og ulemper ved PSA-testen, udredning med biopsier og de forskellige behandlingsmuligheder for prostatacancer. Dette vil gøre mændene i stand til at foretage informerede beslutninger om, hvorvidt de vil have foretaget en PSA-test. En væsentlig andel af mænd har forkert eller utilstrækkelig viden om PSA-testen, som de enten har fået fra medier, vennekredse eller familie.

Det kan være en fordel for en mand at kende sit PSA-niveau og få konstateret cancer på et "tidligt" stadium, men der kan også være ulemper ved at blive testet. Patientens personlige præferencer bør være et vigtigt element i beslutningen.

Forskellige faktorer påvirker den enkelte mands beslutning om, hvorvidt han vil have foretaget en PSA-test. Det kan være frygt for cancer eller konsekvenserne ved at få diagnosticeret en sygdom, som sandsynligvis ikke vil blive symptomatisk. En anden faktor kan være, at potentielle komplikationer efter behandling kan have en indvirkning på livskvaliteten. Desuden kan det være væsentligt for mandens beslutning, at der ikke findes videnskabelig evidens for screening med PSA-test [4].



1. Baggrund

1.1 Hyppighed og dødelighed

Næst efter lungecancer er prostatacancer den hyppigste årsag til cancerrelaterede dødsfald blandt mænd i Danmark. Incidencen steg betydeligt fra 2004 til 2009, hvor raten toppede med 4.783. I 2013 er raten faldet til 4.279. I tabel 2 ses, at 1.198 mænd døde af sygdommen i 2013 [3].

Tabel 1: Antal nye tilfælde af prostatacancer, incidens pr. år 2004-2013

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Incidens	3366	3596	3726	4176	4555	4783	4156	4349	4363	4279

Uddrag fra Cancerregisteret, Tal og analyse 2013, Statens Serum Institut

Faldet i incidensraten kan skyldes en ændret adfærd i almen praksis, hvor hyppigheden af PSA-tests faldt efter 2009 på danske urologers anbefaling.

Nyere forskning i Danmark viser en stor variation i almen praksis's brug af PSA – med efterfølgende stor variation i yderligere udredning og behandling, men uden at der har kunne påvises en ændring i dødeligheden af prostatacancer. [5]

Tabel 2: Dødsfald forårsaget af prostatacancer i absolutte tal, 2006-2013

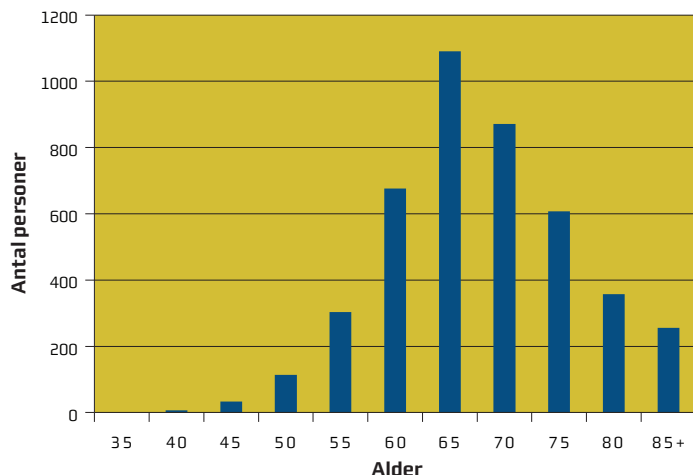
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Dødsfald	1178	1075	1096	1187	1176	1228	1154	1198

Kilde: eSundhed.dk, Dødsårsagsregistret.



Prostatacancer er en sygdom, der overvejende rammer ældre mænd. Den diagnosticeres sjældent hos mænd under 50 år (figur 1). Den gennemsnitlige alder ved diagnosen er 70-74 år, og den gennemsnitlige alder ved dødsfald med prostatacancer er 80-84 år.

Figur 1: Nye tilfælde af prostatacancer i Danmark fordelt på alder, 2012



Kilde: Nordcan [6].

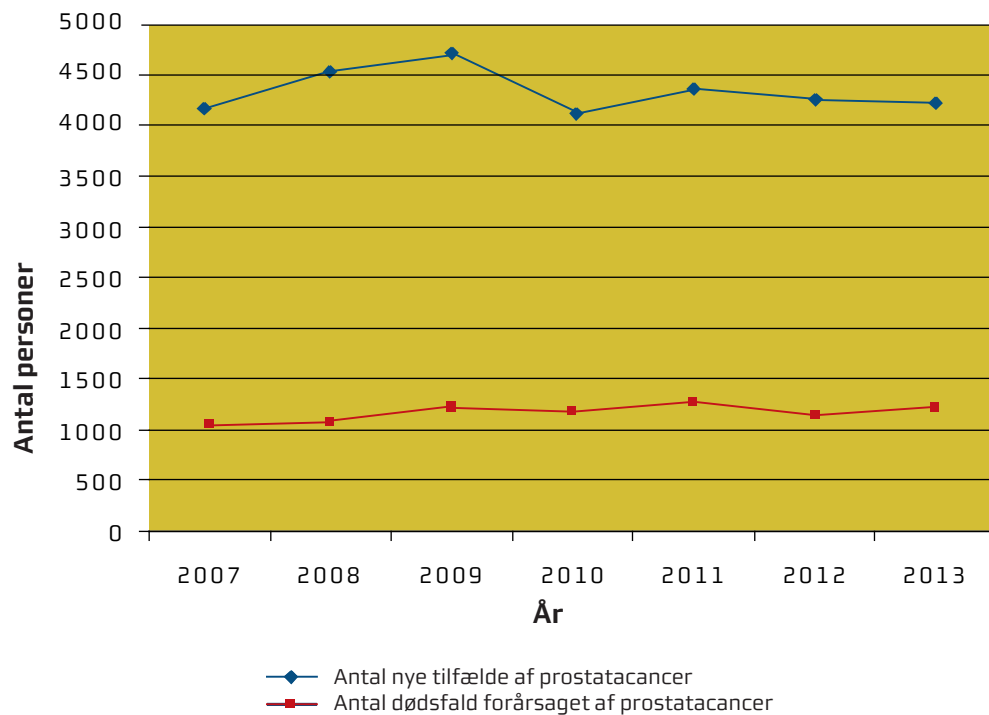
Den aldersstandardiserede dødsrate pga. prostatacancer i perioden 2006 - 2013 fremgår af tabel 3. Det ses, at raten er stabil trods udsving og hyppighed af nye tilfælde (figur 2).

Tabel 3: Prostatacancer, aldersstandardiserede dødsrater pr. 100.000 indbyggere 2006-2013

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Dødsrate	21	19	19	20	20	20	19	19

Uddrag fra Cancerregisteret, Tal og analyse 2013, Statens SerumInstitut

Figur 2. Udviklingen i prostatacancer for perioden 2007-2013



En 50-årig mands risiko for at udvikle prostatacancer er ca. 42 %, mens risikoen for at dø heraf er under 4 %. Af de dødsfald, der forårsages af prostatacancer, forekommer 93 % i aldersgruppen 65 og ældre. I en alder af 80 år vil ca. 80 % af alle mænd have cancerceller i deres prostata (tabel 4) [7].



Tabel 4. Tilstedeværelse af prostatacancer konstateret ved obduktion

Alder (år)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Andel af mænd med konstateret prostatacancer ved obduktion	8 %	28 %	39 %	53 %	66 %	80 %

Antallet af tilfælde med prostatacancer er steget støt gennem det sidste århundrede [3]. Stigningen skyldes til dels,

- 1) at befolkningen bliver ældre,
- 2) dels en forbedret registrering i cancerregistre
- 3) større præcision i diagnosticeringen og
- 4) nye metoder til påvisning af prostatacancer.

Oprindeligt blev prostatacancer typisk diagnosticeret ved transuretral resektion af prostata (TURP) ved behandling for intravesikal obstruktion, herunder obligatorisk histologisk undersøgelse af væv fjernet under TURP. Siden har den diagnostiske udredning været baseret på den udbredte stigning i anvendelsen af PSA-testen og ultralydsvejledte biopsier (TRUS) hos mænd med forhøjede PSA-niveauer. De sidstnævnte tests har medført diagnosticering af flere cancertilfælde, hvoraf nogle ikke ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid [8].

1.2 Prostatacancers naturhistorie

Der er ikke fuldt kendskab til prostatacancers naturhistorie. Prostatacancer er ikke en enkeltstående sygdom, men snarere et spektrum af sygdomme, der varierer fra langsomt voksende tumorer, som ikke nødvendigvis medfører symptomer eller afkortelse af levetiden, til meget aggressive tumorer (se graduering i afsnit 2.4). Nogle tumorer kan udvikle sig fra lavrisiko til højrisiko. Den største andel af mænd med langsomt voksende tumorer dør med deres cancer snarere end af den.



1.3 Risikofaktorer for prostatacancer

Der er ofte øget ængstelse hos mænd med risikofaktorer, især mænd, hvor der er fortilfælde af prostatacancer i familien. Hvis disse mænd henvender sig til deres praktiserende læge, er det vigtigt, at de modtager den bedst mulige information og støtte for at hjælpe dem med at beslutte, hvorvidt de vil have foretaget en PSA-test.

Årsagerne til prostatacancer er ikke kendt med sikkerhed [9].

Den stærkeste risikofaktor er alder (se figur 1), men andre faktorer spiller også en rolle.

Fortilfælde i familien

Der ses nogle gange adskillige tilfælde af prostatacancer i den samme familie, og ca. 5-10 % af alle tilfælde antages at være arveligt betinget [10]. Det er blevet anslået, at et stærkt prædisponerende gen kan være ansvarligt for 43 % af tilfældene der opstår før 55-års alderen [11]. Der forskes i øjeblikket i at identificere prædisponeringsmarkører for prostatacancer [12]. Der er blevet påvist en sammenhæng mellem prostatacancer og tidligere tilfælde af brystcancer i familien, og denne sammenhæng formodes at skyldes generne BRCA1 og BRCA2 [13, 14].



Den relative risiko for prostatacancer stiger, jo flere slægtninge i første led, der er blevet diagnosticeret (tabel 5). Den relative risiko fra far til søn stiger med faktor 2,5, mens den relative risiko mellem brødre stiger med faktor 3,4 i forhold til baggrundsbeholdningen [15].

Tabel 5. Indvirkning af fortilfælde i familien på den relative risiko for prostatacancer

Antal diagnosticerede slægtninge i første led	Relativ risiko
1	2,5 gange, stigende til 4,3 gange, hvis slægtningen var under 60 år på diagnosticeringstidspunktet
2	3,5 gange

Dansk Urologisk Selskab og Dansk Prostata Cancer Gruppe anbefaler screening for prostatacancer med årlig PSA-test og rektaleksploration for mænd med familiær disposition, påbegyndt ved 50-årsalderen, men senest 5-10 år før den tidligste debutalder for prostatacancer i i familien. Kontrollerne bør ophøre når kurativ terapi ikke længere er aktuel på grund af alder [16].

Kost

Meget af den forskning, der er udført for at undersøge sammenhængen mellem kost og prostatacancer, er indtil videre resultatløs [17]. Nogle undersøgelser tyder på, at lycopen [18, 19] og muligvis selen [20] kan have en beskyttende virkning, mens dataene for rødt kød er tvetydige [17]. En kost med et højt indhold af protein eller kalcium fra mejeriprodukter kan øge risikoen for at udvikle prostatacancer [21]. Fedme er også blevet forbundet med prostatacancer, idet risikoen for alvorlige tilfælde af sygdommen stiger i takt med BMI-tallet [22]. En nylig gennemgang af 18 undersøgelser viste, at kønshormoner ikke har nogen indvirkning på risikoen for prostatacancer [23].



1.4 Kliniske karakteristika

Lokaliseret prostatacancer

I modsætning til benign prostata hypertrofi (BPH) har prostatacancer en tendens til at udvikles i den perifere del af prostata. Tidlige cancertilfælde forårsager derfor sjældent symptomer men kan hos nogle palperes ved hjælp af digital rektal eksploration (DRE).

Ved lokaliseret prostatacancer er cancercellerne indesluttet i kapslen og er normalt asymptomatisk.

Lokaliseret cancer varierer fra blot nogle få celler til mere udbredt sygdom, der betragtes som "klinisk vigtig".

Ved lokaliseret fremskredet prostatacancer har cancertilfælde bredt sig uden for prostatas kapsel og er oftest også asymptomatiske.

Metastatisk prostatacancer

Metastaser kan være det første tegn på prostatacancer, som hyppigt metastaserer til knoglerne og dermed forårsager smerte. På røntgenbilleder ses disse ofte som en sklerotisk læsion. Lymfeknuderne involveres også hyppigt, hvilket kan medføre lymfødem og obstruktion af de øvre urinveje. Selv om de fleste mænd med metastatisk prostatacancer dør af sygdommen, reagerer den godt på hormonbehandling, der ofte kan holde den under kontrol i flere år. Ca. 30 % af de mænd, der får konstateret metastatisk prostatacancer, overlever i mere end fem år [24].

1.5 Symptomer i de nedre urinveje på prostatacancer

Symptomer i de nedre urinveje (lower urinary tract symptoms (LUTS)) optræder hyppigt hos ældre mænd. Tidlig prostatacancer forårsager i sig selv normalt ikke symptomer. Symptomer på LUTS (hyppighed, trang, igangsætningsbesvær, efterdryp og/eller overaktiv blære) hænger ofte sammen med tilstedeværelsen af benign prostataforstørrelse (BPH) snarere end prostatacancer [25]. Mellem 70 og 80 % af prostatatumorer opstår i yderkanten af kirtlen væk fra urinrøret [26]. På det tidspunkt, hvor prostatacanceren i sig selv forårsager LUTS, kan den således have nået et fremskredet og uhelbredeligt stadium.

Når en mand søger rådgivning om LUTS, kan dette afstedkomme undersøgelser, hvor der diagnosticeres en samtidig prostatacancer, medens fravær af LUTS ikke udelukker prostatacancer [27].



2. Diagnostik



Der findes i dag flere metoder til bestemmelse af tilstedeværelsen og/eller udbredelsen af prostatacancer:

- ▶ PSA-testen
- ▶ Digital rektal eksploration (DRE)
- ▶ Transrektal ultralydsscanning (TRUS)
- ▶ TRUS-vejledte prostatabiopsier og histologi
- ▶ Multiparametrisk MR-skanning
- ▶ Billeddiagnostik knoglescintigrafi, MR-, CT- og PET CT-scanning



2.1 PSA-testen

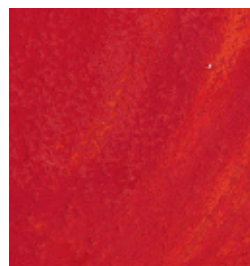
PSA-testen bør ikke føjes til listen over undersøgelser uden en omhyggelig redegørelse for, hvorfor testen udføres, og hvilke konsekvenser den har.

PSA er en prostataspecifik og ikke tumorspecifik markør. Prostataspecifikt antigen (PSA) er et glycoprotein, der er ansvarligt for at gøre sæd flydende og lade sædceller svømme frit. Det produceres ved både benigne og maligne processer, der involverer epitelceller i prostata. På grund af en ændring i prostatas opbygning i forbindelse med tilstande som f.eks. prostatitis og BPH samt prostatacancer forekommer der udsivning af PSA og dermed en stigning af PSA-niveauet i blodet.



Hypigheden af prostatacancer varierer med op til en faktor fire mellem europæiske lande, idet den er højere i de lande, hvor PSA-test er mere almindelige [28]. Jo flere mænd, der får taget en PSA-test, jo flere mænd vil få påvist prostatacancer. Hvis der findes en klinisk relevant prostatacancer, giver PSA-testen mulighed for at diagnosticere denne på et stadium, hvor behandlingsmulighederne og udsigterne er gode. PSA-testen fører imidlertid ofte til påvisning af klinisk ikke-signifikante cancertilfælde, som ikke vil give gener i mandens levetid. **I dag er det ikke muligt i det tidlige stadium at skelne mellem klinisk vigtige og ikke-signifikante tilfælde.**

PSA-test er i øjeblikket den bedste metode til påvisning af en øget risiko for lokaliseret prostatacancer. Eftersom PSA er et enzym, som også findes hos mænd uden prostatacancer, og PSA-værdierne har tendens til at stige med alderen pga. BPH, ligger vanskeligheden ved at anvende denne markør i at definere "normalområdet" og vide, hvornår henvisning til specialist samt biopsi er hensigtsmæssige.



Fordele ved testen

- ▶ PSA-testen kan opdage cancer, før der er opstået symptomer.
- ▶ PSA-testen kan opdage cancer på et tidligt stadium, hvor canceren kan kureres, eller hvor behandling kan forlænge levetiden.





Begrænsninger ved testen

- ▶ PSA-testen er ikke diagnostisk: Personer med forhøjet PSA-niveau skal til yderligere undersøgelse, eventuelt transrektal ultralydsvejledte (TRUS) prostatabiopsi (se afsnit 3.4) for at bekræfte tilstedeværelsen af prostatacancer.
- ▶ PSA er ikke tumorspecifikt [29]. Derfor kan andre tilstande, såsom benign prostataforstørrelse, prostatitis, residualurin og infektioner i de nedre urinveje også medføre et forhøjet PSA-niveau. **Ca. to tredjedele af alle mænd med forhøjet PSA-niveau¹ har IKKE prostatacancer, der kan konstateres ved biopsi**, men dette tal kan variere fra hospital til hospital [30, 31].
- ▶ PSA-testresultatet er muligvis ikke forhøjet og indgyder falsk tryghed. **Ca. 20% af alle mænd med prostatacancer har således ikke forhøjet PSA**, og 2 % vil have lavt differentierede cancere, selv om det ikke vides, hvor mange af disse, der ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid [38]. Dette skyldes PSA-testens ringe følsomhed og specificitet [37].

1 I denne publikation klassificeres et forhøjet PSA-niveau som >4 ng/ml.



- ▶ PSA-testen kan medføre påvisning af prostatacancer, som ikke ville være kommet klinisk til udtryk i mandens levetid.
- ▶ PSA-testen skelner ikke mellem
 - 1) aggressive tumorer i et tidligt stadium, som vil udvikle sig hurtigt og
 - 2) tumorer, som ikke er aggressive.

Praktiske detaljer omkring testen

I forbindelse med en PSA-test, må manden **IKKE** have en aktiv urinvejsinfektion (PSA-niveauet kan være forhøjet i måneder efter en infektion).

Retningslinjer for henvisning

Patienten bør deltage i alle beslutninger vedrørende henvisning til en anden behandler, og der skal tages hensyn til konkurrerende sygdomme.

Sundhedsstyrelsens aldersrelaterede referenceværdier for henvisning er anført i tabel 6.

Tabel 6. Aldersrelaterede referenceværdier for henvisning for totalt PSA-niveau [33]

Alder (år)	PSA referenceværdi (ng/mL)
50-59	> 3.0
60-69	> 4.0
≥70	> 5.0



2.2 Digital rektal eksploration (DRE) af prostata

DRE er en nyttig diagnostisk test for mænd med symptomer i de nedre urinveje.

DRE anbefales ikke som en screenings-test for asymptomatiske mænd.

DRE er en nyttig diagnostisk test for mænd med symptomer i de nedre urinveje eller symptomer, der tyder på metastatisk prostatacancer. Den giver mulighed for at vurdere prostata mhp. tegn på prostatacancer (hård kirtel, nogle gange med tydelige småknuder) eller benign forstørrelse (glat, fast, forstørret kirtel). En mand, hvor DRE rejser mistanke om prostatacancer, skal tilbydes yderligere udredning samt PSA test. Prostatacancer kan medføre ændringer, der kan registreres vha. DRE, men disse ændringer er ikke specifikke, og en væsentlig andel af prostatacancer i det tidlige stadie opdages ikke ved hjælp af DRE [34]. En kirtel, der føles normal, er ikke ensbetydende med, at der ikke er en tumor.



2.3 Transrektal ultralyd (TRUS)

TRUS kan anvendes til at undersøge prostata og bestemme dens størrelse nøjagtigt. Undersøgelsens primære værdi ligger dog i at muliggøre nøjagtig nåleplacering i prostata under systematisk udtagelse af prostatabiopsier. Undersøgelsen er ikke tilstrækkeligt pålidelig til at udelukke prostatacancer.

2.4 TRUS-vejledte prostatabiopsi og Gleason-score

Ca. to tredjedele af de mænd, der får foretaget TRUS-biopsier på grund af et forhøjet PSA-niveau, viser sig ikke at have cancer.

Det er uklart, hvad der er den bedste håndtering af mænd med et konstant højt PSA-niveau, men med negative biopsier. Disse mænd kan imødesee lange perioder med opfølgning og kan derfor opleve betydelig ængstelse.

Under en TRUS-biopsi tages der ultralydsvejledt 10-12 nåleprøver af prostatavæv gennem rektum [35]. Hvis der påvises en tumor, vil en histologisk undersøgelse afsløre, hvor differentieret tumoren



er. Tumordifferentiering klassificeres ved hjælp af en Gleason score, baseret på det hyppigste og værste forekommende tumurvækstmønster. Hvert vækstmønster tildeles en karakter (1 til 5), og disse karakterer kombineres for at udregne Gleason scoren (2 til 10). Jo lavere score, jo højere differentieret og jo mindre aggressiv er tumoren.

Som med andre indgreb kan biopsitagningen forårsage voldsom ængstelse. De fleste mænd beskriver biopsitagningen som en pinlig, ubehagelig oplevelse, og nogle beskriver den som smertefuld [35].

Fordele ved biopsi

- ▶ Biopsier kan finde cancer, før der er udviklet symptomer.
- ▶ Biopsier kan identificere kræftvæv og bestemme tumorens aggressivitetsgrad.
- ▶ Et negativt biopsiresultat kan afhjælpe ængstelse vedrørende prostatacancer, selv om det kan være nødvendigt med endnu et sæt biopsier.
- ▶ Biopsiindgrebets diagnosticeringsmulighed øges i takt med antallet heraf.



Begrænsninger ved biopsi

- ▶ Komplikationer efter biopsier omfatter blødning og infektion, der imidlertid er sjældne på grund af anvendelsen af antibiotika i tilknytning til undersøgelsen (se yderligere detaljer i bilag 1).
- ▶ Op til 20 % af tumorer bliver ikke opdaget ved en biopsi (falsk negative resultater) [36]. Andelen, der ikke opdages ved en biopsi, falder i takt med antallet af nåleprøver.
- ▶ Diagnosticering af prostatacancer, der ikke skønnes klinisk signifikant, kan have en voldsom indvirkning på patienten. Patienten kan opleve et øget mentalt pres ved at gå med en ubehandlet sygdom. [37].
- ▶ Håndtering af mænd med negative biopsier, men et konstant forhøjet PSA-niveau er meget vanskelig. Der anbefales MR-skanning (mMRI) til denne patientgruppe.



2.5 Billeddiagnostik

Billeddiagnostisk (knoglescintigrafi, MR- og CT-scanning) kan anvendes til at fastslå udbredelsen af cancer og til at vurdere, hvorvidt den har spredt sig. Ingen form for scanning er tilstrækkeligt pålidelig til at udelukke prostatacancer eller til at screene asymptomatiske mænd.



2.6 Fremtiden for påvisning af prostatacancer

PSA-testen er i øjeblikket den bedste test for prostatacancer, men der er uafklarede spørgsmål omkring dens nøjagtighed. Det er blevet debatteret, hvordan den kan forbedres, så den mere sikkert kan opdage prostatacancer, og så den bedre kan skelne mellem klinisk ikke-signifikante og aggressive cancerer. Der pågår undersøgelser med henblik på at analysere forskellige aspekter af PSA-niveauer. Det omfatter andele af frit og kompleks PSA, PSA-densitet, PSA-velocity og PSA-fordoblingstid [54]. Andelen af frit PSA er højere ved benigne tilstande, og andelen af kompleks PSA er højere ved maligne tilstande. Derfor vil en lav fri/kompleks PSA-værdi kunne indikere prostatacancer. Høje PSA-niveauer fra et lille prostatavolumen (prostata-densitet – PSA-niveau divideret med det TRUS-estimerede prostatavolumen) kan øge mistanken om prostatacancer. PSA-niveauerne har tendens til at stige i takt med, at prostatacanceren skrider frem. Derfor kan beregning af stigningshastigheden for PSA og den tid, det tager et PSA-niveau at fordobles, være nyttige diagnostiske værktøjer, selv om den bedste metode til beregning, det optimale antal tidsmålinger og det optimale tidsinterval mellem målingerne ikke kendes i øjeblikket [38].

PSA-niveauer anvendes til at overvåge sygdomsaktiviteten hos mænd med konstateret prostatacancer, hvor de giver en indikation på behandlingsresponsen. Niveauerne kan også give en tidlig indikation af en cancers progression, enten efter behandling eller som del af en aktiv overvågning.



3. Behandling

Behandling af lokaliseret prostatacancer er et centralt element i debatten om screening. Mænd, der overvejer en PSA-test, skal forstå, at:

- ▶ tidlig konstatering og behandling af prostatacancer kan være fordelagtigt
- ▶ i øjeblikket er der stor usikkerhed om, hvordan mænd, der har størst risiko for at få en aggressiv form for prostatacancer identificeres, og som med størst sandsynlighed kan drage fordel af yderligere undersøgelser og behandling
- ▶ i øjeblikket findes der ikke evidens for, hvilken behandlingsmulighed der er bedst egnet til hvilke mænd, og
- ▶ aktive behandlinger har markante bivirkninger.

3.1 Lokaliseret prostatacancer

Der findes ikke aktuelt data fra randomiserede kontrollerede forsøg, der giver en klar indikation af **den optimale** behandling af lokaliseret prostatacancer

Der findes en række forskellige behandlingsmuligheder:

- ▶ aktiv overvågning
- ▶ radikal prostatektomi (åben operation eller robotkirurgi)
- ▶ strålebehandling (ekstern strålebehandling eller brachyterapi)
- ▶ adjuvant endokrin behandling
- ▶ observation



Der pågår en debat om, hvordan patienter til de forskellige behandlingsmuligheder bedst identificeres. Sammenligninger af effektiviteten af behandlingsmulighederne er vanskelige pga. forskelle mellem de enkelte tilfælde, aggressivitetsgraden og behandlingsteknikkerne. Generelt er der større sandsynlighed for, at kirurgi forårsager vandladningsproblemer og seksuel dysfunktion, mens der er større sandsynlighed for, at strålebehandling forårsager skader på tarm og rektum [39].

Mænd med lokaliseret prostatacancer med lav risiko (defineret via Gleason-score, PSA-niveau og T-stadium), som betragtes som egnede til radikal behandling, bør også tilbydes aktiv overvågning efter passende rådgivning.

Aktiv overvågning

Under aktiv overvågning foretages der regelmæssig opfølgning af patienten. Aktiv overvågning tilbydes til yngre, raske mænd, som ønsker at undgå unødvendig behandling af klinisk ikke-signifikante cancere. Ulempen er, at sygdommen kan spredes lokalt, og at der kan udvikles en fremskreden sygdom. Mænd under aktiv overvågning overvåges vha. en række PSA-test og fornyede prostata-biopsier samt flere steder i landet mMRI. Radikal behandling med henblik på helbredelse tilbydes, hvis der er tegn på progression af canceren.

Radikal prostatektomi (åben operation eller robotkirurgi)

Formålet med radikal prostatektomi er at fjerne hele prostatakirtlen med potentielt helbredende sigte. Imidlertid opnås der ikke altid fuld fjernelse af tumoren, og ca. 20 % af disse mænd oplever senere biokemisk eller klinisk recidiv af sygdommen [40]. Recidiv er dog ikke nødvendigvis ensbetydende med død som følge af prostatacancer. Komplikationer i forbindelse med kirurgi omfatter typisk seksuel dysfunktion og inkontinens (se yderligere detaljer i bilag 2). Denne behandling tilbydes sjældent til mænd over 70 år [41]. Medicinsk behandling kan afhjælpe symptomer hos ca. halvdelen af patienter med seksuel dysfunktion.

Strålebehandling (ekstern strålebehandling og brachyterapi)

Strålebehandling har til formål at helbrede sygdommen. Yderligere detaljer om komplikationshyppighed for ekstern strålebehandling (EBRT) og brachyterapi findes i bilag 3.

Ekstern strålebehandling involverer en ekstern strålekilde, der rettes mod tumoren. Kortvarige bivirkninger fra strålingen kommer hovedsageligt til udtryk som tarm- og blæreproblemer. Længerevarende komplikationer omfatter seksuel dysfunktion og vandladningsproblemer. Denne behandling



anbefales normalt ikke til mænd med mindre end ti års forventet levetid. Lavrisikopatienter med prostatavolumen < 50 ml og uden LUTS kan tilbydes brachyterapi. Brachyterapi involverer permanent implantation af små radioaktive korn i prostata, som afgiver en høj stråledosis i kirtlen. Mulige bivirkninger omfatter urinvejssymptomer og seksuel dysfunktion. I Aarhus kan udvalgte højrisiko patienter tilbydes højdosis brachyterapi i kombination med ekstern stråleterapi.

Endokrinbehandling

Hormonbehandling bliver stadig hyppigere anvendt adjuverende i forbindelse med strålebehandling [43]. Hormonbehandlinger (LHRH-analoger eller antiandrogener) forsøger at undertrykke cancerens vækst ved at reducere androgenniveauet i blodet. Behandlingerne udgør endvidere fundamentet i styringen af metastatisk sygdom. Bivirkningerne omfatter seksuel dysfunktion, tab af libido, brystdannelse, hedeture og osteoporose (se yderligere detaljer i bilag 4). Mænd under observation, som udvikler symptomer på fremadskridende sygdom, tilbydes som regel hormonbehandling.

Observation (watchful waiting)

Under observation foretages der regelmæssig opfølgning af patienten. Metoden er non-invasiv og medfører ingen ubehagelige bivirkninger. Observation tilbydes til mænd, som på grund af deres alder eller comorbiditet, eller fordi de har langsomt voksende tumorer, sandsynligvis vil dø af andre årsager og ikke vil blive udsat for væsentlig morbiditet fra deres prostatacancer. Disse mænd vil kunne tilbydes endokrinbehandling, hvis symptomer på prostatacancer udvikler sig. En sådan behandling vil ikke være helbredende, men vil have til formål at standse cancervæksten tilstrækkeligt til at forhindre, at den pågældende patient får symptomer af canceren.



3.2 Lokalt fremskredet og metastatisk prostatacancer

Patienter med klinisk fremskredet cancer kan ikke tilbydes potentiel helbredende behandling. Sygdommens progressionshastighed varierer meget. Patienter med fremskreden sygdom modtager hovedsagelig hormon- og pallierende behandling. Kemoterapi har vist sig levetidsforlængende ved bl.a. kombination med kastrationsbehandling i den kastrationsfølsomme sygdomsfase.

I de senere år er der også kommet en række nye medicinske behandlinger til patienter der bliver kastrationsresistente.

Nogle mænd lever i mange år med få symptomer, mens andre oplever en hurtig udvikling af canceren.

3.3 Sygdomsmonitorering med PSA

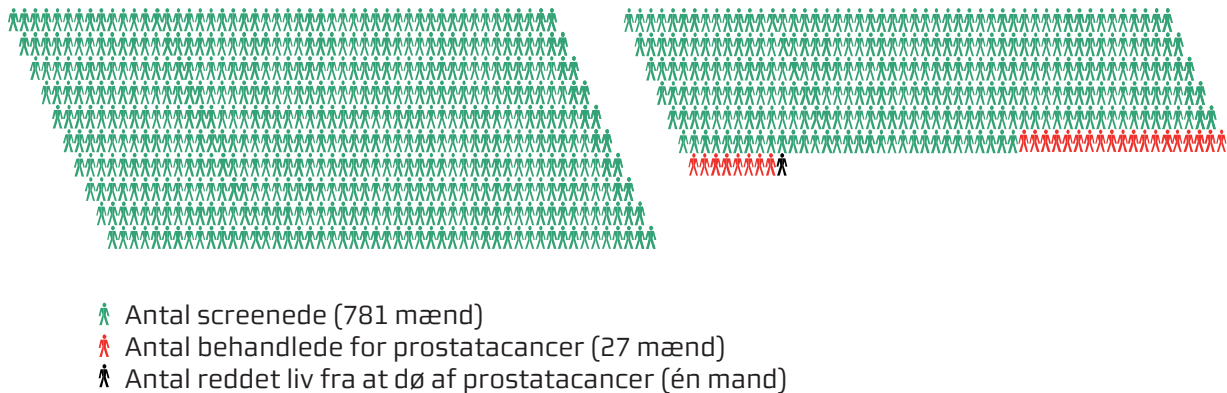
PSA-niveauer anvendes til at overvåge sygdomsaktiviteten hos mænd med konstateret prostatacancer, hvor de giver en indikation på disses behandlingsrespons. Niveauerne kan også give en tidlig indikation af en cancers progression, enten efter behandling eller som del af en aktiv overvågning.



4. Befolkningsscreening

Et stort europæisk screeningsstudie [44] har påvist en reduktion af prostatacancer betinget død, men på baggrund af en betydelig overbehandling. Figur 3 viser, at for hver enkelt patient som reddes fra død af prostatacancer, ved opfølgning over en periode på 13 år, skal 27 patienter behandles. For at identificere de 27 patienter til behandling skal næsten 800 mænd undergå tilbagevendende screening.

Figur 3. Screening og mortalitet af prostatacancer



Prof Fritz H Schröder, MD - for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. The Lancet, Volume 384, 6 December 2014



For prostatacancer kendes fordelene ved et befolkningsscreeningsprogram således endnu ikke. Det skyldes vores ringe forståelse af naturhistorien for de forskellige typer prostatacancer og mangel på den optimale behandling [45]. En nylig undersøgelse i USA konkluderede, at der ikke er tilstrækkeligt belæg for at anbefale rutinemæssig befolkningsscreening med PSA eller DRE [46].

Der er væsentlige mangler i viden om PSA-testen, prostatacancer og behandlingsmulighederne. De potentielle skadevirkninger ved prostatascreening er særligt påfaldende. Selv om nogle tidlige cancer tilfælde ville blive opdaget og nogle liv reddet, ville indførelse af et PSA-baseret screeningsprogram på nuværende tidspunkt medføre, at mange mænd med klinisk ikke-signifikante sygdom unødigt ville opleve behandlingsbivirkninger, herunder seksuel dysfunktion, inkontinens og i værste fald død.

Af disse årsager anbefaler Dansk Urologisk Selskab og Dansk Prostata Cancer Gruppe, at der ikke indføres et screeningsprogram for prostatacancer i Danmark på nuværende tidspunkt. I stedet bør mænd, der ønsker at få foretaget en PSA-test, gives et informeret valg.



5. Konklusioner

Prostatacancer er et alvorligt helbredsproblem, som hovedsagelig rammer ældre mænd. Der er en række problemer omkring tidlig diagnosticering og behandlingsmulighederne for sygdommen, og der findes ikke et befolkningsscreeningsprogram. På grund af de usikkerhedsfaktorer, der omgiver PSA-testen og behandlingerne for prostatacancer, er det vigtigt, at mænd, der ønsker at foretage en test, modtager nuanceret information, som kan hjælpe dem med at træffe en informeret beslutning om, hvorvidt de vil testes.



6. Kilder til yderligere information

Organisation	Web-adresse
Kræftens bekæmpelse	www.cancer.dk
Prostatacancer Patientforeningen PROPA	www.propa.dk
Dansk Urologisk Selskab	www.urologi.dk
Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA)	www.ducg.dk/daproca-prostatacancer
Sundhedsstyrelsen (nationale kliniske retningslinier)	www.sst.dk
Engelsk link – information til støtte for beslutning om at få foretaget en PSA test	www.prosdex.com/index_content.htm
Cancer i Praksis	www.canceripraksis.dk



7. Bilag

Bilag 1

Komplikationer ved TRUS-vejledte biopsier

To store undersøgelser omfattende 5.957 og 5.802 prostatabiopsier har vist, at mindre komplikationer var relativt almindelige [47, 48]:

- ▶ hæmatospermi 36,3-50,4 %
- ▶ hæmaturi 14,5-22,6 %
- ▶ rektal blødning, som aftog uden intervention 1,3-2,3 %

mens større komplikationer var relativt sjældne:

- ▶ prostatitis 0,9 %
- ▶ feber 0,8-3,5 %
- ▶ epididymitis 0,07-0,7 %
- ▶ rektalblødning længere end to dage 0,6 %
- ▶ urinretention 0,2-0,4 %
- ▶ Sepsis ≤ 2% [49]

Der var behov for genindlæggelse på hospital som følge af prostatabiopsi i 0,4 % af tilfældene [48]. I en nylig britisk analyse af 750 mænd (i ProtecT-undersøgelsen), som fik foretaget TRUS-vejledte biopsier, omfattede de rapporterede bivirkninger [50]:

- ▶ hæmatospermi 83,6 %
- ▶ hæmaturi 64,9 % og
- ▶ rektal blødning 33,1 %.

Bilag 2

Komplikationer ved radikal prostatektomi

To store undersøgelser af 4.165 og 11.010 mænd, der fik foretaget radikal prostatektomi, viste, at den kirurgiske dødelighedsrisiko inden for 30 dage er mindre end 0,5 %, men at risikoen stiger i takt med alderen [51, 52].

Adskillige faktorer har vist sig at have en indflydelse på den postoperative seksuelle funktion (f.eks. alder, klinisk og patologisk stadium samt kirurgisk teknik). Erektile dysfunktion blev rapporteret af op til 82 % af mændene efter to år og af 79 % af mændene fem år efter operation [53] og orgasme-associeret urininkontinens hos 38 % ni måneder efter kirurgi [54].

Inkontinens er et væsentligt problem for nogle patienter efter radikal prostatektomi. Det er vanskeligt at kvantificere, og der er store variationer i definitionerne på og vurderingen af inkontinens fra undersøgelse til undersøgelse. Det er blevet rapporteret, at 15 % af mændene er inkontinente fem år efter kirurgi [53].

19 % af mændene rapporterer om pludselig afføringstrang, og 10 % af mændene rapporterer om smertefulde hæmorider fem år efter kirurgi [53].



Bilag 3

Komplikationer ved strålebehandling

Ekstern strålebehandling

- ▶ 4 % af mændene rapporterer om urininkontinens,
- ▶ 29 % rapporterer om pludselig afføringstrang,
- ▶ 20 % rapporterer om smertefulde hæmorider fem år efter behandling [53].

Niveauet for erektil dysfunktion falder fra

- ▶ 63 % to år efter behandling til
- ▶ 50 % fem år efter behandling [53].

Ca. 33 % af mændene oplever moderate episoder med rektal blødning tre år efter behandling [55].

Bilag 4

Komplikationer ved adjuvant hormonbehandling

Rapporter om erektil dysfunktion varierer fra 50 til 100 % [58].

- ▶ 54 % af mændene rapporterer om tab af libido efter et år [59].
- ▶ Op til 80 % af mændene rapporterer, at de oplever hedeure [60].

Rapporter om gynækomasti (brystdannelse) varierer fra 13 til 70 %, afhængigt af det anvendte behandlingspræparat [58].

23 % af patienterne udviklede osteoporose inden for 5,5 år [61]. Denne reduktion i knoglemineraltæthed er blevet knyttet til en stigning på 7 % i risikoen for knoglefrakturer [62].



Ordliste

BPH	Benign prostata hypertrofi
DRE	Digital rektal eksploration
EBRT	External beam radiotherapy
LUTS	Lower urinary tract symptoms
PSA	Prostata-specifikt antigen
TRUS	Transurektal ultralydscanning
TURP	Transurektal resektion af prostata
mMRI	Multiparametrisk MR-skanning af prostata



8. Referencer

- (1) NHS Executive. The NHS Prostate Cancer Programme. 2000 Sep.
- (2) Burford DC, Kirby M, Austoker J. Prostate Cancer Risk Management Programme: an information pack for primary care. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2009.
- (3) esundhed.dk. Dødsårsagsregisteret.
- (4) Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995 Nov 23;**333**(21):1401-5.
- (5) Hjertholm P1, Fenger-Grøn M, Vestergaard M, Christensen MB, Borre M, Møller H, Vedsted P. Variation in general practice prostate-specific antigen testing and prostate cancer outcomes: an ecological study.
- (6) Nordcan. Kræftstatistik: nøgletal og figurer. Association of the Nordic Cancer Registries [Internet] 2015 [cited 2015]. Available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/Table4n.asp?registry=208&sort=0&sex=1&type=0&stat=1&period=2012&submit=Execute>
- (7) Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;**30**(2):138-44.
- (8) Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. *Health Technol Assess* 1997;**1**(3):i-53.
- (9) Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007 Oct 1;**121**(7):1571-8.
- (10) Elo JP, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Med* 2001 Mar;**33**(2):130-41.
- (11) Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Apr 15;**89**(8):3367-71.
- (12) Risk loci, biological candidates and biomarkers. *Nat Genet* 2008 Mar;**40**(3):257.
- (13) Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002 Sep 18;**94**(18):1358-65.

- (14) Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, Jackson R, Southgate C, Singh R, Falconer A, Dearnaley DP, rdern-Jones A, Murkin A, Dowe A, Kelly J, Williams S, Oram R, Stevens M, Teare DM, Ponder BA, Gayther SA, Easton DF, Eeles RA. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003 Jan;**72**(1):1-12.
- (15) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003 Jun;**91**(9):789-94.
- (16) Mommsen S, Brasso K, Gravensen P, Iversen P, Jakobsen H, Ottesen P, Høyer M. Prostatabetækning 2005. Danske Urologisk Selskab (Danmark); 2005. Ref Type: Report. Danish.
- (17) Cancer Research UK. Prostate CancerStats 2008. 2008.
- (18) Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Mar;**13**(3):340-5.
- (19) Key TJ, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, Egevad L, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Vineis P, Tumino R, Berrino F, Kiemeny L, Bueno-de-Mesquita HB, Quiros JR, Gonzalez CA, Martinez C, Larranaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;**86**(3):672-81.
- (20) van den Brandt PA, Zeegers MP, Bode P, Goldbohm RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Sep;**12**(9):866-71.
- (21) Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulou A, Kaspas C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larranaga N, Tormo MJ, Gonzalez CA, Quiros JR, Sanchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008 May 6;**98**(9):1574-81.
- (22) Rohrmann S, Roberts WW, Walsh PC, Platz EA. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate* 2003 May 1;**55**(2):140-6.
- (23) Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008 Feb 6;**100**(3):170-83.



- (24) CancerHelp. Statistics and outlook for prostate cancer. Cancer Research UK 2008 Available from: URL: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3505>
- (25) Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostatespecific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008; **102**:1400-1406.
- (26) McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969 Jan; **23**(1):24-34.
- (27) Rohr LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Partial versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol* 1987 Jan; **11**(1):53-8.
- (28) Autier P, Boniol M, Hery C, Masuyer E, Ferlay J. Cancer survival statistics should be viewed with caution. *Lancet Oncol* 2007 Dec; **8**(12):1050-2.
- (29) Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001 Jun; **27**(3):143-51.
- (30) Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997; **1**(2):i, 1-i, 96.
- (31) Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA, Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005 Jul 6; **294**(1):66-70.
- (32) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27; **350**(22):2239-46.
- (33) Sundhedsstyrelsen. Sundhedsfaglige elementer som grundlag for pakkeforløb for kræft i prostata, penis og testikel. 2008.:15.
- (34) Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992 Mar; **147**(3 Pt 2):841-5.
- (35) Prostate Cancer Risk Management Programme. Undertaking a Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006 Dec.
- (36) Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998 Apr; **159**(4):1247-50.
- (37) Parker C. A more selective approach to prostate biopsy could be a safe and effective form of prostate cancer 'prevention'. *BJU Int* 2007 Sep; **100**(3):488-90.



- (38) Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH. Prostate-specific antigen kinetics in clinical decision-making during active surveillance for early prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2008; **54**:505–516.
- (39) Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *BMJ* 2006 Nov 25; **333**(7578):1102-6.
- (40) The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network. British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; **11**(2):S53-S88.
- (41) National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008 Feb.
- (42) Michael Borre. Medicinsk behandling ved komplikationer efter operativ behandling for prostata-cancer. Urinvejskirurgisk afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby. 2009 May 12. Ref Type: Unpublished work
- (43) Anderson J. Surgery for early prostate cancer. In: Kirk D, editor. *International Handbook of Prostate Cancer*. Euromed Communications Ltd; 1999. p. 99-111.
- (44) Prof Fritz H Schröder, MD, Prof Jonas Hugosson, PhD, Monique J Roobol, PhD, Prof Teuvo L J Tammela, MD, Marco Zappa, MD, Vera Nelen, MD, Maciej Kwiatkowski, MD, Marcos Lujan, MD, Liisa Määttänen, PhD, Prof Hans Lilja, PhD MD, Prof Louis J Denis, MD, Prof Franz Recker, MD, Alvaro Paez, MD, Prof Chris H Bangma, MD, Sigrid Carlsson, MD, Donella Puliti, MSc, Arnauld Villers, MD, Xavier Rebillard, MD, Prof Matti Hakama, PhD, Prof Ulf-Hakan Stenman, PhD, Paula Kujala, MD, Kimmo Taari, MD, Gunnar Aus, MD, Prof Andreas Huber, MD, Prof Theo H van der Kwast, PhD MD, Prof Ron H N van Schaik, PhD, Prof Harry J de Koning, MD, Prof Sue M Moss, PhD, Prof Anssi Auvinen, MD, for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, Volume 384, No. 9959, p2027–2035, 6 December 2014
- (45) Bryant RJ, Hamdy FC. Screening for prostate cancer: an update. *Eur Urol* 2008 Jan; **53**(1):37-44.
- (46) Lim LS, Sherin K. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med* 2008 Feb; **34**(2):164-70.
- (47) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, Bartsch G, Horninger W. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004 Apr; **171**(4):1478-80.
- (48) Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002 Nov; **60**(5):826-30.



- (49) Markus Aly, Robert Dyrdak, Tobias Nordström, Shah Jalal, Caroline E. Weibull, Christian G. Giske and Henrik Grönberg. Rapid Increase in Multidrug-Resistant Enteric Bacilli Blood Stream Infection After Prostate Biopsy—A 10-Year Population-Based Cohort Study. *The Prostate* 2015; 75:947–956.
- (50) Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Goodwin L, Doble A, Avery KN, Blazeby JM, Donovan J, Neal D, Hamdy F. The Prostate Biopsy Effects (ProBE) study - interim analysis Nov 2007. PCRMP commissioned Audit. In press 2008.
- (51) Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Re: 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2006 Mar 15;98(6):421-2.
- (52) Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Naglie G. Rethinking 30-day mortality risk after radical prostatectomy. *Urology* 2006 Nov;68(5):1057-60.
- (53) Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
- (54) Guay A, Seftel AD. Sexual foreplay incontinence in men with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a clinical observation. *Int J Impot Res* 2008 Mar;20(2):199-201.
- (55) Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Jansen PP, Hart GA, Wijnmaalen AJ, van OM, Boersma LJ, Lebesque JV, Levendag P. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 15;58(4):1072-82.
- (56) Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Mar 1;52(3):712-9.
- (57) Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov 15;54(4):1063-8.
- (58) Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2005;7 Suppl 5:S37-S43.
- (59) Katz A. What happened? Sexual consequences of prostate cancer and its treatment. *Can Fam Physician* 2005 Jul;51:977-82.
- (60) Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003 Feb;61(2 Suppl 1):32-8.
- (61) Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, DiBlasio CJ, Lamar KD, Wake RW, Patterson AL. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007 Jun;14(3):3551-9.
- (62) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 Jan 13;352(2):154-64.



