

Undersökningar för diagnostisering och uppföljning av prostatacancer

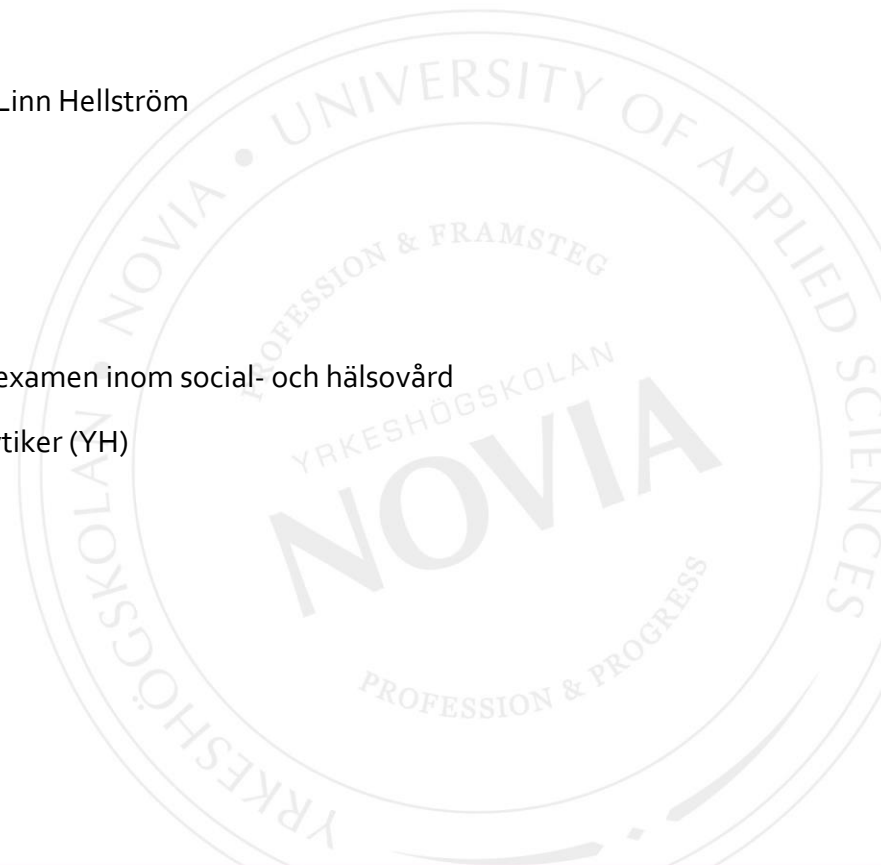
En kvalitativ litteraturstudie

Madelene Sandkulla och Linn Hellström

Examensarbete för (YH)-examen inom social- och hälsovård

Utbildningen för bioanalytiker (YH)

Vasa 2019



EXAMENSARBETE

Författare: Madelene Sandkulla & Linn Hellström

Utbildning och ort: Bioanalytik, Vasa

Handledare: Camilla Ribacka

Titel: Undersökningar för diagnostisering och uppföljning av prostatacancer

Datum 5.11.2019

Sidantal 38

Abstrakt

Examensarbetet är en litteraturstudie vars syfte är att ge ökad kunskap om diagnostisering och uppföljning av prostatacancer. Frågeställningarna i arbetet är följande: Vilka olika undersökningar kan påvisa prostatacancer? Hur kan man med hjälp av screening upptäcka prostatacancer? Hur går uppföljning till vid prostatacancer? Prostatacancer är den vanligaste cancerformen bland män i Finland, kring 5000 nya fall av prostatacancer upptäcks årligen i Finland. God kunskap om själva diagnostiseringen och uppföljningen av prostatacancer är viktigt för att patienten skall få rätt behandlingsform mot prostatacancer. God kunskap om diagnostiseringen leder också till minskning av överdiagnostisering av prostatacancer, vilket resulterar i att onödiga behandlingar vid prostatacancer minskar.

Examensarbetet tar upp allmän information om prostatacancer. Laboratorieundersökningsprocessens skeden beskrivs, samt genom vilka olika sätt och metoder man kan diagnostisera och upptäcka prostatacancer. Prostataspecifikt antigen kan användas som organspecifikt markör för prostatacancer och prostataspecifikt antigenens uppgifter i kroppen nämns även i arbetet. Uppföljning av prostatacancer är en viktig del i sjukdomsförloppet samt screeningsprocessen har varit ett viktigt diskussionsämne där man funderar kring för- och nackdelar. Olika alternativ till behandlingsformer vid prostatacancer tas även upp i arbetet.

Språk: Svenska

Nyckelord: Prostataspecifikt antigen, diagnostisering, undersökningar vid prostatacancer, screening för prostatacancer

BACHELOR'S THESIS

Author: Madelene Sandkulla & Linn Hellström

Degree Programme: Degree Programme in Biomedical Laboratory Science, Vaasa

Supervisor: Camilla Ribacka

Title: Analysis to diagnose and monitor prostate cancer

Date 5.11.2019 Number of pages 38

Abstract

The purpose of this thesis is to provide a better knowledge of diagnosing and monitoring prostate cancer. The question formulations in this thesis are: Which different analysis are used to detect prostate cancer? How screening can be useful to detect prostate cancer? And how monitoring works in prostate cancer? Prostate cancer is the most common form of cancer among men in Finland, about 5000 new cases are yearly detected in Finland. Good knowledge about diagnosing and monitoring prostate cancer is an important part to get the right treatment against prostate cancer. Good knowledge about diagnosing leads to reduction of over detection prostate cancer, which leads to unnecessary treatments.

This thesis contains general information about prostate cancer, the steps of the laboratory examinations process are described also, which methods that can be used to detect and diagnose prostate cancer. Prostate-specific antigen can be used as organ specific marker for prostate cancer and which functions prostate-specific antigen has in the body are also discussed in this thesis. Monitoring prostate cancer is also an important part in the disease progression. Another thing that has been discussed is the pros and cons of prostate cancer screening-programs. Different alternatives for treatment for prostate cancer are also written about in this thesis.

The thesis is a literature study where the purpose and question formulation are answered in the text, which laboratory analysis can prove prostate cancer and what monitoring and screening looks like after being diagnosed with prostate cancer.

Language: Swedish

Key words: Prostate-specific antigen, diagnosing, analyses at prostate cancer, screening for prostate cancer

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	1
2	Syfte och frågeställningar	2
3	Metod.....	2
4	Prostatacancer.....	3
4.1	Etiologi.....	4
4.2	Förekomst	5
4.3	Symtom vid prostatacancer	6
4.4	Klassificering av prostatacancer	7
4.4.1	TNM-klassificering.....	7
4.4.2	Gleasonsystemet.....	8
5	Laboratorieundersökningsprocessen	8
5.1	Preanalytiska skedet.....	9
5.2	Analytiska skedet	9
5.3	Postanalytiska skedet.....	10
6	Undersökningar vid diagnostisering av prostatacancer	10
6.1	Prostata-specifikt antigen.....	10
6.1.1	Undersökning av PSA från blodprov.....	12
6.1.2	Undersökning av PSA med ECLIA	13
6.2	Kombinationer av gentest och konventionella tester	14
6.3	Övriga undersökningar	16
6.3.1	Palpering av prostatan	16
6.3.2	Vävnadsundersökning.....	16
6.3.3	Ultraljudsundersökning.....	19
6.3.4	Isotopundersökning	19
7	Screening av prostatacancer.....	20
8	Behandlingsformer vid prostatacancer	23
8.1	Behandling av prostatacancer med kirurgi.....	23
8.1.1	Prostatektomi.....	24
8.2	Strålbehandling.....	25
8.3	Hormonbehandling.....	26
9	Kritisk granskning och diskussion	26
	Källförteckning	28

1 Inledning

I Finland är prostatacancer den vanligaste formen av cancer hos män och därför är det väldigt viktigt att kunna upptäcka och diagnostisera sjukdomen i ett tidigt skede. Kring 5000 nya fall av prostatacancer uppkommer varje år i Finland. I huvudsak är det äldre män som drabbas av sjukdomen, men även yngre kan drabbas, dock är det väldigt sällsynt att yngre män drabbas. I huvudsak börjar utredningen av prostatacancer med ett blodprov för att upptäcka förhöjda värden av prostataspecifikt antigen (PSA) och genom att palpera prostatan ifall den är förstorad. Ifall avvikelser hittas, som förhöjda PSA-värden eller förstorad prostata kan en biopsi (vävnadsprov) tas för att analysera cellstrukturerna i mikroskop. (Cancerorganisationen, 2019).

År 2012 diagnostiserades 1,1 miljoner män internationellt med prostatacancer, samma år dog 307 000 män i prostatacancer, vilket var den femte vanligaste dödsorsaken hos män (Tan et.al., 2019). Antalet diagnostiserade fall av prostatacancer har ökat i och med att det nuförtiden finns metoder som kan upptäcka former av prostatacancer i ett tidigt skede. Risken att avlida i prostatacancer är liten, eftersom de flesta män drabbas oftast av ”ofarliga” former av prostatacancer. Prostatacancer är en sjukdom som främst drabbar äldre män i en spridd ålder mellan 50–70 år. Den höga medelåldern för att insjukna och bli diagnostiserad med prostatacancer leder också till att innan mortaliteten är orsakad av själva prostatacancer, hinner ofta den drabbade dö av en annan orsak än endast prostatacancer. (Jeppsson, Ljunqvist, Naredi & Sund, 2016, s. 692). Över 99% av alla patienter med prostatacancer har minst en femårsöverlevnad ifall canceren endast är lokalt i prostatan, motsvarande patienter med metastaser har endast en 33,5% överlevnad (Braun, Anderson, Holmer & Grip, 2012, s. 197).

I detta examensarbete sammanställs undersökningar som kan vara till nytta vid diagnostisering och uppföljning av prostatacancer. I examensarbetet redogörs för flera olika sätt för att undersöka prostatan och dess funktion, samt gentester för att undersöka cancerens malignitet. Även förslag på olika behandlingsformer mot canceren som kirurgi, strålbehandling och hormonbehandling redogörs för detta examensarbete. Examensarbetets sammanställning av de olika sätt att upptäcka och diagnostisera prostatacancer kan för laboratoriepersonal, studeranden och övrig vårdpersonal vara till nytta vid arbetssituationer eller praktik. Undersökningarna som tas upp i detta arbete för att kunna upptäcka och diagnostisera prostatacancer är undersökning av prostataspecifikt antigen (PSA) från blodprov, palpering av prostata, biopsi, ultraljudsundersökning, isotopundersökning och

gentester. I och med undersökningarna som kan påvisa prostatacancer tas också behandling, uppföljning och screening av prostatacancer upp i arbetet som kan vara av intresse för läsaren. Bland annat screening, diagnostisering och uppföljning har alla PSA som gemensam punkt och därför följer det som en röd tråd genom arbetet.

2 Syfte och frågeställningar

Syftet med detta arbete är att sammanställa vilka olika undersökningar som kan påvisa prostatacancer hos män. Förhoppningsvis kommer det även framkomma information som patienter med prostatacancer kan ha nytta av. Examensarbetet kan vara till nytta för både laboratoriepersonalen, annan vårdpersonal samt studerande och övriga intresserade.

De huvudsakliga frågeställningarna i arbetet är:

1. Vilka olika undersökningar kan påvisa prostatacancer?
2. Hur kan man med hjälp av screening upptäcka prostatacancer?
3. Hur går uppföljning till vid prostatacancer?

3 Metod

Examensarbetet är en litteraturöversikt där insamlat material som använts består av vetenskapliga artiklar, litteraturer och andra publikationer som är relevanta för undersökningsområdet. Vetenskapliga artiklar som är tagna från databasen PubMed är begränsade till max 5 år gamla, medan artiklar som är tagna från SweMed+ är begränsade till max 10 år. Sökord som använts vid sökningen i databaserna är: Prostate cancer diagnosis PSA in vitro, Stockholm3-model, clinical laboratory studies for prostate specific antigen, cell changes in prostate cancer development, presence of prostate cancer diagnosis and heredity.

Examensarbetet är en sammanställning av de relevanta undersökningar som används vid diagnostisering och uppföljning av prostatacancer, samt de eventuella nya undersökningarna som det sker en ständig forskning kring för att bli aktuella i framtiden, tas även upp i arbetet. Frågorna som undersöks i examensarbetet är med vilka olika undersökningar kan man påvisa prostatacancer? Hur kan man med hjälp av screening påvisa prostatacancer? Och hur går uppföljning till vid prostatacancer? Detta är temat i examensarbetet.

4 Prostatacancer

Prostatacancer har ofta sin början i den perifera delen av prostatakörteln, det vill säga det yttre skalet som omger prostatan (Jeppsson et al., 2016, s. 692). Under urinblåsan och framför ändtarmen finns mannens könskörtel som kallas för prostata. Prostatan kan jämföras med storleken av en golfboll och väger runt 20 gram. Prostatan omger en del av urinröret, som transporterar urin från urinblåsan genom urinröret ut ur kroppen. Prostatan har som uppgift att vid sädesuttömningen producera en tunnflytande vätska innehållande prostataspecifikt antigen och prostataspecifikt surt fosfat, som blandas med sädescellerna vid sädesuttömning. Vätskan kommer även att höja pH-halten i slidan och öka rörlighet hos spermerna. (Braun et. al., 2012, s. 195).

Prostatacancer uppstår när det sker cellförändringar i prostatan, celldelningen sker okontrollerat. Istället för att cellerna i prostatan reagerar på ett normalt sätt till signalerna som kontrollerar deras beteende, börjar prostatans celler okontrollerat invadera friska och normala vävnader och sprider sig småningom vidare till närliggande organ. Tumörer kan vara både benigna och maligna, d så är all onormal celltillväxt räknas. En benign tumör kan vara ett vanligt födelsemärke som finns på huden under hela livstiden utan att invadera andra organ runtomkring sig och ge symtom. En malign tumör har egenskapen att sprida sig explosionsartat både till vävnader runtomkring sig men har även förmågan att tränga igenom blodomloppet eller lymfatiska systemet som benigna celler inte kan. Därför är det endast maligna tumörer som kallas cancer. (Cooper & Hausman, 2013, s. 715–717).

Androgenerna är de manliga könshormonerna och testosteron är det viktigaste manliga könshormonet. Det manliga könshormonet testosteron har som uppgift att stimulera prostatans tillväxt (Wassersug & Walker, 2014., s. 11). Androgenproduktionen har sin början i hypotalamus som utsöndrar gonadotropinfrisättande hormon (GnRH). GnRH stimulerar framloben i hypofysen som kan utsöndra luteiniserande hormon, LH och follikelstimulerande hormon, FSH. LH stimulerar Leydigcellerna, som finns placerade i testiklarna, till att producera testosteron. Testosteronet har flera olika effekter, bland annat utvecklar det manliga könsorganet, producerar och styr mognaden hos spermier, funktionen hos det manliga könsorganet, ökar muskelmassan, ökar hudens tjocklek, påverkar proteinmetabolismen, stimulerar tillväxten på larynx som gör att mannens röst blir djupare, påverkar talgkörtlar och stimulerar hårväxten (könsbehåring, ansiktsbehåring och hår på bröstet). (Braun et.al., 2012, s. 313).

En förstörd prostata behöver inte alltid betyda cancer. Benign prostatahyperplasi (BPH) innebär att prostatan förstöras men är godartad. (Braun et.al., 2012, s. 195).

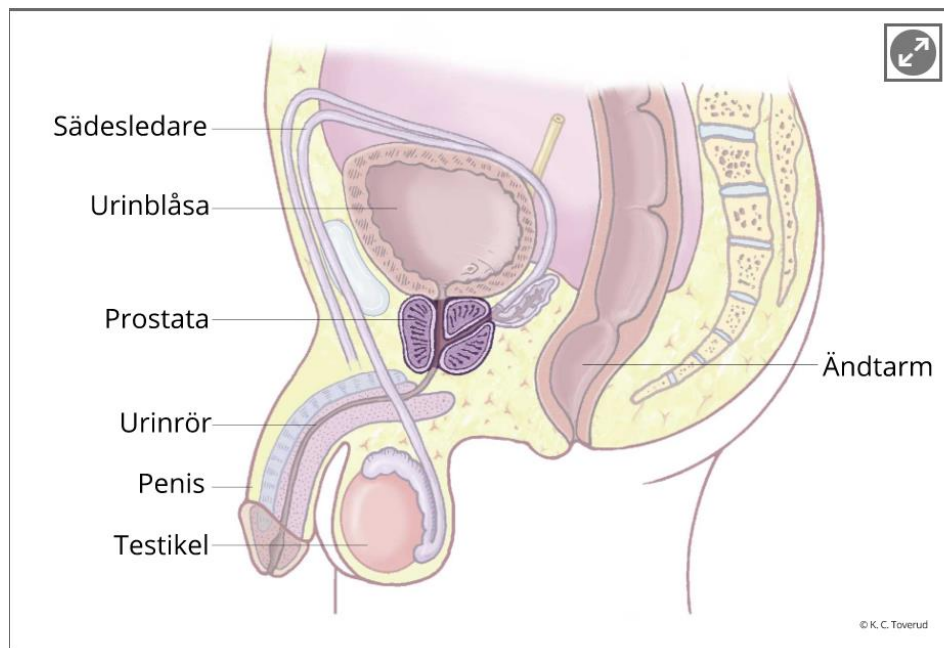


Bild 1. Mannens yttre och inre könsorgan. På bilden ses var prostatan är placerad i förhållande till andra delar av könsorganet. Prostatan är i storlek med en valnöt och omringrar urinröret. (Toverud, 2019).

4.1 Etiologi

Vad den exakta bakomliggande orsaken är för prostatacancer är fortfarande okänt. De bakomliggande faktorerna som medverkar till att prostatacancer uppstår tros vara hög ålder, en familjehistoria med prostatacancer, rökning, matvanor (högt intag av rött kött och fett, litet intag av frukt och lykopener) och afrikanskt ursprung. Ett högt intag av kalcium kan även påverka prostatacancers uppkomst. (Braun et.al., 2012, s. 197). Alkoholkonsumtion är något som får allt mer samband med cancerformer, hög alkoholkonsumtion höjer risken att drabbas av cancer. Ohälsosamma matvanor är också en bidragande faktor till att insjukna i cancer. (Zedenius, 2019). Fortsatta studier behövs kring hur levnadssättet påverkar uppkomsten av prostatacancer eftersom sambandet är oklart. Det är svårt att fastställa på vilket sätt och hur mycket levnadssättet påverkar insjuknandet av prostatacancer. (Garcia-Closas & Berrington De Gonzalez, 2015, s. 390–391).

Vid BPH påverkar åldern tillsammans med hormonförändringar tillväxten på prostatan. Processen sker genom att testosteronnivåerna kan under en längre tidsperiod vara låga vilket

resulterar till att kroppen kompenserar med att höja östrogenhalten, vilket gynnar ökning av prostatacellernas delning.

Testosteron, det manliga könshormonet, omvandlas till dihydrotestosteron och i vissa vävnader till östradiol. Överproduktion av epitelceller i acini och gångar i prostatan, glatta muskelceller och fibroblaster kan orsakas av dihydrotestosteron som ansamlats under en längre tid. Celltillväxten sker oftast kring urinröret vilket leder till att urineringen försvåras. BPH anses inte vara ett för stadium till prostatacancer. (Braun et.al., 2012, s. 195–197). Manliga könshormonerna, androgenerna (testosteron) antas påverka uppkomsten av prostatacancer. Androgenerna är en så kallad nyckel eller kofaktor för att kontrollera produktionen av prostataspecifikt antigen (Song, Soni & Khera, 2015, s. 808).

Ifall epitelcellerna i prostatan blir maligna är detta ett resultat av en komplex serie av genetiska faktorer som sker tillsammans med initierande och promoverande händelser. Cirka 5–10% av prostatacancerfallen anses beror på ärftliga och genetiska faktorer. På kromosom 1q24 har man hittat ett huvudlokus som namngetts till HPC1 (ärftlig prostatacancer). En mutation i denna del associeras med att män i yngre ålder får en cancerdiagnos. Även andra kromosomdelar har hittats som har betydelse för uppkomsten av prostatacancer. (Braun et.al, 2012, s. 197). Ärftlighet i slakten kan också vara en riskfaktor för att drabbas av prostatacancer. Ärftligheten utreds i de flesta fall på en urologmottaning. Utredningen genomförs med noggranna beskrivningar från släktingarna och undersökning av vävnad för att upptäcka genförändringar som kan tyda på prostatacancer. (Schultz, 2019). En annan faktor som påverkar uppkomsten av prostatacancer är åldern. Många av de som insjuknar i prostatacancer har en medelålder på 70 år. (Tarnanen, Aaltomaa, Sipilä & Jousilahti, 2015).

4.2 Förekomst

Förekomsten av prostatacancer är väldigt varierande i olika världsdelar och bland olika folkslag. Vanligast är sjukdomen bland mörkhyade i USA, sedan hos ljushyade i USA och skandinaver, men däremot är sjukdomen sällsynt i Sydostasien. (Regionala Cancercentrum, 2018). Prostatacancer är mindre vanligt i de asiatiska länderna än i övriga världen, vilket kan ses på bild 2. I syd-centrala Asien är förekomsten av prostatacancer så lågt som 4,5 män/100 000. (Tan, et.al., 2019).

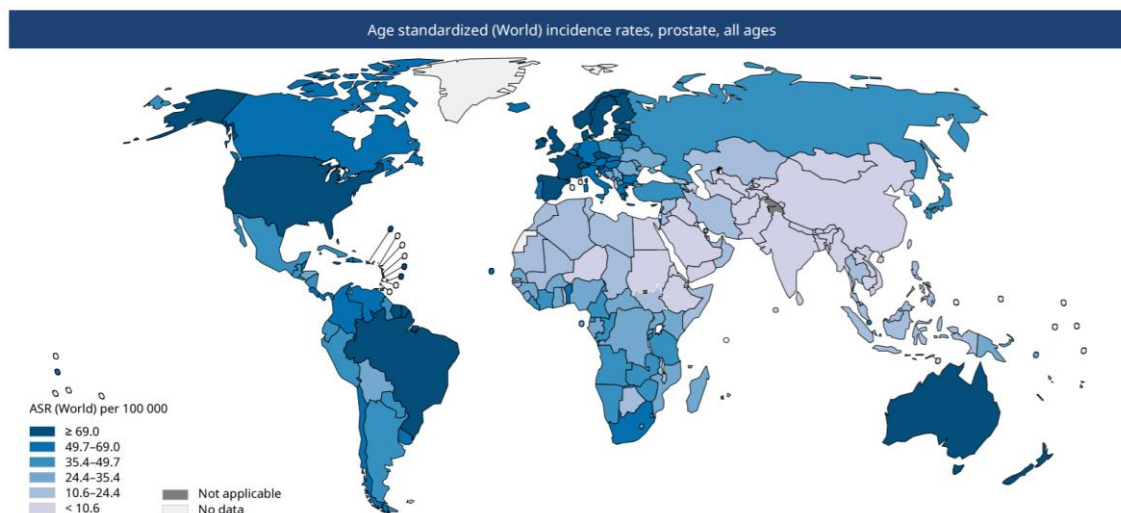


Bild 2. Bilden visar förekomsten av prostatacancer i olika länder över världen. Norden och Amerika är bland annat områden var prostatacancer är mest förekommande. (World health organization, 2018).

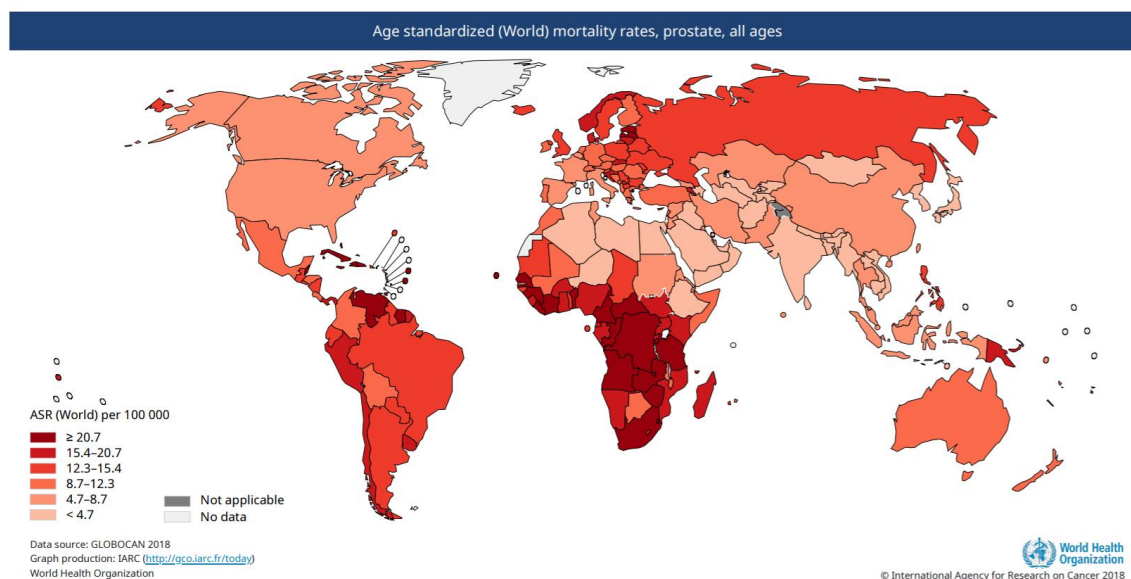


Bild 3. Bilden visar mortaliteten av prostatacancer över världen. I delar av Afrika är mortaliteten av prostatacancer hög. (World health organization, 2018)

4.3 Symtom vid prostatacancer

Vanligtvis förekommer inga symtom på prostatacancer vid ett tidigt skede, dock kan vanliga urineringsproblem vara förekommande som kan uppstå vid godartad prostatacancer eller vid urinvägsinfektion. (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014). Vanliga symtom kan vara

en känsla av att behöva urinera allt oftare, urinretention, urinstrålen kan vara svag, efterdropp av urin, svårt att börja kissa, inkontinens och blod vid urinering kan förekomma. Även andra symtom kan förekomma beroende på om cancertumören har spridit sig till en annan kroppsdel. Vanliga symtom ifall cancer spridit sig utanför prostatakörteln är smärtor i andra delar av kroppen för att cancer har spridit sig till skelettet. (Braun et.al., 2012, s. 197). Vid vissa prostatacancerfall kan benmetastaser leda till att frakturer kan uppstå. (Suomalainen Lääkärisseura Duodecim, 2014).

4.4 Klassificering av prostatacancer

När diagnosen bestäms graderas cancer med hjälp av olika klassificeringar. TNM-klassificering och Gleasons systemet är två olika klassificeringssystem som kan användas. Tumörmarkörer för att upptäcka prostatacancer är PSA, PSA-kvot (fritt PSA/total PSA) och TPA, total PSA. (Lund-Egloff, & Löwbeer, 2014, s. 120).

4.4.1 TNM-klassificering

Beroende på tumörens spridning kan man besluta om vilken behandlingsform som är lämpligast. Patientens prognos är även beroende av spridningsgraden. Med hjälp av TNM-klassificering kan man få en helhetsbild av cancerspridningen och cancers svårighetsgrad. (Allt om cancer, u.å.). Under 60-talet grundade Donald F Gleason ett unikt klassificeringssystem för cancer. Däremot har klassificeringen av prostatacancer utvecklats en hel del sedan Gleasons egen definition. (Epstein, 2018).

I TNM-klassificeringen står bokstaven T för "tumör", N för "node" (lymfknota/lymfkörtel) och M för "metastaser" (Allt om cancer, u.å.). De olika bokstäverna har ytterligare indelningar var för sig. Tumören "T" kan indelas i olika svårighetsgrader, T0 står för att det inte finns några tecken på en primärtumör. T1 betyder att man inte kan känna eller se tumören, tumören upptäcks av en slump, eller med hjälp av förhöjda värden av PSA i biopsier. Med T2 menas att tumören är begränsad till prostatan, där man ytterligare kan specificera sig mer ifall tumören finns i båda loberna, eller om tumören är begränsad till under hälften av vävnaden, eller om tumören också finns i mer än hälften av vävnaden. T3 betyder att tumören har tagit sig genom prostatakapseln eller sädesblåsan. T4 tyder på att tumören spridit sig till omgivande organ/vävnader som urinblåsans hals, ändtarmen, bäckenväggen, bäckenbottenmuskulaturen eller ringmuskeln. (Jeppesson et.al., 2016).

”N” indelas i NX, N0 och N1. Här bedöms metastaser ifall det existerar i de regionala lymfkörtlarna i bäckenet, eller om lymfkörtlarna inte går att bedöma. Med metastaser ”M” kartlägger man om det finns fjärrmetastaser, ifall metastaserna inte går att bedöma, om metastaserna finns i andra lymfkörtlar än de regionala, om metastaserna spridit sig till skelettet och ifall metastaser förekommer på andra ställen i kroppen. (Jeppesson, et.al. 2016).

4.4.2 Gleasonsystemet

Gleasonsystemet har använts över 35 år och används på många ställen i världen på grund av systemets pålitlighet. Det finns databaser som har enorma mängder med publikationer som hänvisar till att det finns starka samband mellan gleasons klassificeringssystem och, kliniska undersökningar och patologiska undersökningar. Gleasonsystemet är också ett väldigt enkelt klassificeringssystem. (Amin, Amin & Grignon, 2004, s. 15). Med hjälp av Gleasonsystemet kan man beskriva cancers risknivå och egenskaper och är på så sätt en nyckelfaktor gällande val av behandlingsform. En patolog undersöker ett histologiskt prov och kan med hjälp av Gleasonsystemet bedöma prostatacancer där cancerformens egenskaper och risknivåer beskrivs. Från en skala mellan 1–5 värderas de två vanligaste celltypsförändringarna. Gleason 1 representerar de bäst differentierade cellerna och endast lindriga förändringar förekommer i cellerna, dessa typer av tumörer växer väldigt långsamt. Strukturen på cellerna i en Gleason 1 är väldigt sällsynt som sällan förekommer. Efter en studie som genomfördes under flera år av patologer beslöt de att Gleason 1+1=2 inte skulle diagnostiseras alls eftersom den är väldigt sällsynt och förändringarna i cellerna är nästan omärkbara. Däremot kan man redan i Gleason 2 hitta förändringar i storleken på neoplastiska körtlar och stroma i prostatan. Ifall det däremot är en 5-poängare i skalan växer tumören väldigt snabbt och prognosen är sämre.

Slutligen adderas de två vanligaste celltypernas poäng ihop och man får genom Gleasonsystemet en totalsumma från 2–10 poäng. Ju fler poäng, desto mer aggressiv är sjukdomen. Beroende på summan som Gleasonsystemet resulterar kan man ge en god eller dålig prognos för sjukdomen. (Chen & Zhou, 2016).

5 Laboratorieundersökningsprocessen

Laboratorieundersökningsprocessen kan indelas i tre olika delar: preanalytiska skedet, analytiska skedet och postanalytiska skedet. Med preanalytiska skedet menas provtagning och hantering av provet i laboratoriet, med analytiska skedet menas den del i processen då

provet analyseras och vid postanalytiska skedet har man fått ett resultat och svarsutgivning åt patienten. Utöver dessa tre indelningar anser även vissa att man kan indela laboratorieundersökningsprocessen i pre-preanalytiska skedet och post-postanalytiska skedet. (Hawkins, 2012, s. 5 – 16).

5.1 Preanalytiska skedet

Med preanalytik menas fasen innan analytiska skedet. Vid preanalytiken fokuserar man på att provtagningen görs rätt, märka provet med patientens personuppgifter, transportera provet från t.ex. en utomstående enhet till laboratoriet, sortering av provet, att provet centrifugeras inom rätt tid, avskiljning av serum/plasma/andra vätskor och att förvaring av provet görs rätt. (Tournis & Makris, 2018). En del räknar även med en pre-pre-analytisk del dit bland annat beställning av rätt analyser av läkaren hör. Det kan även handla om att provet inte får tas i fel rör, rören inte tas i fel ordning, hemolys inte får förekomma i provet, få rätt provmängd i röret, hantering av prov, transport osv. Största delen av alla fel i laboratorieundersökningsprocessen sker i pre-pre-analytiska skedet och preanalytiska skedet. (Hawkins, 2012, s. 5–16).

En mycket viktig del av preanalytiken hänger på patienten och dess förberedelser. Preanalytiska faktorer kan delas in i två delar: faktorer man inte kan påverka så som ålder, kön, menopaus m.m. och faktorer man kan påverka som t.ex. motion, nutrition m.m. Vid t.ex. ett blodprov kan det vara viktigt att undvika hård ansträngning, vara fastande eller inte ta sina morgonmediciner innan blodsprovtagningen. Vid vissa prover rekommenderas att provet tas inom vissa tidpunkter på dygnet och avvikande tider kan ge felaktiga resultat. Eftersom preanalytiska steg oftast görs av människor och inte av apparater, sker de flesta felen innan analytiska skedet. Fel i preanalytiken stör analytiska skedet. (Tournis & Makris, 2018). Faktorer som kan höja PSA-värdet är till exempel palpering av prostatan, cystoskopi eller vävnadsprov från prostatan. (Vasa Centralsjukhus, 2012)

5.2 Analytiska skedet

I dagens läge har mycket av arbetet automatiserats på grund av att teknologin utvecklats ständigt. Med nya maskiner kan många analyser och prover analyseras under en kort tidsperiod. Lika mycket personal behövs inte längre på grund av att maskinerna utför en stor del av jobbet, kalibreringsprocessen förenklas och apparaterna kan arbeta dygnet runt. Tack vare detta minskar felen i det analytiska skedet, däremot förekommer fortfarande fel i

analytiska skedet. Kontamination är ett av problemen som kan uppstå, t.ex. om samma pipett används till två olika prov. Apparaturen byter pipetter mellan olika lösningar eller tvättar nålarna mellan varje reagens/prov. Fel kan även ske ifall reagenser placeras i fel ordning i maskinen, kalibrering inte utförs vid behov, laboratoriepersonalen blandar ihop två prov eller oupptäckta fel vid kvalitetskontroller. (Hawkins, 2012, s. 5–16).

5.3 Postanalytiska skedet

När proven är färdigt analyserade ska resultatet bedömas och godkännas, i vissa fall även föreslå en vidareundersökning. Resultatet kommer i ett dataprogram som är gemensamt för sjukhuset, resultatet kan ses både i laboratoriet och vid vårdande avdelningar. I dessa program finns oftast även referensgränser som varnar ifall resultatet ligger utanför dessa gränser. Dokumentation av resultat och arkivering och förvaring av provet hör även till postanalytiska skedet. Det finns även ett post-post-analytiskt skede där läkaren tolkar resultatet, väljer vidare undersökningar och meddelar svaren till patienten. Andra fel som kan förekomma under postanalytiska skedet är t.ex. att laboratoriepersonalen skriver in resultat manuellt och skriver in fel resultat eller att t.ex. läkaren väljer en opassande plan för patientens fortsatta undersökningar. (Hawkins, 2012, s. 5 – 16).

6 Undersökningar vid diagnostisering av prostatacancer

Genom olika undersökningar kan man upptäcka prostatacancer. Förutom laboratorieundersökningar finns även övriga undersökningar. Innan en diagnos kan ges krävs det flera olika undersökningar. Blodprov är ett enkelt och snabbt sätt att bestämma halten prostataspecifikt antigen (PSA) som sedan kombineras med andra utredande undersökningar för att fastställa om det är prostatacancer. Undersökningarna görs för att besluta vilken behandling som är passande för den insjuknade patienten. (Cancerfonden, 2018).

6.1 Prostataspecifikt antigen

Prostataspecifikt antigen, PSA, har en stor betydelse för screening, upptäckande och uppföljning av prostatacancer. PSA är det som används mest för att i ett tidigt skede upptäcka prostatacancer. PSA kontrolleras även vid uppföljning av prostatacancer. (Mengual et.al. 2016, s. 2–4). PSA är normalt förekommande i blodet i mycket låga halter, för män i 40–65 års ålder med ett värde runt 0,6–1,1 μ g/L. Ökad halt av PSA tyder i många fall på

prostatacancer. Men den ökande halten PSA kan även vara orsakad av inflammatoriskt tillstånd i prostatan. Vid akut urinretention kan halten PSA också öka i blodet. Rektalpalpation kan leda till att fritt PSA i blodet ökar kortvarigt men har inte någon klinisk betydelse. Även vid biopsi av prostatakörteln kan fritt PSA stiga tillfälligt. Den vanligaste orsaken till smått förhöjd halt av totala PSA i plasma är benign prostatahyperplasi, 2-20µg/L. (Theodorsson, Berggren Söderlund, Laurell, 2018 s. 672–673).

PSA hör till glykoproteiner som är ett protein och har kolhydrat bundet till sig. PSA är ett enzym och fungerar som ett specifikt antigen och bildas i prostatan, även små mängder kan bildas i till exempel bröstkörtlarna. PSA utsöndras av prostatakörtelns epitelceller i prostatakörtelns körtelgångar. (Theodorsson et.al., 2018, s. 672). Tumörmarkörer hittas främst i blod, urin, likvor eller i vävnadens celler. PSA fungerar väldigt bra som tumörmarkör på grund av att den är väldigt organspecifik. PSA-genen finns på KLK3 kromosom 19q13.41. och PSA har en molekylvikt på 28,4 kDa. PSA regleras av androgenreceptorer, är vävnadsspecifikt och ett kallikrein-relaterat serinproteas. (Theodorsson et.al., 2018, s. 672). PSA har även ett kolhydratinnehåll på ca. 7%. PSA hör till samma grupp proteaser som trypsin och chymotrypsin. (Becker, 2018). PSA består av 237 aminosyror (Finne & Stenman, 2001, s. 2). PSA har en stor betydelse för spermans funktion, den hjälper bland annat till att göra spermans mera flytande. Den spjälkar även spermans gelproteiner och ökar rörligheten hos spermerna. Produktionen av PSA påverkas av hormoner, både testosteron och dihydrotestosteron. PSA produktionen kontrolleras av androgena signalering, signaleringen uppstår när testosteron och dihydrotestosteron binder till epitelcellernas androgenreceptorer. (Theodorsson et al., 2018, s. 672–673).

Det finns flera olika proteashämmare som påverkar PSA. Proteashämmare finns det rikligt av i det extracellulära vätskerummet för att hämma den enzymatiska aktiviteten hos PSA. Främst är PSA i komplex med alfa-1-antikymotrypsin och utgör runt 80–85% av den totala PSA-halten i blodet vid prostatacancer. Det finns också andra proteashämmare som bildar ett komplex med PSA men de komplexen utgör ingen större klinisk betydelse. PSA i fri form är icke komplexbunden, katalytiskt inaktiva former. Det finns specifika bestämningsmetoder för fritt PSA, som används för bland annat screening, diagnostik och analys av behandling av prostatacancer. (Theodorsson et.al., 2018, s. 672–673).

Man kan mäta både fritt PSA (okonjugerat) och bundet PSA (konjugerat) till plasmaproteiner. Summan av båda formerna kallas total-PSA. Halten komplexbundet PSA

är högre och halten fritt PSA är lägre vid prostatacancer än vid benign prostatahyperplasi. Förhöjda halter av PSA behöver inte tyda på cancer. (Braun et.al, 2012).

Det finns även studier som visar att hela 15% av männen som har en PSA halt under 4,0ng/ml har prostatacancer. Under senare år har det också visat att män med en lägre halt av androgen också har större risk för prostatacancer av en mer aggressivare sort. (Song et al, 2015, s. 807–808).

6.1.1 Undersökning av PSA från blodprov

PSA halten kan undersökas med hjälp av blodprov (Tarnanen et.al., 2015). På 80-talet upptäcktes att PSA-halten kunde undersökas från blodprov och detta ledde till en kraftig incidensökning av sjukdomen. (Adding et.al. 2012, s. 407). PSA läcker ut i blodet på den som insjuknat i prostatacancer och förhöjda halter av PSA kan användas som ett diagnostiskt test för att diagnostisera sjukdomen (Jeppsson et al., 2016, s. 692).

Provet rekommenderas tas i vakuummör, EDTA- eller heparinplasma eftersom halten fritt PSA hålls mer stabilt i dessa medier (Theodorsson et al., 2019, s. 673). Provet tas i ett litium-heparinrör och rekommenderas att centrifugeras inom 4 timmar efter provtagning. Innan blodsprovtagning rekommenderas patienten att följa de anvisningar som blodprovet kräver. Minst 0,5 ml plasma behövs som sedan avskiljs inför analysen. Ifall provet inte går att analyseras efter centrifugering bör plasma avskiljas och kan förvaras 4 dygn i kylskåpstemperatur. Om provet måste förvaras för en längre tid bör det frysas, men nedfrysningen får endast ske en gång. Provet kan bland annat analyseras genom metoden elektrokemiluminiscens (ECLIA), som används vid Vasa Centralsjukhus. (Viitala, 2012). Undersökning av PSA-nivån i plasma har hög sensitivitet för att upptäcka prostatacancer. Själva diagnosen prostatacancer kan inte endast fastställas genom ett blodprov, utan nästkommande histopatologiska undersökning av vävnadsmaterial från biopsi eller operation kan fastställa en diagnos. (Theodorsson et.al., 2018, s. 673).

Referensvärden för PSA är åldersberoende, i tabell 1 ses en sammansättning av PSA-värden.

Män under 50 år	Under 2,5µg/l
Män 50–54 år	Under 2,8µg/l,
Män 55–59 år	Under 3,8µg/l,
Män 60–64 år	under 4,9µg/l,
Män 65–69 år	under 5,5µg/l
Män 70 år och äldre	under 6,7µg/l

Tabell 1. Tabellen visar hur referensvärden av halten total-PSA hos män är beroende av ålder (Vasa centralsjukhus, 2012).

Fastän många män vars PSA halt befinner sig i referensvärden (4µg/l) är det 27% av dem som lider av prostatacancer (Mengual, et.al., 2016, s. 2). Mätning av halten PSA är inte pålitligt upp till 100%, utan risken finns för falskt positiva resultat kan uppstå. Ett positivt resultat måste bekräftas genom histologisk undersökning genom en prostatabiopsi. (Campos-Fernández, Barcelos, Gomes de Souza, Goulart & Alonso-Goulart., 2019, s. 1309).

6.1.2 Undersökning av PSA med ECLIA

Metoden som används för att undersöka PSA är en immunkemisk teknik med monoklonala antikroppar som mäter fritt PSA och komplexet PSA jämlikt. (Theodorsson et al., 2018, s. 673). PSA-halten i blodet analyseras med till exempel ECLIA-metoden som används i bland annat Cobas 6000. Cobas och ECLIA-metoden används bland annat vid Vasa centralsjukhus. Undersökningen är ett kvantitativ in vitro diagnostiskt test vid bestämning av totala halten PSA, av både fritt och komplex prostataspecifikt antigen, total-PSA (tPSA), i humant serum eller plasma. Analystiden av tPSA i Cobas 6000 analyser tar runt 18 minuter. Provmaterialet som analyseras är serum. Serum är det som återstår när man låtit blodet koagulera och de röda blodkropparna och koagulationsproteinerna efter centrifugeringen sjunker till botten av röret. Serumet är det översta lagret i Li-heparinrör där en gelmassa skiljer serumet och blodkropparna och koagulationsproteinerna från varandra. K3-EDTA- och natriumcitratplasmarrör är rör som också blodprovet kan tas i för att analysera tPSA genom ECLIA-metoden. (F. Hoffmann-La Roche Ltd, 2019).

Analysprincipen för PSA sker genom enstegs immunometrisk sandwich-metod med elektrokemiluminiscensimmunanalysen ECLIA, en detektionsteknik som baserar sig på Rutenium-derivat. Det är själva provet med antigenet, Ag, och monoklonala mus anti-PSA-antikroppar som är konjugerade med biotin (konjugat, BiotinMAk1) och monoklonala mus anti-PSA-antikroppar märkta med Ru (MAk2-Ru). Dessa bildar ett så kallat sandwich komplex, Biotin-MAk1-Ag-MAk2-Ru. Efter att komplexet bildats sätts paramagnetiska partiklar klädda med Streptavidin till. Sandwich komplexet binder till de paramagnetiska partiklarna genom en Biotin – Streptavidin interaktion, en form som ser ut på detta sätt bildas: Streptavidin-Biotin-MAk1-Ag-MAk2-Ru (Bild 4). Antigen- och antikroppskomplex kan påvisas genom en elektrokemisk reaktion. Reaktionen ger en typ av ljusutsläpp, elektrokemiluminiscens, vars intensitet sedan mäts. Ljuset intensitet, det vill säga styrkan på ljuset, kommer att mätas och stå i direkt proportion mot PSA-koncentrationen i provet. (Becker, 2018).

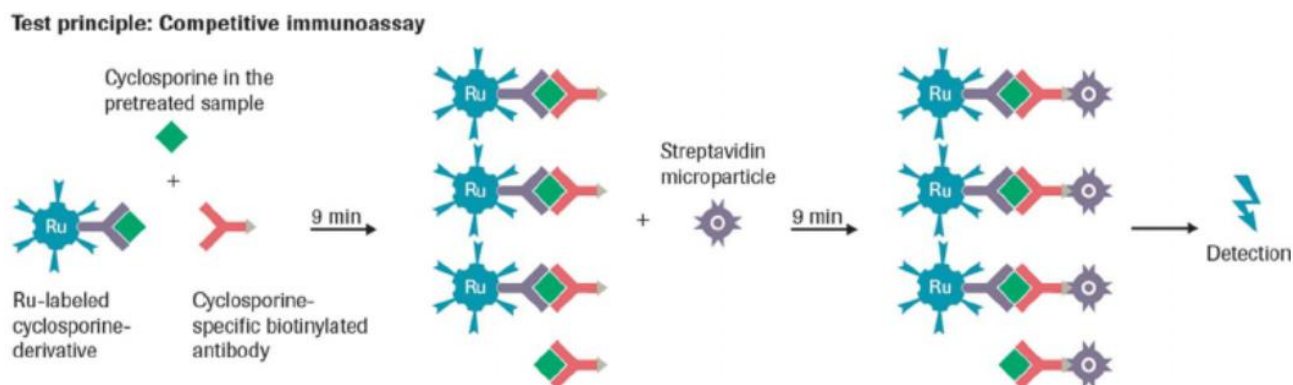


Bild 4. Bilden visar en schematisk framställning av mätprincipen ECLIA. Analysen genomförs av elektrokemiluminiscens. (Lippincott Williams & Wilkins, 2014., s. 641).

6.2 Kombinationer av gentest och konventionella tester

I vissa fall av prostatacancer får patienter en behandling i onödan där regelbundna uppföljningar vore ett bättre alternativ. Med hjälp av olika kombinationer av gentester kan man få fram hur farlig canceren är, dess spridning och vilken typ av behandling som krävs eller ifall det är mest lönsamt att inte behandla alls. Med dessa tester kan även aggressiva cancer upptäckas, som i andra fall kunde missas.

Även fast det för tillfället inte finns ett nationellt screeningprogram kan man ändå testa sig för prostatacancer-mottaglighet genom ett blodprov. Testet heter Stockholm3-testet (STHLM3) och provet tas endast om total-PSA är över 1,5 och för män mellan 50–69 år. (Eira sjukhus och läkarstation, u.å.). STHLM3-testet är en kombination av sex olika plasmaprotein biomarkörer PSA; fritt-PSA, intakt PSA, hK2 (hexokinas 2), MSMB (beta-microseminoprotein), MIC1 (macrophage indikator cytokine1), genetiska polymorfismer (232 SNPs) och fem olika kliniska variabler (ålder, släkt, bakgrund, tidigare prostata biopsier och prostataundersökningar). Testet kan minska antalet biopsier med 32%, vilket är ett mål inom diagnostiseringen av prostatacancer. Till en början fanns testet endast i Sverige, men 2016 kunde det tas i bruk internationellt. (Nordström, Grönberg, Adolfsson, Aly, Eklund, 2016).

Studien för testet gjordes mellan 2012 och 2014 på män från Sverige utvalda från befolkningsregistret. I studien deltog 47 688 personer. (Nordström, Adolfsson, Grönberg, Eklund, 2017). STHLM3 tas som ett vanligt blodprov där man mer och mer noggrant kan bedöma risken för prostatacancer. I provet får man reda på cancers malignitet och man är inte längre lika beroende av vävnadsprov från prostatan. (Eira sjukhus och läkarstation, u.å.).

Det finns många fördelar med testet, den identifierar dubbelt så många män som lider av aggressiv prostatacancer. Eftersom resultaten från STHLM3-testet visar specifika resultat som kan påvisa prostatacancer, kan antalet onödiga biopsier minska. Förutom dessa fördelar visar flera av blodproven att många män har väldigt låg risk för att drabbas av prostatacancer och att de först om flera år behöver ta ett nytt prov. Resultatet av testet kommer som positivt/negativt. Med ett negativt svar menas att man har låg risk eller normal risk att drabbas av prostatacancer och att först inom två till sex år behöver gå och ta ett nytt blodprov. Ifall svaret är positivt har man förhöjd risk att drabbas av prostatacancer, då uppmanas patienten att gå på vidare undersökningar till en urolog för att ta biopsier och utreda saken noggrannare. (Medisera, 2019). Studier har visat att användning av STHLM3-testet minskar antalet onödiga biopsier och överdiagnostisering minskar, medan man upprätthåller samma känslighet för att hitta högt graderade prostatacancerfall på Gleasonsskalan. Ett av målen med testet var att hitta ett optimalt cutoff-värde för PSA, vid vilka värden man skulle göra biopsier och när STHLM3-testet skulle tas. (Nordström et.al., 2017).

På marknaden finns ytterligare två olika tester baserade på kallikreiner, PHI (prostate health index) och 4Kscore. Dessa fungerar som motsvarande tester till PSA och har visat sig vara

mer specifika i jämförelse med PSA, men missar 5–15% av alla högrisk cancerfall. Stockholm3-testet har visat sig undvika det problemet. (Grönberg, et.al., 2015).

Prostatabiopsier är både kostsamt och flera risker och komplikationer kan uppstå under eller efter vävnadsprovet blivit taget. Speciellt kan det vara en extra smärta för patienten, därför är det en viktig del att utveckla en screeningmetod som är tillräckligt pålitlig för att få bort onödiga biopsier. Stockholm3-testet är väldigt kostsamt men fungerar i Skandinavien tack vare hälsovårdssystemet. I framtiden anses man gå genom ett två-stegsprogram för att diagnostisera prostatacancer, där man till en början tar PSA-värdet och sedan fortsätter vidare med olika steg. Där män med låg risk för cancer inte skulle behöva ett till steg, män med hög risk för cancer skulle ta biopsi eller ytterligare test som ersätter biopsi, "mellangruppen" skulle undersökas vidare beroende på lokala rutiner i kommuner eller städer. (Tan, et.al., 2019).

6.3 Övriga undersökningar

Palpering av prostatan höjer PSA-värden, biopsi och cystoskopi höjer även värden och därför ska dessa åtgärder göras efter blodprovtagningen (Viitala, 2012).

6.3.1 Palpering av prostatan

Eftersom prostatans läge finns nära analöppningen kan en läkare känna på den, det vill säga palpera prostatan, vid misstanke om prostatacancer. Palpering av prostatan görs via analöppningen av en läkare som känner och uppskattar prostatans storlek, prostatans lobber, dess konsistens och om möjliga knölar och förhårdnader förekommer. Denna undersökning kallas tuschering. Avvikande saker i form av en hård eller knölig prostata kan vara ett tecken på cancer i prostatan, men en knöl behöver inte alltid tyda på cancer. (Taranen et.al., 2015). En benign förstoring av prostatavävnad är mjuk medan en malign vävnad är ofta hård och ojämn samt har oftast en knölig struktur (Braun et.al., 2012, s. 196).

6.3.2 Vävnadsundersökning

Ibland behövs det även tas vävnadsprover, biopsier, från prostatan. Vid undersökningen ligger patienten på en bänk med bar underkropp. Läkaren börjar med att palpera prostatan och sedan går man vidare till ultraljudsundersökning med hjälp av en ultraljudsstav. I staven finns en kanal/fåra där en biopsinål förs in och vävnadsprovet följer med. (Aleris Healthcare AB, 2019). Målet med en biopsi av prostatan är att i mån av möjlighet fixera vävnadsbiten

så att när den undersöks under ljusmikroskop ska kvalitén på snittet vara i ett tillstånd som liknar kroppens normala förhållanden. Vid prostatabiopsi vill man få en hel vävnadsbit från patienten, där hela biten är en sammanhängande bit av vävnaden och inte bara få ut enstaka celler. (Nastic & Wagner, 2013, s. 9–11).

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC, konstaterade att kriteriet för att utföra en biopsi kräver ett screeningtest på PSA som bör vara 3.0 ng/mL eller högre. I undersökningen ERSPC hittade man cancer i prostatan genom biopsi i 22,7% av fallen som gick inom ramen för att utföra en biopsi. (Carlsson et al. 2016). Genom att upptäcka biomarkörer som kunde diagnostisera prostatacancer i ett tidigt skede kunde onödiga prostatabiopsier undvikas, som kan leda till komplikationer varav man vill undvika (Mengual et.al., 2016, s. 4).

Fixering är en mycket viktig del av hela processen. Ifall fixeringen inte görs korrekt eller på annat sätt misslyckas, går ingen av de andra stegen att göra heller. Målet med fixeringen är att bibehålla vävnadsbiten i ett bra och naturligt tillstånd samt upphäva allt levande. (Nastic & Wagner, 2013, s. 9–11).

Det finns olika former av fixativ, dvs ämnen som vävnadsbiten placeras i direkt efter provtagning. Vanligaste fixativet är formalin. Målet med fixativet är att förhindra vävnadens förändringar som sker efter att den avlägsnats från kroppen. Fixativet gör att nedbrytningen av celler förhindras på flera olika sätt. Bland annat hämmas enzymerna i vävnadsbiten och formalinet är toxiskt mot andra mikroorganismer. Innan inbäddningen ska vatten ur vävnadsbiten avlägsnas, detta görs med hjälp av en stigande alkoholserie som pressar ut vattnet ur vävnaden, som avslutas med att vävnadsbiten doppas i xylen som avlägsnar alkoholen. Efteråt ska preparatet placeras i en form och bäddas in i paraffin. Prostatabiopsin måste placeras rätt väg för att patologen ska se cellerna från rätt håll i mikroskopet i ett senare skede. (Nastic & Wagner, 2013, s. 9–11).

Efter inbäddningen ska paraffinet stelna och det inbäddade preparatet tas bort ur dess form. Överflödigt paraffin tas bort från kanterna för att passa in i mikrotomen, snittningsmaskinen. Den färdigt inbäddade produkten placeras i mikrotomen och trimmas. Med trimning menas att man snittar bort topplagret och kommer till den vävnad man är intresserad av. När man nått preparatet snittas tunna snitt, ca 5µm tjocka, från olika lager av preparatet. Snitten får flyta på i vattenbad för att eventuella veck på preparatet får vecklas ut. Sedan fångas snitten upp på objektglas där de slutligen får torka. (Biomedicinsk analytiker, 2018).

Efter att biopsin snittats och placerats på glas är de helt färglösa. Histologiska färgningar är en viktig del av diagnostiseringen av sjukdomar. Det finns flera olika färgningsmetoder, både översiktsfärgningar och specialfärgningar. Den vanligaste översiktsfärgningen är hematoxylineosin (HE) som ger en bra helhetsbild av preparatet. En av de vanligaste specialfärgningarna är Alcian Blue Periodic Acid Schiff (AB-PAS). Saker som påverkar färgningen är tid, pH, kemiska bindningar och snittets tjocklek. (Biomedicinsk analytiker, 2018).

Prostatabiopsier färgas till först med HE-färgning. Prostatan kan indelas i två delar: körtelvävnad och stroma. Körtelvävnaden består av acini som kan förekomma i varierande storlek. Acini har ett oregelbundet format lumen (ofta fylld med sekret), där körtelvävnaden gör fingerlika inbuktningar mot lumen. Både epitelvävnad och stroma bildar dessa inbuktningar. Epitelvävnaden i acini är flerradigt av olika epitelceller, både kubiska, platta och cylindriska apikala. Cellkärnorna är runda och finns nära basalmembranet, dessa färgas ljusst med HE-färgningen. (Nastic & Wagner, 2013, s. 289–292).

Stroma består av små mängder lucker bindväv, mycket kapillärer och glatta muskelfibrer. Stromat omger körtlarna i olika tjocklekar. Muskelcellerna hjälper till när prostatas sekret från ejakulationen ska ut. (Nastic & Wagner, 2013, s. 289–292). Ett viktigt kännetecken för prostatan är även konkrement. Den består av förkalkat sekret som förekommer i prostatans körtlar. I ljusmikroskop ser man konkrementet som en rund form och cirkulära lameller. Konkrementet finns inuti acini och i takt med stigande ålder ökar även konkrementet. (Nastic & Wagner, 2013, s. 289–292).

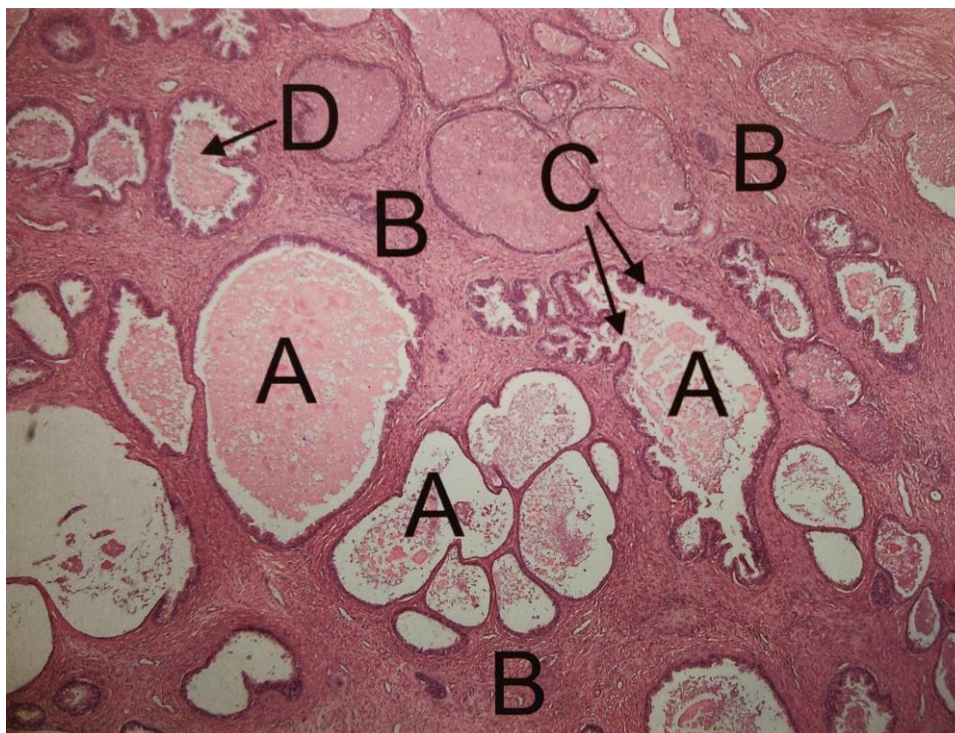


Bild 5. Prostatapreparat färgat med hematoxylineosin-färgning. Bokstaven A på bilden visar acini i olika former och storlekar, B visar stroma, C pekar på utskotten på acini in i lumen och bokstaven D visar hur sekret kan ses i lumen. (Nastic & Wagner, 2013)

6.3.3 Ultraljudsundersökning

Ultraljudsundersökningar tas oftast i samband med att man tar vävnadsprov av prostatan. Genom ultraljudsbilder kan man undersöka prostatan och analysera prostatans storlek och form. Med hjälp av en stavformad ultraljudssond/ultraljudsstav som förs in en bit i ändtarmen undersöker man prostatan. Undersökning med stavformad ultraljudssond görs av en läkare. Sändaren har en diameter likt ett finger. (Vasa centralsjukhus kirurgiska polikliniken, 2015). Med ultraljud undersöks prostatans inre struktur och därför kan även körtelns volym bestämmas. Prostatans volym kan divideras med PSA-koncentrationen för att räkna ut PSA-densiteten. Med hjälp av denna kvot kan man upptäcka en del av de felaktiga och förhöjda PSA-värden som orsakas av en stor prostata med BPH. (Finne & Stenman, 2001, s. 4).

6.3.4 Isotopundersökning

Skelettscintigrafi, eller isotopundersökning av skelettet, kan bli aktuellt ifall man ska undersöka om cancer har spridit sig till skelettet. Ett radioaktivt ämne injiceras i armen där cancer cellerna tar upp mer av det radioaktiva ämnet än vanliga friska celler. (Schultz, 2019). Det radioaktiva ämnet som injiceras i kroppen vid en skelettscintigrafi kallas

teknetiumkomplex (Carlsson & Svensson, 2007, s. 45). Dosen som injiceras är ingen stor dos och försvinner snabbt ur kroppen. Cancercellerna blir synliga tack vare markörerna i injektionen. (Schultz, 2019). Dosen som injiceras är individuell beroende på patientens vikt och en lämplig aktivitet fås när man injicerar ca. 10 MBq/kg (Carlsson, 2007, s. 225). Isotopundersökningar görs framförallt hos patienter med lite större tumörer, eftersom det är vanligt att metastaser vid prostatacancer rör sig mot skelettet (Jeppsson et.al., 2016).

7 Screening av prostatacancer

Man kan diagnostisera prostatacancer redan i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet med hjälp av screening. Syftet med cancerscreeningar är att i ett tidigt skede upptäcka dolda, både symtomfria, lindrigare cancerformer eller förstadier som kan leda till cancer. Denna typ av screening skall förebygga dödsfall som orsakas av cancer. (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014, s. 39). Vid screening av prostatacancer undersöker man tumörmarkören PSA, även kallad KLK3, som vid blodprov används för att upptäcka prostatacancer (Srivastava, 2017, s. 197). I Finland är det endast några screeningar som utförs med lagstiftning. År 2006 infördes screening av livmoderhals- och bröstcancer och fosterscreeningar. (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014, s. 33). Vem som utför själva screeningen är enligt 14 § i hälso- och sjukvårdslagen (1326/2019) kommunen som ordnar screening inom sitt område enligt det nationella screeningsprogrammet. I själva förordningen om screening (339/2011) finns bestämmelser om de nationella screeningsprogrammen och principer som bör följas, bland annat skyldigheten att informera om screeningen. (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014., s. 40). Vid ett screeningsprogram erbjuder man en del av befolkningen som definierar sig inom ramarna för undersökningen till att delta i syfte om att upptäcka ett specifikt tillstånd. Om tillståndet väcker misstänksamhet erbjuds ytterligare utredning och om tillståndet kräver erbjuds behandling. (Socialstyrelsen, 2018). I en screening är deltagandet frivilligt och de som kallas in skall få tillräckligt med information som stöder deras beslut om att delta eller inte. Med screeningar förekommer inte endast fördelar, utan även nackdelar kan uppstå. Nackdelar med screening är att det kan orsaka ångest och oro åt patienten, felaktiga screeningsresultat och överdiagnostik av cancer i tidigt stadie eller i förstadiet. I ett screeningsprogram som fungerar bra, är för- och nackdelarna i balans och det finns tillräckligt med kunskap och information bakom dem. (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014, s. 39–40).

Screening för prostatacancer baseras på PSA-prov. Eftersom PSA-värden kan vara förhöjda även vid godartade tumörer, prostatahyperplasi eller dysplasi betyder inte ett förhöjt värde

av PSA cancer (Braun et.al., 2012). I Finland finns för tillfället inte något nationellt screeningprogram för PSA, vilket betyder att män utan symtom inte testas (Allt om cancer, u.å.). Screening för prostatacancer är en screening man i dagens läge inte rekommenderar eftersom PSA-proven kan visa att en del symtomfria män har en cancerform som är långsamt framskridande, en cancerform som inte kräver någon behandling. Screening för prostatacancer skulle hitta dessa cancerformer som framskrider långsamt och det skulle leda till onödiga behandlingar som i sin tur ger biverkningar. Det är därför viktigt att symtomfria män som av egen vilja vill testa sitt PSA får information om vad PSA-värdet innebär och vad det kan leda till med tanke på onödiga behandlingar som kan dra ner på livskvaliteten efteråt. (Tarnanen, et al., 2015). The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) har visat med markant minskning på mortaliteten av prostatacancer efter en uppföljning av nio och tio års tid. Denna undersökning avbröts efter tre screeningomgångar i länderna där bland annat Finland var med. I studien kom det fram att runt 40% av alla män som screenas, hamnar ut för en situation där man ställer onödiga cancerdiagnoser. (Schröder et.al., 2014). ERSPC är en randomiserad multicenterstudie som Finland har deltagit i sedan 1996. Efter att man i mer än tio år genomfört uppföljning av screening genom PSA-test fick man ett resultat att screening genom PSA-testet minskade dödligheten i prostatacancer med 21% bland de som kallats till screening i jämförelse med kontrollgruppen. I Finland var minskningen aningen mindre och låg runt 15%. ERSPC-testet gav motsägande resultat och något screeningsprogram för prostatacancer har inte blivit utfört och inletts ännu, eftersom nackdelarna av behandlingen mot prostatacancer har stor inverkan på livskvaliteten. (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014, s. 42–43).

I Sverige utvärderade socialstyrelsen år 2018 om allmän screening av PSA-prov skall införas för att minska på dödligheten på grund av prostatacancer. Den slutliga överläggningen blev att dödligheten och sjukligheten av prostatacancer skulle minska men det skulle inte överväga de negativa faktorerna som hela befolkningen skulle drabbas av, allmän screening rekommenderas därför inte. Många PSA-prov skulle därför leda till onödiga cancerdiagnoser och onödiga behandlingar med negativa biverkningarna hos egentligen symtomfria män, detta överväger i sin tur varför allmän screening inte har tagits i bruk för prostatacancer. I sjukvårdsmyndigheterna i flera länder har man kommit fram till denna slutsats. (Bratt, 2018). Kazakstan är idag det enda landet som erbjuder screening för prostatacancer. I Norge, Island, Finland, Storbritannien, Irland, USA, Kanada, Australien och Nya Zeeland erbjuds istället något som kan kallas för "individbaserad PSA-testning", med det menas att män som

vill genomföra PSA-testning rekommenderas att få information om både för- och nackdelarna som undersökningen kan föra med sig. (Bratt, 2018).

Fördelarna och nackdelarna har aktivt blivit diskuterade. Fördelarna är bland annat att vid ett normalt värde vid ett PSA-prov minskar oron av att insjukna i prostatacancer, patienten får en typ av inre lugn. Man kan i ett tidigt skede upptäcka en allvarlig form av prostatacancer som i ett tidigt skede kan behandlas och bota patienten innan cancerformen möjligen sprider sig. Risken att insjukna i spridd prostatacancer och att dö i prostatacancer minskar. (Bratt, 2018).

Nackdelarna som överväger är att de flesta män som egentligen inte har prostatacancer men har ett förhöjt värde av PSA utsätts för onödiga provtagningar och undersökningar vilket kan vara oroväckande och väcka obehag. Fast en del män går på upprepade undersökningar och vävnadsprover, är det svårt att vara säker på att det faktiskt inte finns någon typ av cancerform i prostatan, detta leder till att en del män som lider av förhöjt PSA-värde kan känna stark oro och misstanke av prostatacancer i flera år. Det är många män som kan ha en liten skonsam form av prostatacancer utan att bli sjuk av den, männen skulle i sin tur leva lika länge fast den inte skulle upptäckas och de inte skulle behandlas mot den. Nackdelen är att om de lämnar ett PSA-prov som visar ett förhöjt värde får de kanske en prostatacancerdiagnos som inte kräver behandling. Det kan fortfarande skapa oro hos patienten, även fast uppföljning vore det bästa alternativet. Patienten är väldigt medvetande om sin cancersituation vilket kan minska livskvaliteten. Dessutom så får de flesta av de onödigt cancerdiagnostiserade männen behandling, operation eller strålbehandling som ytterligare drar ner på deras livskvalitet. (Bratt, 2018). Försämrad sexuell funktion, urinläckage och ändtarmsbesvär kan vara besvär som männen behandlingarna leder till ifall de behandlas för tidigt efter upptäckten av prostatacancer (Socialstyrelsen, 2018). På en sikt under 15 år har det visats att 10 gånger fler män som får en cancerdiagnos behandlas i onödan efter ett PSA-prov än de som behandlas och botas från en livshotande cancer. Ofta tar det 5 till 15 år innan mannen får några symtom efter att ett PSA-prov resulterar i diagnos för prostatacancer och många män som insjuknar i äldre ålder får ändå diagnosen onödigt tidigt och just under denna tid som mannen inte tagit något PSA-prov hade han känt sig frisk, istället för att vara diagnostiserad för cancer och känna sig sjuk och nere fast patienten är symtomfri. (Bratt, 2018).

Som tidigare nämnts, överdiagnostiseras runt 40% av alla män som deltar i en screening, vilket är en hög procent. För att undvika onödiga diagnostiseringar skall först och främst

onödiga biopsier undvikas, antalet män som anser sig bör gå på screening och biopsier måste minskas. För att minska på denna överdiagnostisering som är ett stort problem är forskning inom detta område högt prioriterat eftersom prostatacancer bland män är väldigt vanligt. (Schröder et.al. 2014). Man kan göra tröskeln för screeningen strängare genom att krympa på åldersgruppen, att ytterligare begränsa biopsier och behandlingar hos män som har en högre risk för prostatacancer (Carlsson et.al. 2016). Faktorer som förknippas med de aktiva behandlingarna som stör livskvaliteten på lång sikt är bland annat irritation, sveda, erektionsstörningar och vid strålbehandling är irritation i tarmen också förekommande. Denna screeningstyp av PSA-test som genomförs för att upptäcka prostatacancer anses i nuvarande situation inte heller i framtiden vara en möjlig screeningsform för att påvisa prostatacancer på grund av nackdelarna, det eftersom man inte skall testa friska män för säkerhetsskull. Ett alternativ i framtiden är att sammanställa och ordna ett nationellt program som baseras på tillräcklig information om screeningens för- och nackdelar för beslutsfattandet (Social- och hälsovårdsministeriet, 2014., s. 43).

8 Behandlingsformer vid prostatacancer

För att det skall vara möjligt att kunna bota och behandla prostatacancer måste canceren upptäckas innan den ger symtom, det vill säga att man upptäcker prostatacancer i det stadium när den växer helt innanför prostatakapseln utan att ha spridit sig. Tack vare prostataspecifikt antigen är det möjligt att upptäcka prostatacancer i ett tillräckligt tidigt skede. (Jeppsson et al., 2016, s. 692). Kirurgi, strålning, hormoner och cytostatika är vanliga behandlingsformer för en patient med prostatacancer. Vilken behandlingsmetod man får är individuellt. Behandlingsmetoden väljs utgående från cancertumörens storlek, spridning och patientens välmående. Biverkningar kan förekomma vid alla behandlingar och bland annat sexualiteten kan påverkas. (Allt om cancer, u.å.).

8.1 Behandling av prostatacancer med kirurgi

Kirurgiska ingrepp är en behandlingsmetod mot prostatacancer. Detta är inte ett alternativ för alla utan lämpar sig bäst för patienter vars prostatacancer endast växer lokalt, patienten är under 70 år och i allmän god form. Ifall man genomför ett kirurgiskt ingrepp som behandlingsmetod försöker man få bort hela tumörvävnaden. Detta innebär att hela prostatan avlägsnas med omliggande vävnad, det vill säga med prostatans kapslar och sädesblåsorna. I vissa fall avlägsnas även bäckenbenets lymfkörtlar om PSA-värden är väldigt höga eller ifall canceren är av aggressiv sort. (Allt om cancer, u.å.).

Det finns även olika former av kirurgiska ingrepp. Med öppen kirurgi eller titthålskirurgi kan patienten återhämta sig snabbare. Titthålskirurgi genomförs med hjälp av en robot och är ett vanligt ingrepp i dagens läge. (Allt om cancer, u.å.). Detta kirurgiska ingrepp kallas prostatektomi. Efter ingreppet kan även strålbehandling påbörjas för att komplettera det kirurgiska ingreppet. (Schultz, 2016)

Även fast det finns många fördelar med ett kirurgiskt ingrepp kan det orsaka mycket besvär hos patienten i efterhand. Grundsjukdomar, ålder och tidigare besvär med urineringen innan ingreppet påverkar hur biverkningarna blir efter operationen. Kirurgiska ingrepp utförs endast då cancer ger patienten besvär och är klass 6 på Gleasonsystemet. De vanligaste problemen som uppstår efter ett kirurgiskt ingrepp är erektionsstörningar (10–70 procent lider av detta) och inkontinens. I vissa fall kan erektionsförmågan komma tillbaka efter själva ingreppet, men detta kan ta upp till 2 år. (Allt om cancer, u.å.).

8.1.1 Prostatektomi

Detta kirurgiska ingrepp på prostatan genomförs för att förhindra att cancer sprids. Detta kan göras på två olika sätt: genom öppen kirurgi med ett snitt i magens nedre del eller med titthålskirurgi som stöds av en operationsrobot. Kirurgiska ingreppet genomförs för att cancercellerna inte skall sprida sig eller för att cancercellerna är så stora att de kan orsaka problem vid urinering och irritera urinröret. (Schultz, 2016)

Ifall det kirurgiska ingreppet utförs med öppen metod skrider ingreppet snabbare än vad ingreppet med titthålskirurgi gör eftersom läkaren jobbar med små instrument som förs in genom små hål i magen. (Schultz, 2016). Chansen att bli frisk från prostatacancer genom ett kirurgiskt ingrepp är betydligt större ifall cancer endast växer innanför körteln och inte hunnit sprida sig till omliggande organ. (Adding et.al., 2012).

Efter ett kirurgiskt ingrepp är återhämtningen väldigt individuell och är beroende på vilken metod läkaren har använt sig av. Titthålskirurgi med robotteknik har oftare snabbare återhämtningstid. Ett problem som patienten kan lämna med efter operationen är urinläckage. Läckaget är ofta väldigt lite och kan underlättas med att använda droppskydd. Om urinläckaget är stort, vilket är väldigt sällsynt, kan en konstgjord slutarmuskel av silikon opereras in för att omsluta urinröret och det kan hållas tätt. Efter ingreppet finns det även en risk för att bli impotent. Om läkaren kan rädda de nervtrådarna som krävs för att få stånd som passerar prostatacancer ökar chansen att få behålla förmågan, men det lyckas inte alltid och risken för impotensen stiger. (Schultz, 2016). Kirurgiska ingrepp genomförs med god

kvalitet och det syns även på mortaliteten efter ingreppet. De vanligaste dödsorsakerna inom 90 dagar efter ett kirurgiskt ingrepp är hjärtinfarkt eller trombosemboli, som endast ca 0,1% drabbas av. Däremot är blödning en vanlig komplikation efter operation. (Adding et.al., 2012).

Patienter sätter ofta upp egna förväntningar om hur bra alla kroppens funktioner kommer fungera efter en prostatektomi. Dessa förväntningar uppfylls sällan och patienterna kan vara upprörda över sidoeffekterna efter ett kirurgiskt ingrepp. Studier har visat att både patienten och dess partner har för höga förväntningar gällande mannens urinerings och sexuella funktioner efter kirurgiska ingrepp. (Paich et.al., 2016). Erektile dysfunktioner är vanligt förekommande hos män i åldersgrupper som finns i riskzon för prostatacancer. Efter ett kirurgiskt ingrepp har man ännu svårare att återfå sin erektila funktion, eftersom den eventuellt redan var nedsatt innan ingreppet. (Adding et.al., 2012).

The microsimulation screening analysis (MISCAN) använde sig av en representativ andel från multiregional US för att sammanställa åsikter och uppfattningar om allmänna sexuella problem och urinläckage 24 månader efter en radikal prostatektomi. 30% upplevde generellt sexuella besvär, 6% har besvär med urinläckage och ingen upplevde besvär med tarmsystemet. (Carlsson, 2016).

Även som andra kirurgiska ingrepp kan det ske komplikationer och ibland kan det vara att man inte får bort hela cancertumören, i sådana fall kan man hamna att ytterligare komplettera med strålbehandling, oftast inom sex månader. Efter det kirurgiska ingreppet är det vanligt att man mäter PSA-nivån i blodet för att kontrollera om ingreppet lyckats. Om PSA-nivån stiger i blodet kan sjukdomen bromsas med strålbehandling eller hormonbehandling. (Schultz, 2016). En månad efter en prostatektomi ligger PSA-halten under 0,05µg/L, låga värden som dessa kommer inte påvisa prostatacancer. (Theodorsson et.al., 2018, s. 674).

8.2 Strålbehandling

Prostatacancer som är lokalt spridd kan behandlas med yttre strålbehandling och ifall prostatacancer är lokal kan den också behandlas med strålningsbehandling fast inne i vävnaden. Målet när man genomgår en strålbehandling är att försöka förstöra cancercellerna, minska tumören samt få PSA-värdet att sjunka så mycket som möjligt. (Tarnanen et.al, 2015). Efter avslutad strålbehandling görs i vanliga fall en PSA-kontroll efter 6 månader, till skillnad från radikal prostatektomi där första PSA-kontrollen görs efter 6 veckor och andra kontrollen 6 månader efter operation. (HUCS sjukhus, u.å.).

8.3 Hormonbehandling

Eftersom prostatatumörers tillväxt befrämjas av det manliga könshormonet testosteron, kan man genom hormonbehandling minska på testosteronutsöndringen. Detta leder till att cancertillväxten stoppas när inget testosteron utsöndras. Detta är en förstahandsbehandling hos patienter som insjuknat i prostatacancer med metastaser eller om PSA-värdena höjs märkbart efter att man försökt behandlat lokal cancer men alla andra behandlingar är uteslutna. Hormonbehandlingen kan även ges i samband med strålbehandlingen. Hormonbehandling kan ges i tablettform eller via injektioner, testiklarna kan i en del fall opereras bort. (Tarnanen et.al., 2015).

9 Kritisk granskning och diskussion

Syftet med detta arbete var främst att få en helhetsbild av hur man kan diagnostisera prostatacancer men även uppföljning av sjukdomen. Till arbetet har information samlats in från olika källor så som litteraturer, sidor från internet och vetenskapliga artiklar inom området. Examensarbetet kan vara till nytta för både laboratoriepersonalen, annan vårdpersonal samt studerande.

Frågeställningarna var:

- Vilka olika undersökningar kan påvisa prostatacancer?
- Hur kan man med hjälp av screening upptäcka prostatacancer?
- Hur går uppföljning till vid prostatacancer?

I examenarbetet redogörs för de frågeställningar som ställts. Vi har hittat flera olika undersökningar som görs vid diagnostiseringen av prostatacancer och fått med olika alternativ och möjligheter till behandlingar. En del patienters PSA-prov visar förhöjda värden, som inte behöver betyda cancer, men genomgår eventuellt en onödig behandling eller fel behandlingsform för prostatacancer. Ifall patienterna fick genomgå rätt behandlingsform eller låta bli att behandlas (uppföljning) kunde patienters lidande minska. Onödiga behandlingar kan ge svåra komplikationer för patienten i efterhand.

Att undersöka PSA från ett blodprov är både lätt, snabbt och billigt att genomföra. PSA är även en väldigt specifik markör för prostatan. Nackdelen med att undersöka halten PSA i blodet kan vara att "onödiga" förhöjda värden hittas som kan skapa oro för patienten i fråga

även fast tillståndet inte är kritiskt. Ett nationellt screeningsprogram för prostatacancer förekommer inte i Finland, eftersom nackdelarna överväger fördelarna. Ett förhöjt värde av PSA behöver inte betyda att patienten insjuknat i prostatacancer.

Genom att kombinera olika undersökningar kan man bättre diagnostisera prostatacancer samt upptäcka inflammatoriska tillstånd i prostatan och skilja detta från cancer. Genom att till exempel ta vävnadsprover i samband med ultraljudsundersökningar får man reda på PSA-densitet, tack vare den kan man upptäcka förhöjda PSA-halter som kan förekomma vid BPH.

Vid vävnadsprover kan patologen få fram värdefull information om cancer som förhöjda halter av PSA inte visar. Däremot kan provtagningen av vävnadsbitarna vara plågsamt för patienten och därför försöker man hitta ett bättre alternativ istället för biopsin. Detta kunde vara ett blodprov som ger samma värdefulla information som biopsin ger i dagens läge. En ständig forskning pågår kring ämnet. STHLM3-testet kunde eventuellt vara ett framtida alternativ vid diagnostisering av prostatacancer ifall inte något nytt test utvecklas. STHLM3-testet tas som ett blodprov och ifall detta skulle ersätta biopsin skulle patienters lidande kunna minska som de upplever vid biopsiprovtagningen.

Överlag fanns det väldigt mycket information om prostatacancer och olika behandlingsformer. Det är bra att det finns mycket information om ämnet, men ibland var det även svårt att begränsa vad man skulle ta med i arbetet och vad man skulle lämna bort. Speciellt när vi läste vetenskapliga artiklar fanns det många olika undersökningar och inriktningar som berörde prostatacancer men inte direkt på den inriktning vi valt.

I examensarbetet har etiska övervägande beaktats. Examensarbetsprocessen är grundad på god vetenskaplig praxis. I examensarbetet förekommer ingen insamling och på så sätt ingen privat information fram. Vi har följts etiska och moraliska förpliktelser och genom dessa rekommendationer har vi uppnått en god kvalitet i examensarbetet. (Raivo & Rissanen, 2017)

Vi hoppas arbetet kommer inspirera andra att skriva mer om prostatacancer eftersom det fortfarande finns flera olika områden inom prostatacancer att skriva om. I framtiden hoppas vi kunskapen om behandlingsformer av prostatacancer sprida sig och att män med prostatacancer kommer få den behandlingsform som passar varje individ bäst.

Källförteckning

- Adding, C., Nilsson, A., Hosseini, A., Carlsson, S., Haendler, L., Wiklund, P., 2012. Radikal prostatektomi - den botande kirurgiska behandlingen. *Läkartidningen*, 8(109), s. 407 – 411.
- Aleris Healthcare AB., 2019, *Vävnadsprov av prostata – prostatabiopsi*. [Online]
<https://www.aleris.se/specialistvard/urologi-uroterapi/prostata/vavnadsprov-av-prostata/>
[Hämtat: 9.9.2019]
- Allt om cancer., u.å., *Prostatacancer*. [Online]
<https://www.alltomcancer.fi/information-om-cancer/cancersjukdomar/prostatacancer/>
[Hämtat: 24.3.2019]
- Amin, M., Amin, M. B. & Grignon, D., 2004. *Gleason Grading of Prostate Cancer: A Contemporary Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, s. 15.
- Becker, C., 2018. *P-PSA totalt på Cobas (NPU08669)*. [Online]
[http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics//Labmedicin/Verksamhetsomr%C3%A5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-PSA%20totalt%20p%C3%A5%20Cobas%20\(NPU08669\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics//Labmedicin/Verksamhetsomr%C3%A5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-PSA%20totalt%20p%C3%A5%20Cobas%20(NPU08669).pdf)
[Hämtat: 5.9. 2019]
- Biomedicinsk analytiker, 2018, *Färgning av histologiska preparat; översiktsfärger och specialfärger*. [Online]
<https://biomedicinskanalytiker.org/2018/12/01/fargning-intro/> [Hämtat 12.9.2019]
- Biomedicinsk analytiker, 2018, *Snittning är ett specialiserat hantverk som kräver tålamod och precision*. [Online]
<https://biomedicinskanalytiker.org/2018/06/09/snittning/> [Hämtat 12.9.2019]
- Bratt, O., 2019. *Prostata-specifikt antigen (PSA)*. [Online]
<https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3334> [Hämtat: 25.2.2019]
- Bratt, O., 2018. *PSA-test för prostatacancer*. [Online]
<https://www.cancerfonden.se/om-cancer/undersokningar/psa-test> [Hämtat 12.9.2019]
- Braun, C. A., Anderson, C. M., Holmer, L. & Grip, G., 2012. *Patofysiologi: Om hur förändringar i kroppens funktioner påverkar vår hälsa*. 1. uppl. Lund: Studentlitteratur.

Campos-Fernández, E., Barcelos, L., Gomed de Souza, A., Goulart, L., Alonso-Goulart, V. Reserch landscape of liquid biopsies in prostate cancer. *Am J Cancer res* 2019;9(7):1309-1328.

Cancerfonden., 2018. *Prostatacancer*. [Online]

<https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/prostatacancer>

[Hämtat: 24.9.2019]

Carlsson, S., Svensson, S-E., 2007. *Fysik & teknik Radiofarmaka Nuklearmediciniska bilder Datoranvändning Spårämneskinetik Strålrisker & strålskydd Kvalitetssäkring*. 1. Uppl., s. 45, 225.

Carlsson, S., De Carvalho, T., Roobol, M., Hugosson, J., Auvinen, A., Kwiatkowski, M., Villers, A., Zappa, M., Nelen, V., Pàez, A., Eastham, J., Lilja, H., De Koning, H., Vickers, A., Heijnsdijk, E., 2016. Estimating the Harms and Benefits of Prostate Cancer Screening as Used in Common Practice Versus Recommended Good Practice: A Microsimulation Screening Analysis. *American Cancer Society*, s. 3386-3389.

Chen, N., Zhou, Q., 2016. The evolving Gleason grading system. *Chinese Journal of Cancer Research*. Feb; 28(1): 58–64

Cooper, GM., Hausman, RE., 2013. *The Cell: A Molecular Approach*. 6th edition, s. 715-717.

Eira sjukhus och läkarstation, (u.å.). *Risktest för prostatacancer*. [Online].

<https://www.eiransairaala.fi/sv/Tjanster/Laboratorium/Gentest/Risktest-for-prostatacancer>

[hämtat 2.9.2019]

Epstein, J., 2018. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Modern Pathology*, 31, s. 47–63.

F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2019. Elecsys® total PSA and free PSA [Online].

<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-total-psa-and-free-psa.html> [Hämtat 4.9.2019]

Finne, P., Stenman, U-H., 2001. Tumörmarkörer för diagnostik av prostatacancer. *Finska Läkaresällskapets Handlingar*. Årgång 161 Nr 1., s. 2,4.

Garcia-Closas, M. & Berrington De Gonzalez, A., 2015. Invited commentary: Screening and the elusive etiology of prostate cancer. *American journal of epidemiology*, 182(5), s. 390-391.

Grönberg, H., Adolfsson, J., Aly, M., Nordström, T., Wiklund, P., Brandberg, Y., Thompson, J., Wiklund, F., Lindberg, J., Clements, M., Egevad, L., Eklund, M., 2015. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *The lancet*, vol 16, s. 1667-1676.

Hawkins, R., 2012. Managing the Pre- and Post-analytical Phases of the Total Testing Process. *Annals of laboratory medicine*, 32(1): 5–16

HUCS sjukhus, u.å. *Uppföljning*. [Online]

<https://www.hus.fi/sv/sjukvard/sjukvardstjanster/Cancer/cancerpatientens-varldkedjor/varldkedja-for-patient-med-prostatacancer/uppfoljning/Sidor/default.aspx>

Jeppsson, B., Ljungqvist, O., Naredi, P. & Sund, M., 2016. *Kirurgi*. Upplaga 4:1. Lund: Studentlitteratur, s. 692-695.

Lippincott Williams & Wilkins, 2014. Multicenter Analytical Evaluation of the Automated Electrochemiluminescence Immunoassay for Cyclosporine. Upplaga 36, nr 5 *Cyclosporine Multicenter Analytical Evaluation*, s. 641. Bild 4

Lund-Egloff, D. & Löwbeer, C., 2014. *Klinisk kemi: Kortfattad analytolkning*. 1. uppl. Lund: Studentlitteratur, s. 120.

Medisera., 2019. *Vad är Stockholm3-testet?*. [Online].

<https://medisera.se/vad-ar-stockholm3-testet/> [Hämtat 2.9.2019]

Mengual, L., Lozani, J., Ingelmo-Torres, M., Izquierdo, L., Musquera, M., Ribal, M., Alcaraz, A., 2016. Using gene expression from urine sediment to diagnose prostate cancer: development of a new multiplex mRNA urine test and validation of current biomarkers. *BMC Cancer*, s. 2–8.

Nastic, D. & Wagner, J., 2013. *Histologi: En översikt*. Lund: Studentlitteratur.

Nastic, D. & Wagner, J., 2013. Bild ur boken *Histologi: En översikt*. Lund: Studentlitteratur, s. 290.

Nordström, T., Grönberg, H., Adolfsson, J., Aly, M., Eklund, M., 2016. Balancing Overdiagnosis an Early Detection of Prostate Cancer using the Stockholm-3 Model. *European Association of Urology*, s. 385-387.

Nordström, T., Grönberg, H., Adolfsson, J., Eklund, M. Effects of increasing the PSA cutoff to perform additional biomarker tests before prostate biopsy. *BMC Urology*. 2017; 17: 92

Paich, K., Dunn, R., Skolarus, T., Montie, J., Hollenbeck, B., Palapattu, G., Wood Jr, D., Mitchell, S., Hola, V., Erickson, K., Shifferd, J., Wittmann, D., 2016. Preparing Patients an Partners for Recovery From the Side Effects of Prostate Cancer Surgery: A Group Approach. *Elsevier Inc*, urology 88, s. 36–42.

Raivo, P, & Rissanen, R., 2017. *Etiska rekommendationer för examensarbeten på högskolor*. [Online]

<http://www.arene.fi/wp-content/uploads/Raportit/2018/ETISKA%20REKOMMENDATIONER%20F%C3%96R%20EXAMENSARBETEN%20P%C3%85%20YRKESH%C3%96GSKOLOR.pdf>

Regionala Cancercentrum, 2018. *Gällande vårdprogram prostatacancer*.

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/gallande-vardprogram-prostatacancer/4.-bakgrund-och-orsaker/>

[Hämtat: 6.10.2019]

Schröder, F., Hugosson, J., Roobol, M., Tammela, T., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määtänen, L., Lilka, H., Denis, L., Recker, F., Paez, A., Bangma, C., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., Van der Kwast, T., Van Schaik, R., Koning, H., Moss, S., Auvinen, A. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer- Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *The Lancett*, s. 3-9.

Schultz, S., 2019. *Prostatacancer*. [Online]

<https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/cancer/cancerformer/prostatacancer/>

Schultz, S., 2016. *Att operera bort prostatan vid prostatacancer – radikal prostatektomi*

[Online]

<https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/operationer/operationer-av-konsorgan-och->

[urinvagor/att-operera-bort-prostatan-vid-prostatacancer--radikal-prostatektomi/](#) [Hämtat 16.9.2019]

Socialstyrelsen, 2018. *Screening för prostatacancer – rekommendation och bedömningsunderlägg*. [Online]

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2018-10-15.pdf> [Hämtat 12.9.2019]

Song, W., Soni, V., Khera, M., 2015. Combined tests of prostate specific antigen and testosterone will improve diagnosis and monitoring the progression of prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, s. 807-809.

Srivastava, S. *Biomarkers in Cancer Screening and Early Detection*. John Wiley & Sons, Inc., s. 197.

Suomi. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, Sauni, R. & Social- och hälsovårdsministeriet., 2014. *Screening i Finland 2014: Nuläge för screening inom hälso- och sjukvården och framtidsutsikter*. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriet, s. 33, 39, 40, 42–43.

Suomalainen Lääkärisseura Duodecim., 2014., *Eturauhassyöpä*. [Online]
<https://www.kaypahoito.fi/hoi11060#readmore> [Hämtat 30.5.2019]

Tan, G., Nason, G., Ajib, K., Sing Woon, D., Herrera-Caceres, J., Alhunaidi, O., Perlis, N., 2019. Smarter screening for prostate cancer. *World Journal of Urology*, 37, s. 991-999.

Tarnanen, K., Jousilahti, P., Sipilä, R., Aaltomaa, S., 2015. *Prostatacancer, den vanligaste formen av cancer hos män i Finland*. [Online]
<https://www.kaypahoito.fi/sv/khr00006> [Hämtat: 9.9.2019]

Theodorsson, E., Berggren Söderlund, M. & Laurell, C., 2018. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Tionde upplagan. Lund: Studentlitteratur AB, s. 672–674.

Tournis, S., Makris, K., 2018. Clinical Use of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Reference Module in Biomedical Sciences*.

Toverud, K., 2019. Bild på nätet:

<https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/cancer/cancerformer/prostatacancer/>
[hämtat: 6.10.2019]

Vasa Centralsjukhus, 2012. P -Prostataspesifinen antigeeni (4869 P -PSA). [Online]
<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/4869.htm> [hämtat: 24.10.2019]

Viitala, K., 2012. P -Prostataspesifinen antigeeni (4869 P -PSA). [Online]
<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/fi/ohjekirja/4869.htm> [hämtat: 2.9.2019]

Wassersug, R. J. & Walker, L., 2014. *Androgen Deprivation Therapy: An Essential Guide for Prostate Cancer Patients and Their Loved Ones*. Demos Health, s. 11.

World Health Organization., 2018 *International Agency for Research on Cancer*. Bild 2 och Bild 3 [Online]
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
[Hämtat: 24.10.2019]

Zedenius, J., 2019. *Orsaker till cancer*. [Online]
<https://www.cancerfonden.se/om-cancer/symtom-och-orsaker/vad-orsakar-cancer>
[Hämtat: 24.9.2019]