

EN TIDSRESA MED PROSTATAACANCER

Vårmöte i Umeå
2026-06-03

Viktoria Gaspar
Labmedicin Skåne, Klinisk Patologi
Helsingborg

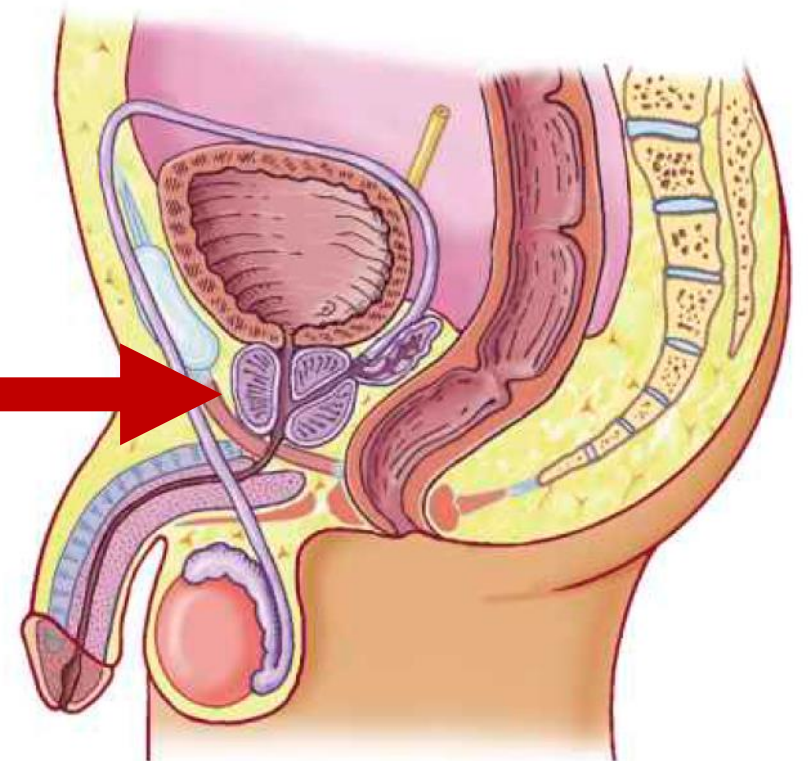
KVAST-gruppen Urologisk patologi

**NI ÄR ALLA VARMT VÄLKOMNA OMBORD I TIDSMASKINEN
SOM SKA TA OSS TILLBAKA TILL ÅRTALET 1853!!**

**MEN INNAN VI PÅBÖRJAR VÅR RESA SKA NI FÅ FRÄSCHA
UPP ERA MINNEN 😊**

Var är prostatan?

Stort TACK till
Johan Styrke, urolog
Fredrik Jäderling, radiolog
Jon Kindblom, onkolog
som har lånat ut bilder till mig!!

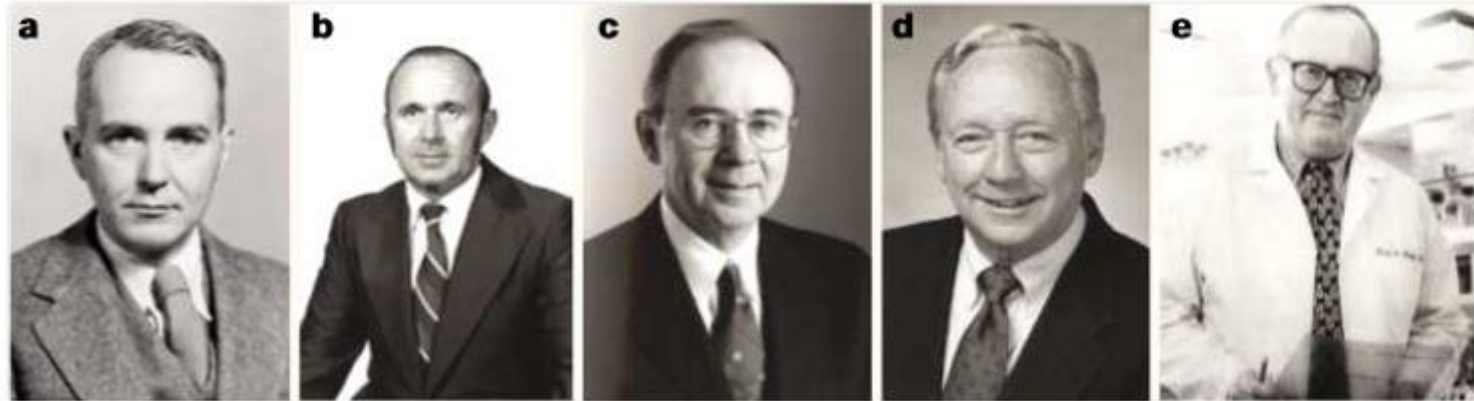


1853 beskrev kirurgen **J. Adams** på London Hospital **första fallet av prostatacancer**, som han hade upptäckt vid histologisk undersökning. I rapporten angav han att det var **en mycket sällsynt sjukdom**.

Nu 170 år senare är prostatacancer ett stort hälsoproblem.

Under det senast århundradet har det skett anmärkningsvärda förändringar i diagnostik och behandling av prostatacancer

Pionjärer inom prostatacancer forskning



- a. **Charles Huggins** upptäckte att **prostatacancer svarar på androgen terapi**. Han tilldelades Nobelpriset i fysiologi och medicin år 1966 för denna upptäckt.
- b. **Andrew Schally** fastställde **strukturen för LHRH** (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) och utvecklade metoderna för att syntetisera det.
- c. **Patrick Walsh** utvecklade en **modifierad teknik för radikal retropubisk prostataektomi**.
- d. **Malcolm Bagshaw** utredde användningen av **strålterapi för prostatacancer**.
- e. **Geral Murphy** utvärderade effektiviteten av **kemoterapi hos patienter med hormonrefraktiv (kastrationsresistent) prostatacancer**. Hans lab **upptäckte även prostataspecifikt antigen (PSA)**.

År 1904 utfördes den första radikala perineala prostatektomin på John Hopkins Hospital. Tekniken blev standardmetod de kommande 40 åren. **Från början utfördes operationen som palliativ behandling**, men kom **senare att utföras i försök att uppnå kurativ resektion**.

Flera årtionden senare blev transuretral prostata resektion (TURP) den föredragna behandlingen för lindring av obstruktiv prostatacancer.

Nästa kirurgiska framsteg kom 1945 då Terrence Millin introducerade retropubisk prostata enukleation för behandling av benign prostata hyperplasi.

Även om det gjordes mindre förbättringar av tekniken under de kommande 40 åren **utfördes vanligtvis inte prostatektomi då nästan alla patienter, till följd av ingreppet, blev impotenta.**

Nästa stora kirurgiska framsteg kom år 1983 då Patrick Walsh utvecklade en modifierad teknik för radikal retropubisk prostatektomi för att uppnå kontroll över blödning.

Metoden innebar att kirurgen skulle **undvika att skada de neurovaskulära buntarna** som innerverar corpora cavernosa, vilket **gav bevarad erektil funktion och sexuell potens utan att äventyra de kirurgiska marginalerna.** Dvs **nervsparande radikal retropubisk prostatektomi.**

Ungefär samtidigt som denna nya kirurgiska teknik utvecklades **upptäcktes prostataspecifikt antigen (PSA), av Gerald Murphy**, och rapporterades vara en potentiell användbar serummarkör för prostatacancer. Med mätning av PSA-nivåer kunde man nu både monitorera prostatacancer progression och svar på behandling.

I slutet av **1980-talet möjliggjorde ultraljudsledd biopsitagning att mellannålsbiopsier med bra kvalitet kunde tas.**

Dessa nya diagnostiska test sammantaget med den förbättrade kirurgiska tekniken ledde till en **dramatisk ökning av antalet prostatacancerpatienter som kunde behandlas med prostatektomi.**

År 2002 gjordes den första robotassisterade laparoskopiska radikala prostataektomin i Sverige av Wiklund på KI.

Den **första radiumbehandlingen av prostatacancer utfördes år 1913**, men det kom att dröja **enda fram till 1980-talet** innan **strålbehandling etablerades som rutin** för prostatacancer behandling.

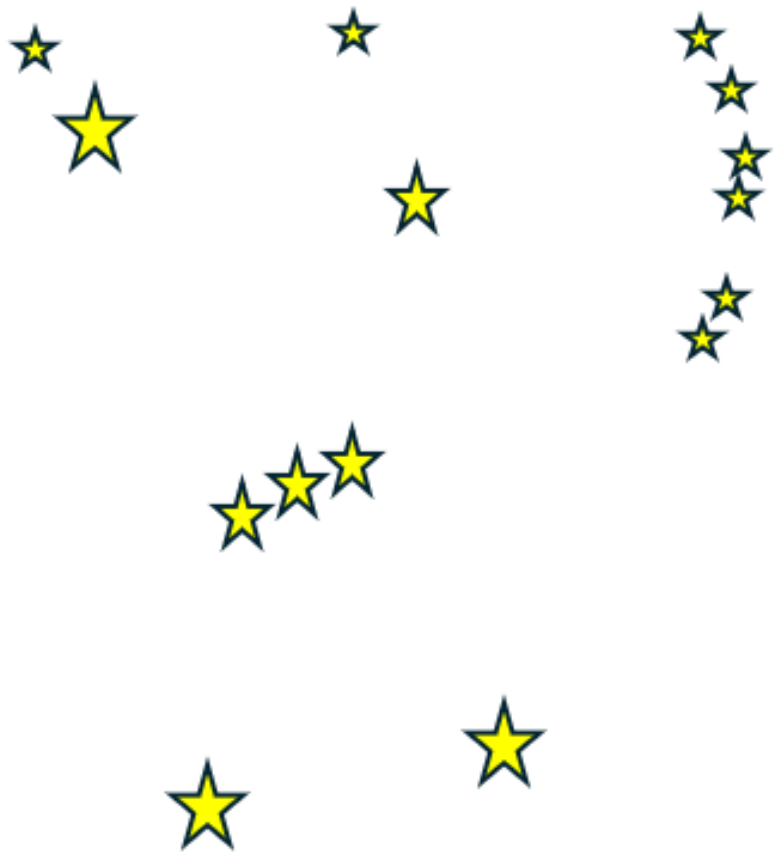
Malcolm Bagshaw var med och **utvecklade linjär accelerator för extern strålbehandling med högenergistrålar**. Första patienten behandlades år **1956**.

På **1940 talet** upptäckte **Charles Huggins** att både **kastration och behandling med östrogen kunde bromsa prostatacancer**. Detta inledde början på en ny era för prostatacancer behandling då **medicinsk kastration med orala östrogener blev den första effektiva systemiska behandlingen**. För detta fick han **nobelpriset år 1966**.

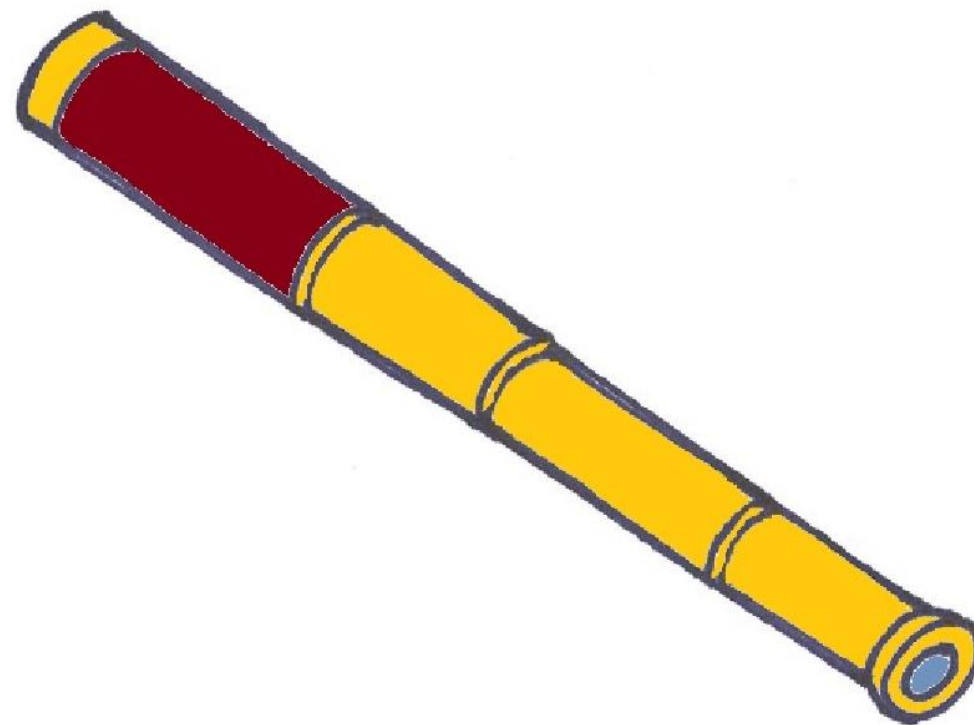
Andrew Shally och Roger. C.L. Guillemin fick nobelpriset år 1977 för upptäckten av Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) vilket innebar att kastrationsbehandling kunde ges som injektionsbehandling.

Därefter har det tillkommit behandlingar med så kallade GnRH-antagonister.

På 1970-1980-talet var Gerald Murphy engagerad i att utvärdera effekten av kemoterapi vid spridd prostatacancer.



**När kom då histopatologin
in i bilden?**





En studie publicerad under det **första decenniet av 1900-talet** nämnde den **stora variationen i utseendet** som prostatacancer kan uppvisa och man hade identifierat flera olika växtmönster, såsom körtlar, skiröst och solidt.

1926 publicerades Broders systemet som inledningsvis användes för att gradera prostatacancer. **Systemet hade fyra grader.** Graderingssystemet baserades på utvärdering av **hur differentierad tumören var.**

Grad I: Tre fjärdedelar av tumören är differentierad, en fjärdedel är odifferentierad.

Grad II: Andelen differentierade och odifferentierade komponenter är ungefär lika stor.

Grad III: Tre fjärdedelar av tumören är odifferentierad, en fjärdedel av tumören är differentierad.

Grad IV: Tumören visar ingen tendens till celldifferentiering.

Ett problem med systemet var dock att differentiering inte har definierats tydligt med tanke på histologi kontra cytologi, vilket gjorde att vissa graderade tumörer utifrån strukturell differentiering, medan andra utifrån cellulär differentiering och ytterligare andra utifrån cellulär anaplasi.

Detta medförde att reproducerbarheten och tillförlitligheten vid gradering av tumörer var kontroversiell, då graderingen på samma glas kunde variera från grad 1 till grad 3 eller till och med 4.

Mayo-systemet

Systemet hade fyra grader baserat på **sju histologiska kriterier**: acinär struktur, individuell cellstruktur, kärnkaraktäristika, förekomst av nukleoler, cytoplasma karaktäristika, mitotisk aktivitet och invasivitetsgrad.

Gaeta-systemet

Systemet hade fyra grader och tog hänsyn till **både körtlar och celler, inklusive nukleoler.**

Grad I: Väl definierade, medelstora och stora körtlar åtskilda av sparsamt stroma. Cellerna är enhetliga och av normal storlek och nukleolerna, om de finns, är otydliga.

Grad II: Medelstora och små körtlar med måttlig mängd stroma. Cellerna uppvisar lätt pleomorfism, nukleolerna är framträdande.

Grad III: Små körtlar, frekvent förlust av körtelorganisation, kribriforma och skirräsa mönster. Cellerna uppvisar uttalad pleomorfism, kärnorna är ofta vesikulära, med acidofila nukleoler.

Grad IV: Runda expansiva massor av tumörceller. Ingen körtelbildning. Cellerna är små eller stora, enhetliga eller pleomorfa med betydande mitotisk aktivitet.

Nästan **40 olika graderingsystem har föreslagits**, där vart och ett har fungerat bra för dess förespråkare men som varit otillfredsställande för andra.

1966 utvecklade **Donald Gleason** en histologisk klassificering för prostatacancer, som helt baserades på **olika arkitektoniska mönster**, som han delade in i **fem grader**. Högre grader ansågs spegla ett mer aggressivt beteende.

Då majoriteten av prostatacancerfallen uppvisade mer än ett mönster lade han samman de **två mest dominerande mönstren eller graderna till en Gleason-summa** eller **dubblade graden om endast ett mönster förekom**, vilket resulterade i ett nio-gradigt klassificeringssystem.

Smärre omarbetningar genomfördes 1967 och 1977.

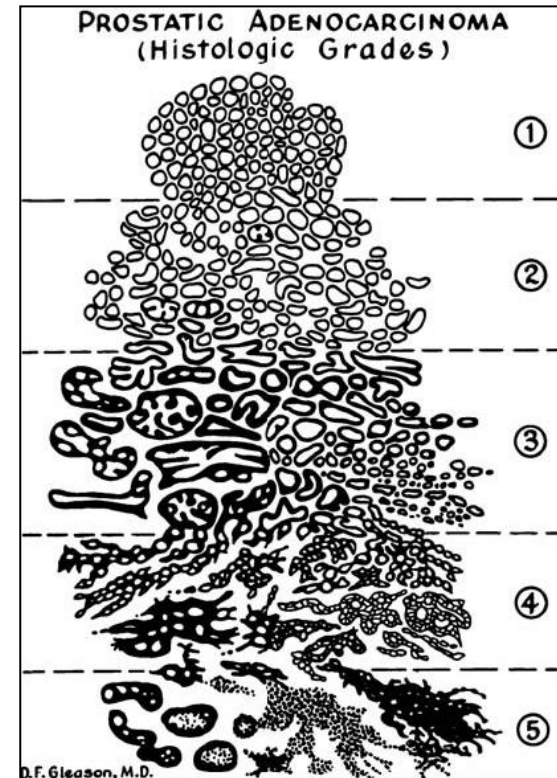
Efter validering av systemets prognostiska relevans **1974** kom det långsamt att accepteras runt om och under **1990-talet** infördes Gleasons graderingssystem gradvis över hela världen och ersatte en mängd konkurrerande graderingssystem.

Gleasonsystemet

Gleasonsystemet används för att histopatologiskt **gradera primärtumören** vid prostatacancer. Gleasonsystemet **ska inte användas för att gradera metastaser**. **Primärtumören ska inte Gleasongraderas efter hormon- eller strålbehandling om det ses behandlingseffekt.**



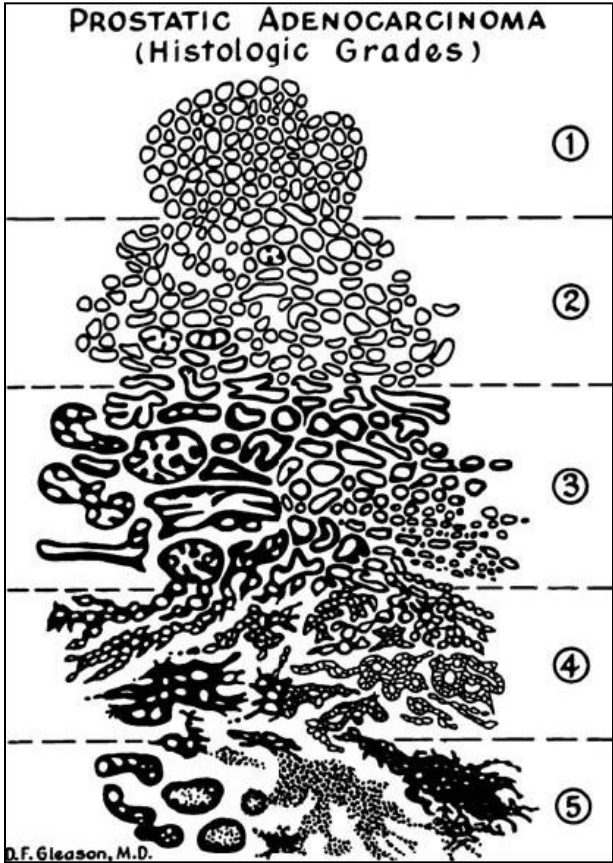
Donald F. Gleason
1920 - 2008



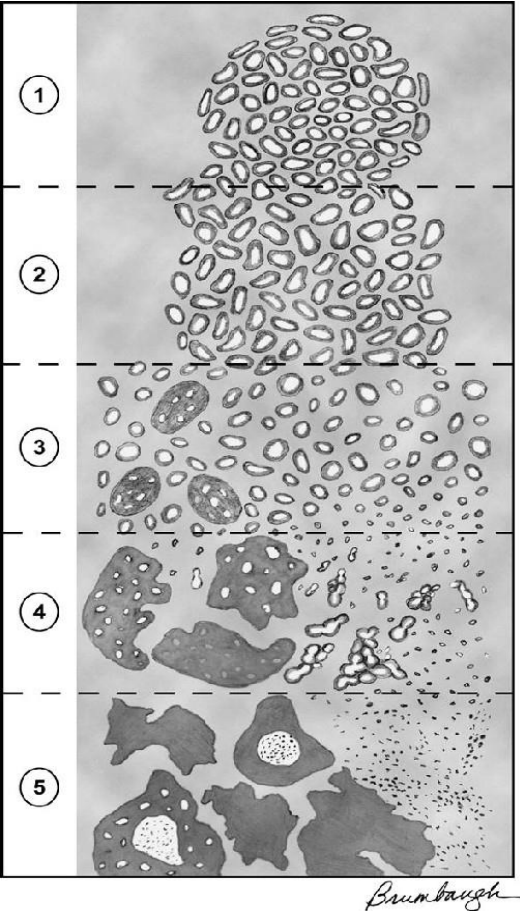
Ursprunglig Gleasonsumma (GS):

Det dominerande (primära) och det näst vanligaste (sekundära) mönstret adderades.

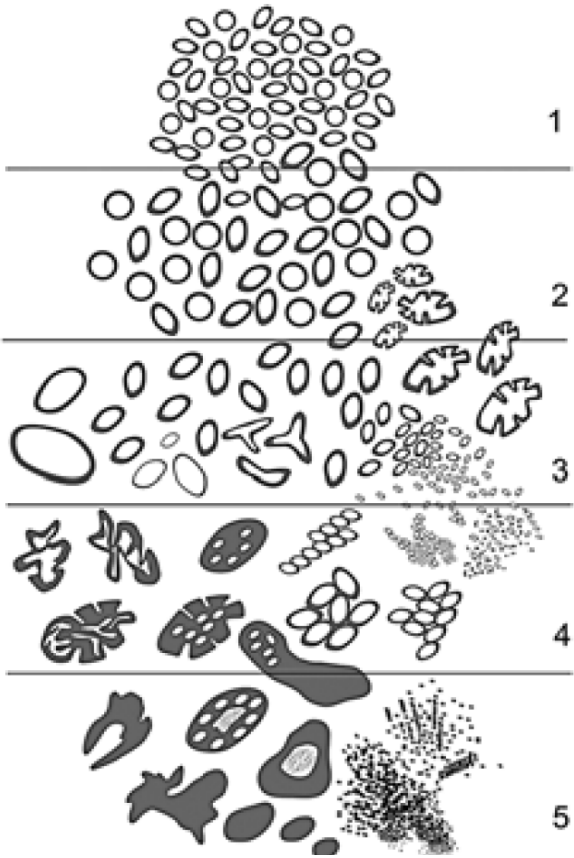
Gleason 1966



ISUP 2005

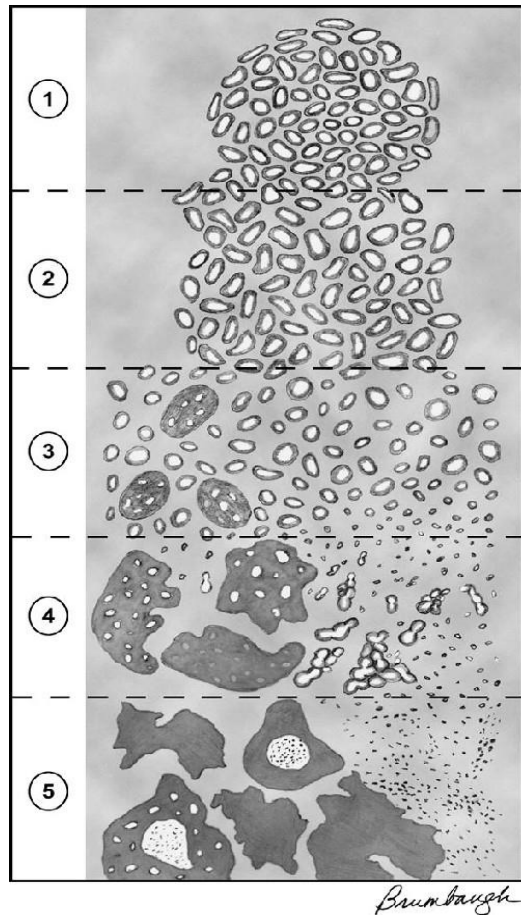


ISUP 2014



ISUP = International Society of Urological Pathology

ISUP 2005



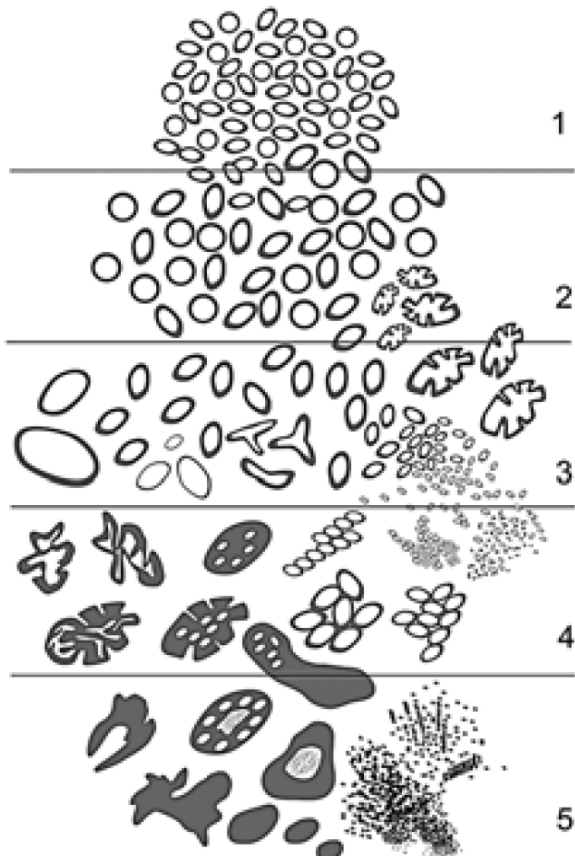
Vid ISUP konferensen år 2005 begränsades användningen av Gleasongrad 1 och 2. Grad 1 används inte längre. Gleasongrad 2 ses oftast i TUR-P-material och ytterst sällan i den perifera zonen, d.v.s. MNB-material. Dvs **minsta GS på MNB är 3+3=6.**

Definitionen av Gleasongrad 3 och 4 modifierades.

Det bestämdes även att **mycket små områden av höggradig cancer (grad 4 och 5) i MNB ska inkluderas i GS.**

Dvs **GS i MNB bildas av den mest utbredda och den högsta återstående graden**, vilket även gäller för TUR-P- och enukleationspreparat.

ISUP 2014



Vid ISUP konferensen år 2014 gjordes ytterligare modifieringar.

Samtliga kribbrifforma mönster av invasiv cancer samt glomeruloida mönster flyttades till Gleasongrad 4.

Mucinös cancer graderas efter underliggande körtelarkitektur.

Enstaka körtlar som är till synes dåligt utvecklade/inkompleta eller fuserade är otillräckligt för grad 4.

Vidare föreslogs en gruppering av GS enligt en 5-gradig skala, **ISUP-grad 1-5.**

Därefter har det framkommit ytterligare evidens som ger stöd för att **kribbrifformt mönster av grad 4 har särskilt dålig prognos.**

Rapportering av intraduktal cancer (IDC)

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

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

IDC utan förekomst av invasiv cancer ska ej graderas. **IDC vid samtidig invasiv cancer ska räknas med i tumörlängd och i GS (enligt ISUP 2019).** Kribriform IDC graderas som Gleasongrad 4 medan solid IDC eller IDC med comedonekros graderas som Gleasongrad 5.

Radikal prostatektomi

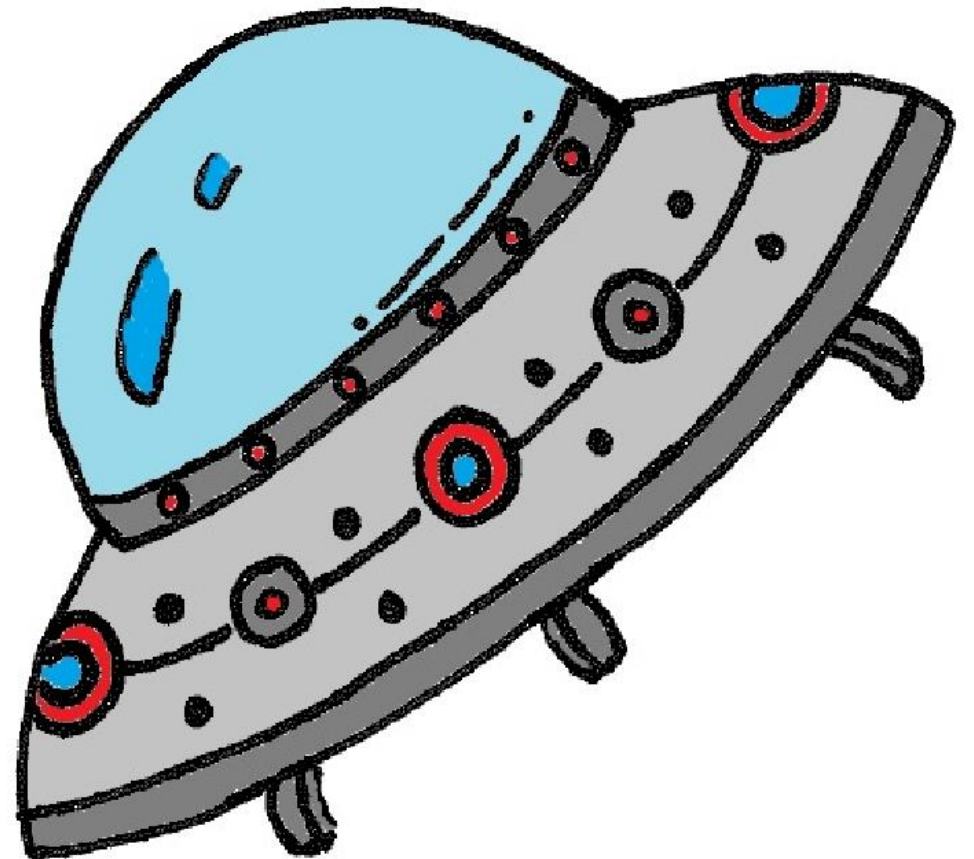
Vid RP med **upp till två Gleasonmönster** i huvudtumören bildas GS av den **primära** (dominerande) graden + den **sekundära** (näst mest utbredda) graden. **Femprocentsregeln gäller, dvs tumörområden med högre grad och som utgör <5 % ingår inte i GS utan benämns som tertiär grad.** Tumörområden av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

Vid RP med **tre Gleasonmönster**, enligt WHO 2016/2022 och även ISUP 2019 **ska ett tredje mönster av högre grad som utgör >5% ingå i GS som sekundär grad.** Utgör det tredje mönstret av högre grad <5% anges det i stället som **tertiär grad.** En RP med ett tredje mönster av lägre grad än den primära och sekundära får ingen tertiär grad.

Det bör framgå av utlåtandet att det finns tre olika Gleasonmönster.

Sedan år 2020 i nationella vårdprogrammet
för prostatacancer

MRT first



MRT prostata

PI-RADS
och
STADIEINDELNING



PI-RADS

Riskbedömning med MRT om cancer föreligger

Skala 1-5:

1 = Mycket osannolikhet att signifikant cancer föreligger

2 = Osannolikhet att signifikant cancer föreligger

3 = Osäkert om signifikant cancer föreligger

4 = Sannolikt att signifikant cancer föreligger

5 = Mycket sannolikt att signifikant cancer föreligger

De lesioner som biopseras

GRADERING VID LOKAL STADIEINDELNING

Extraprostatisk extension (EPE)

Seminalvesikel-invasion (SVI)

Nedre sfinkter (NS)

Blåshals (BH)

LIKERT: skala 1-5 för riskbedömning

1 = mycket stor sannolikhet negativt

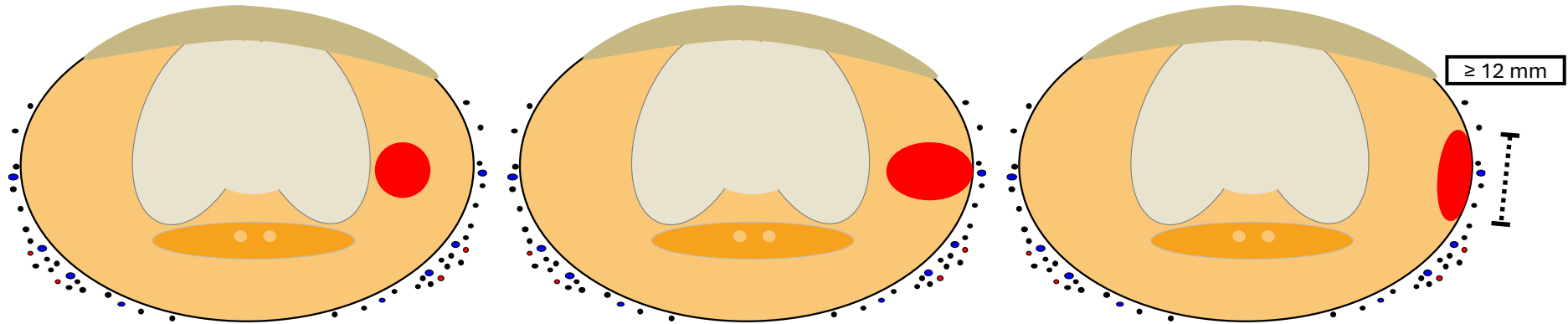
2 = stor sannolikhet negativt

3 = osäkert

4 = stor sannolikhet positivt

5 = mycket stor sannolikhet positivt

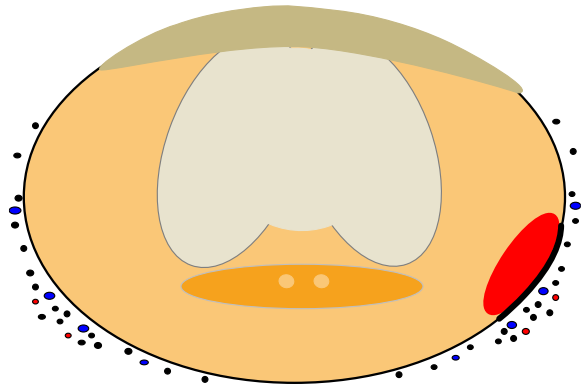
EXTRAPROSTATISK EXTENSION (EPE)



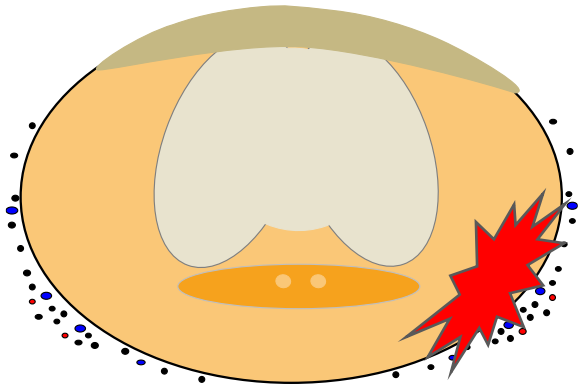
EPE 1

EPE 2

EPE 3

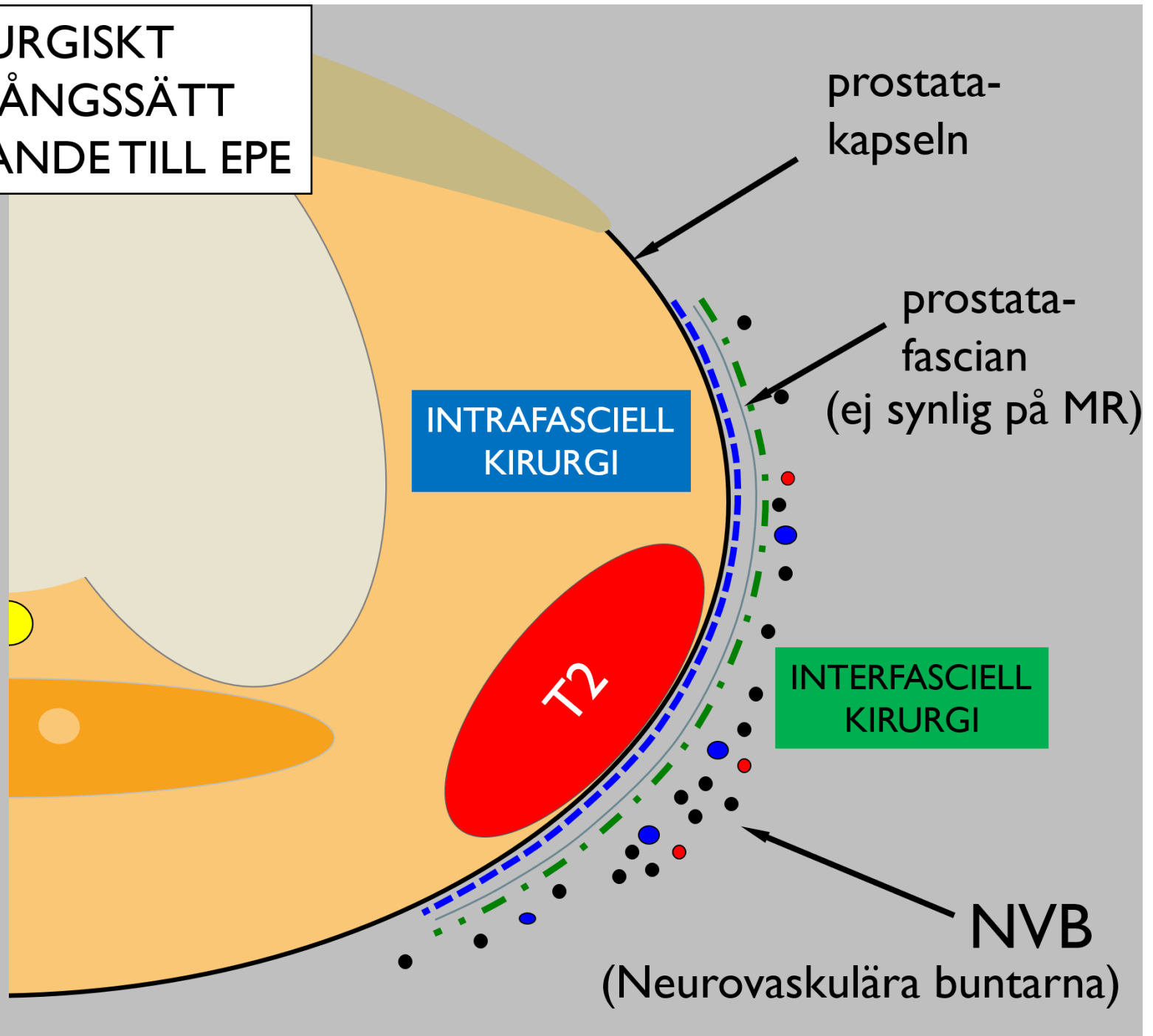


EPE 4



EPE 5

VAL AV KIRURGISKT
TILLVÄGAGÅNGSSÄTT
I FÖRHÅLLANDE TILL EPE



prostata-
kapseln

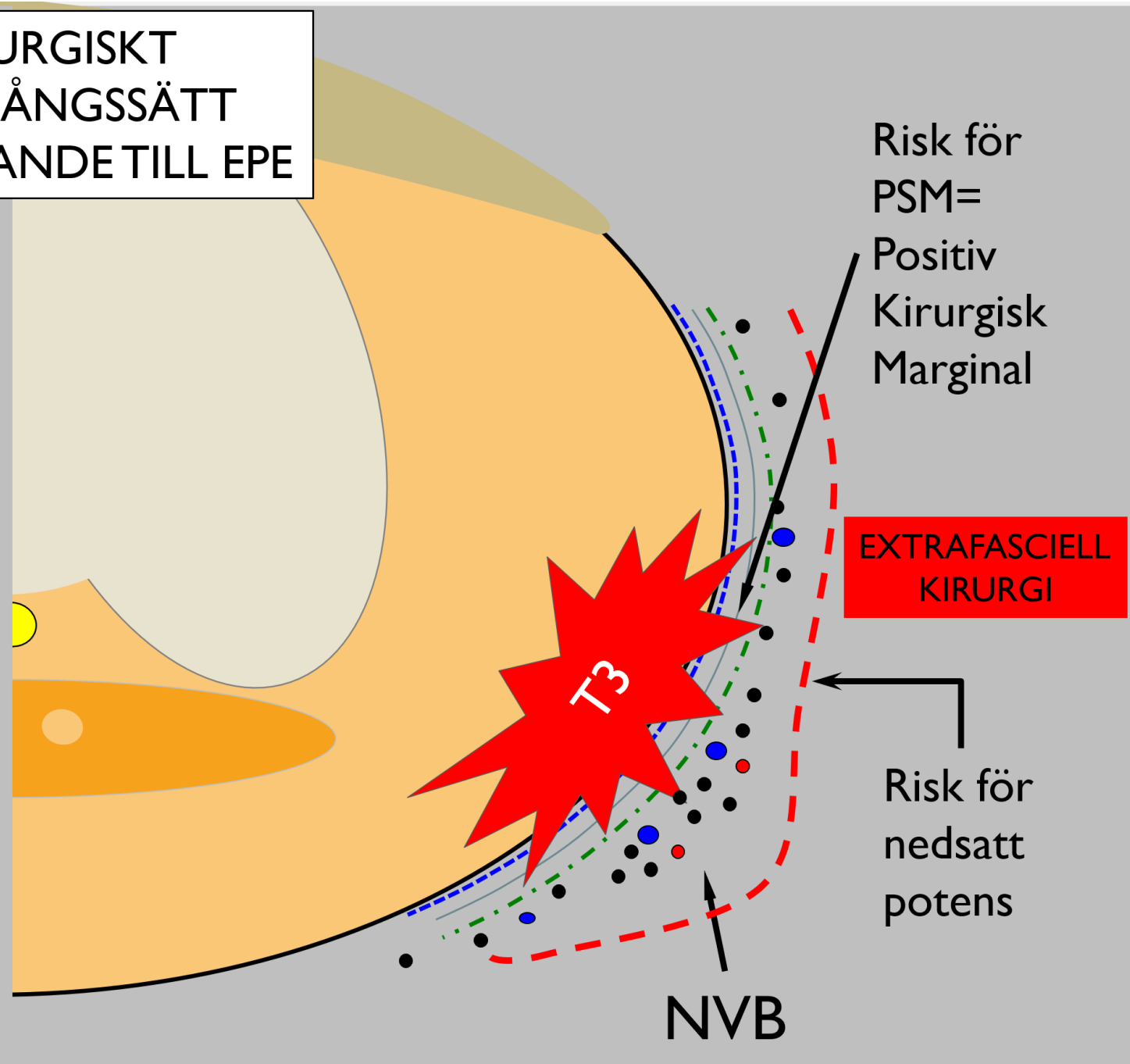
prostata-
fascian
(ej synlig på MR)

INTRAFASCIELL
KIRURGI

INTERFASCIELL
KIRURGI

NVB
(Neurovaskulära buntarna)

VAL AV KIRURGISKT
TILLVÄGAGÅNGSSÄTT
I FÖRHÅLLANDE TILL EPE



Risk för
PSM=
Positiv
Kirurgisk
Marginal

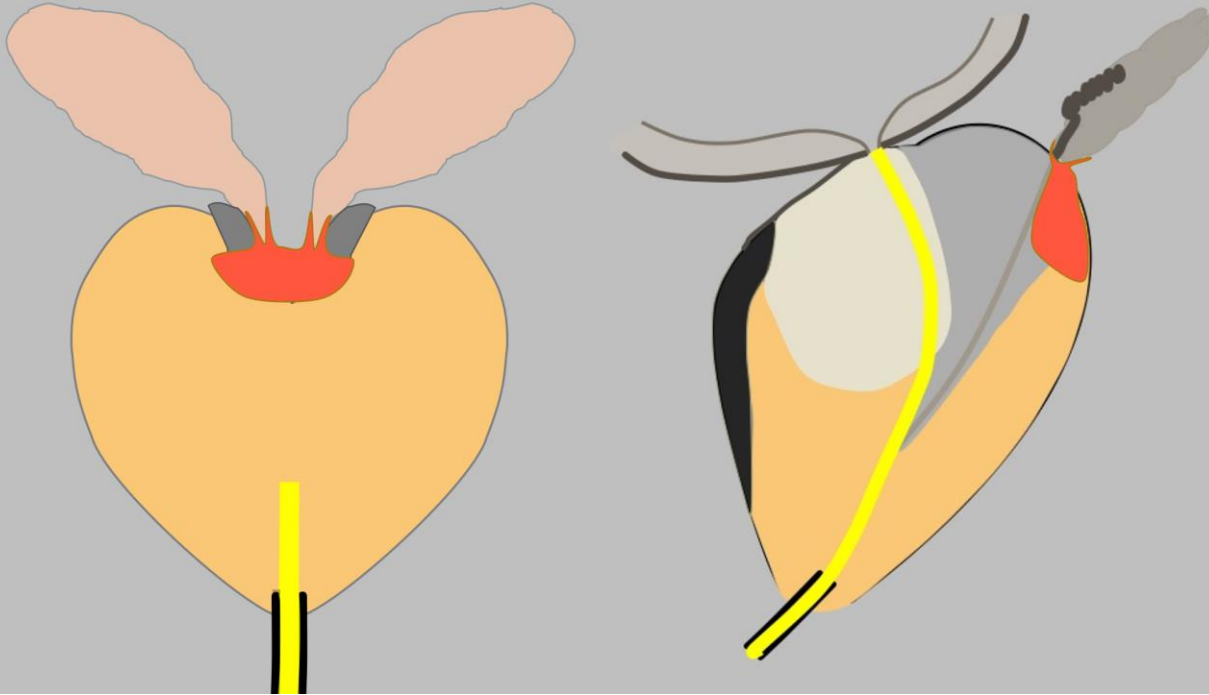
EXTRAFASCIELL
KIRURGI

Risk för
nedsatt
potens

NVB

SEMINAL VESIKELINVASION (SVI)

SVI 4

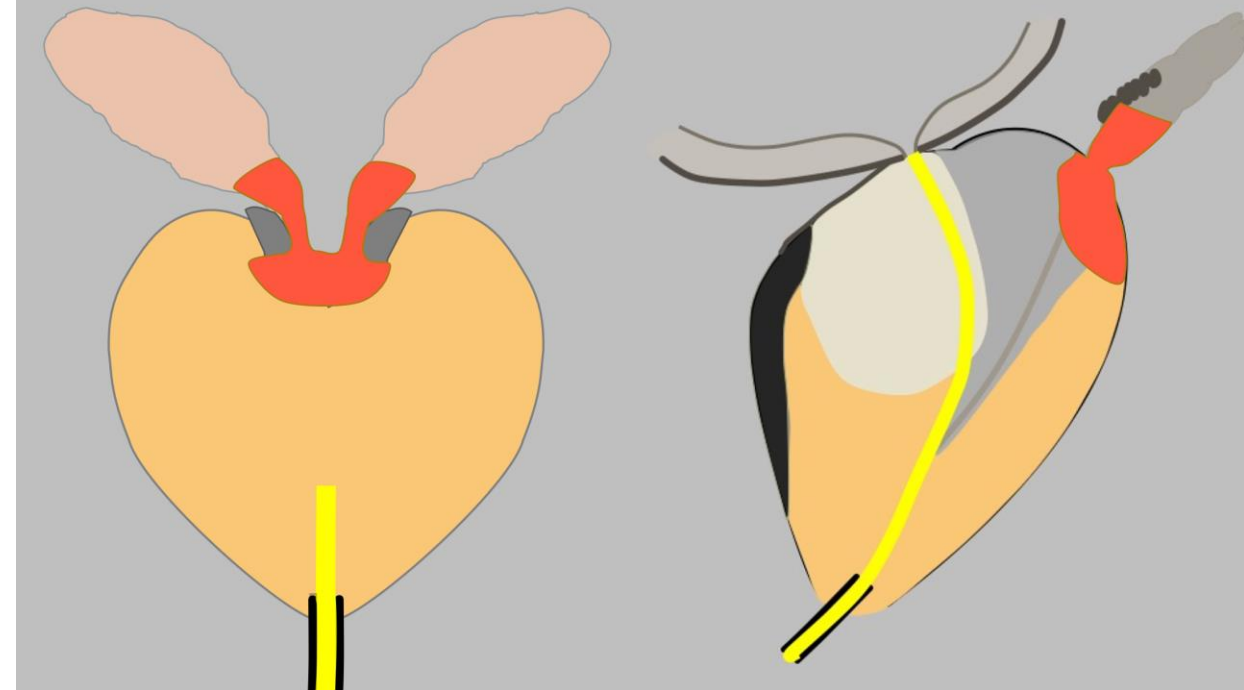


SVI 4 = Tumören växer i basen nära vesikeln och där finns förtjockning kring vesikelbasen med korresponderande diffusionsinskränkning.

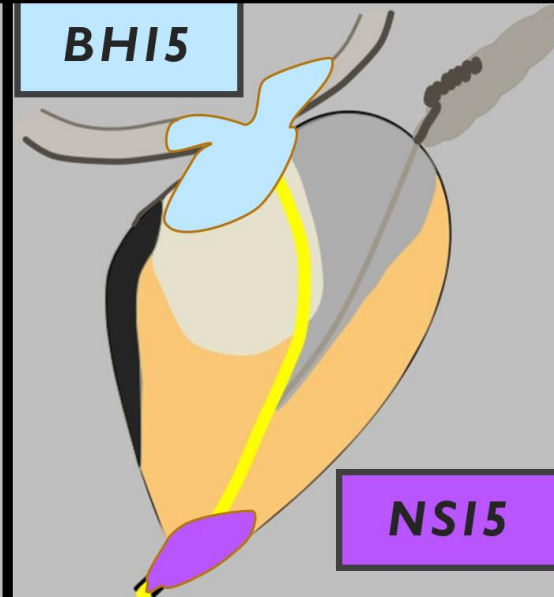
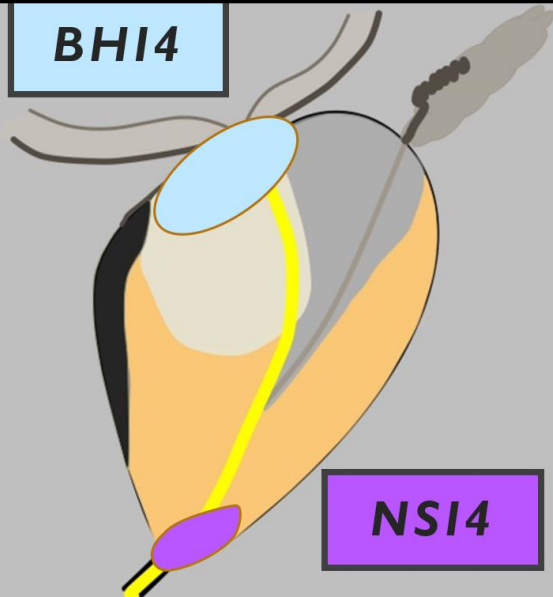
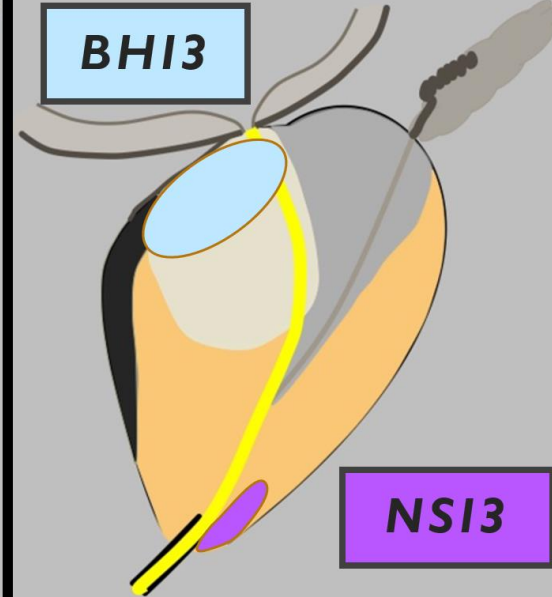
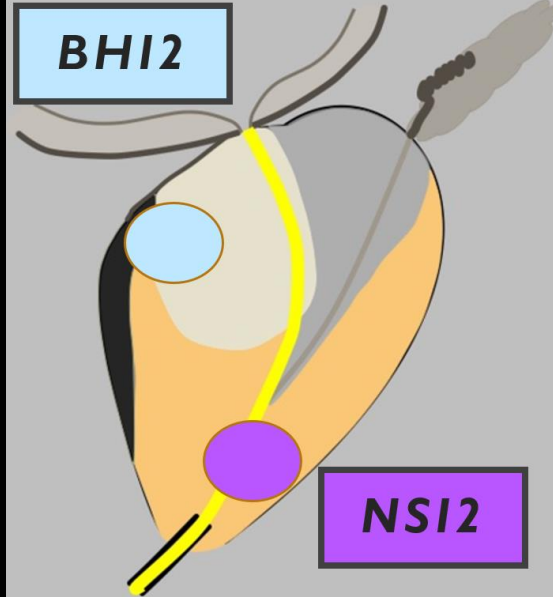
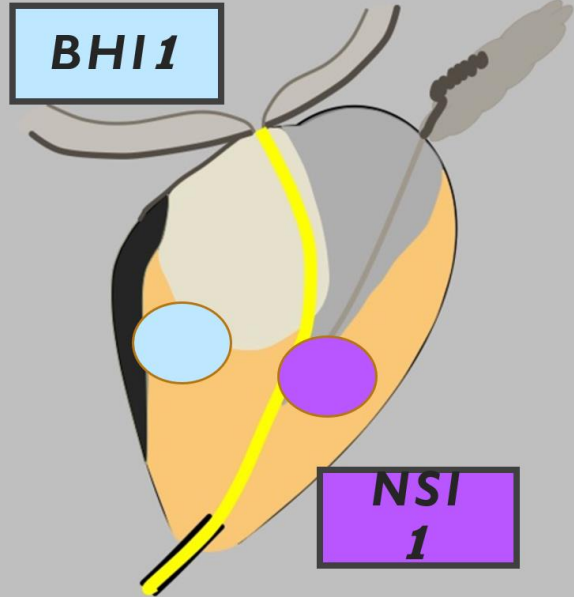
SVI 5 = Tumören växer i basen med tydlig överväxt i vesikeln.

SEMINAL VESIKELINVASION (SVI)

SVI 5



BLÅSHALS (BHI) OCH NEDRE SFINKTER (NSI) INVASION



BHI 4 = Tumören når upp i blåshalsen med tumörsignal i blåshalsväggen.

NSI 4 = Tumören växer strax nedom apex med vävnad semicircumferent kring uretra och nedre sfinktern med lätt diffusionsinskränkning.

Sammanfattningsvis

Stadieindelning med MRT kan ge:

- Viktig information inför behandlingsval
- Viktig information vid val av operationsmetod

För 50 år sedan var den typiska prostatacancer patienten en **man i början av 70 års ålder som diagnosticerades med metastaser.**

Tumörerna var oftast stora och histologiskt lågt differentierade.

Då patienterna först diagnosticerades vid så avancerad sjukdom innebar det att de **dog inom 1-2 år.**

Men saker och ting har hänt under åren!!

Det har Sebastian Fors redan berättat ALLT om!!

Varför får man prostatacancer?

Risikfaktorer:

- **Hög ålder**
- **Ärftlighet**
- **Etnicitet**
- **Övervikt**
- **Fysisk inaktivitet**
- Rökning
- Kost och andra livsstilsfaktorer
- Kronisk inflammation: Infektion? Urin? Corpora amylacea? Fetma?
- Brist på solljus (D-vitamin)?

Gener med hög penetrans för prostatacancer

BRCA-2

- Oftast känd i familjer med bröst- och ovarialcancer.
- Kraftigt ökad risk för lågt diff PrCa med tidig debut.
- Ofta avancerad cancer med lågt PSA.
- Sämre prognos, sämre behandlingssvar.
- **PARP-hämmare** kan sedan våren 2022 användas som **behandling vid metastaserad kastrationsresistent sjukdom.**

HOXB13

- Gen involverad i embryonal prostatautveckling.
- Mutation G84E hos 4-5 % av svenska män med PrCa.
- 3 gånger högre risk för PrCa.
- Samma kliniska förlopp som annan PrCa.

Gener med hög penetrans för prostatacancer

MSH2

- Lynchs syndrom, ärftlig benägenhet för bl.a. tjocktarmscancer.
- Påtagligt ökad risk för kliniskt betydelsefull prostatacancer: upp till 23 % livstidsrisk enligt NCCN.

TP53

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

Riskmodulerande polymorfier

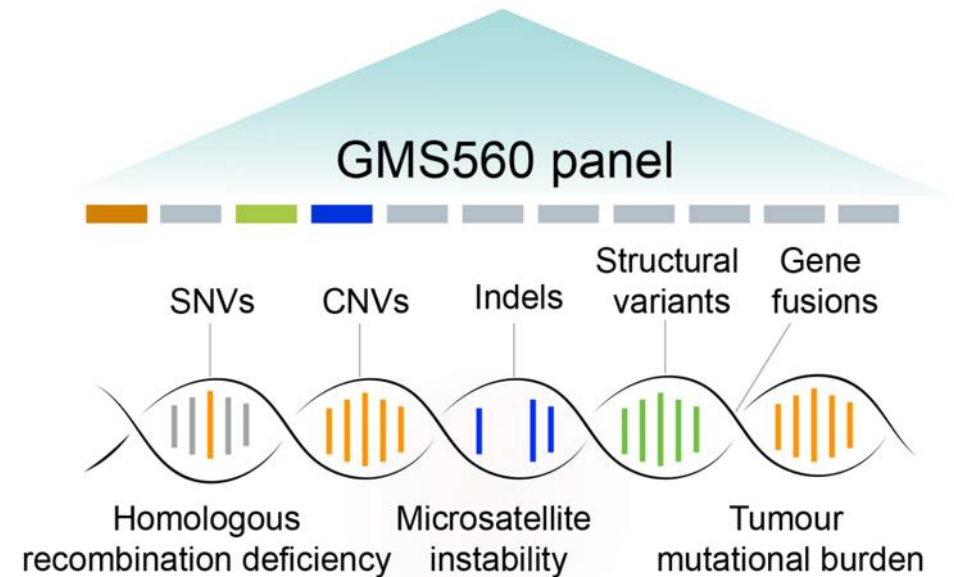
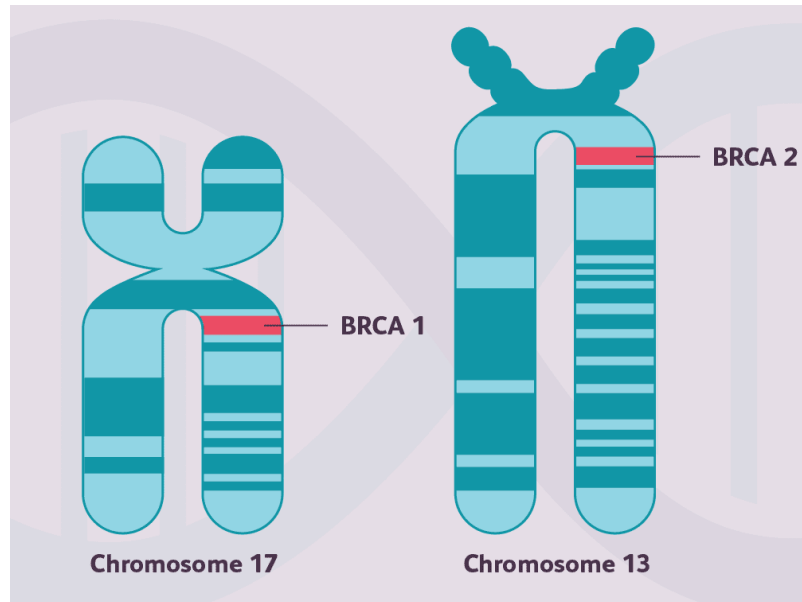
- Single nucleotide polymorphisms
 - SNPs, "Snippar"
 - Definition: Populationsfrekvens $> 1\%$ ($< 1\%$ = mutation).
- Varje enskild SNP obetydlig effekt.
- Summaeffekten av många SNP har klinisk betydelse.
- 232 SNP ingår i Stockholm3-testet (testet kombinerar olika typer av biomarkörer, genetiska markörer och klinisk information för att bedöma risken för allvarlig prostatacancer).

Behandlingsprediktiv genetisk testning (PARP-I)

Blodprov eller tumörvävnad eller blod + tumör?

- Blodprov: Enbart konstitutionella ("germline") mutationer
- Diagnostisk biopsi: Kanske inte representativ för metastaser
- Prostatektomipreparat: Kanske inte representativ för metastaser
- Biopsi från metastas: Kan vara tekniskt svårt, särskilt från skelett

Tumörbiopsi: Riktad mutationsanalys eller bred genpanel?



I nuläget är det på gång att börja använda GMS560 panelen för BRCA2 mutationer. Men även PTEN, PI3K/AKT, TP53, Rb osv är av intresse MEN kliniken är inte riktigt där ännu.

NVP 2025, Kapitel 6: Ärftlig riskgrupp

Rekommendationer om vilka män med prostatacancer som bör erbjudas cancergenetisk utredning

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

RISKGRUPPERING PROSTATACANCER

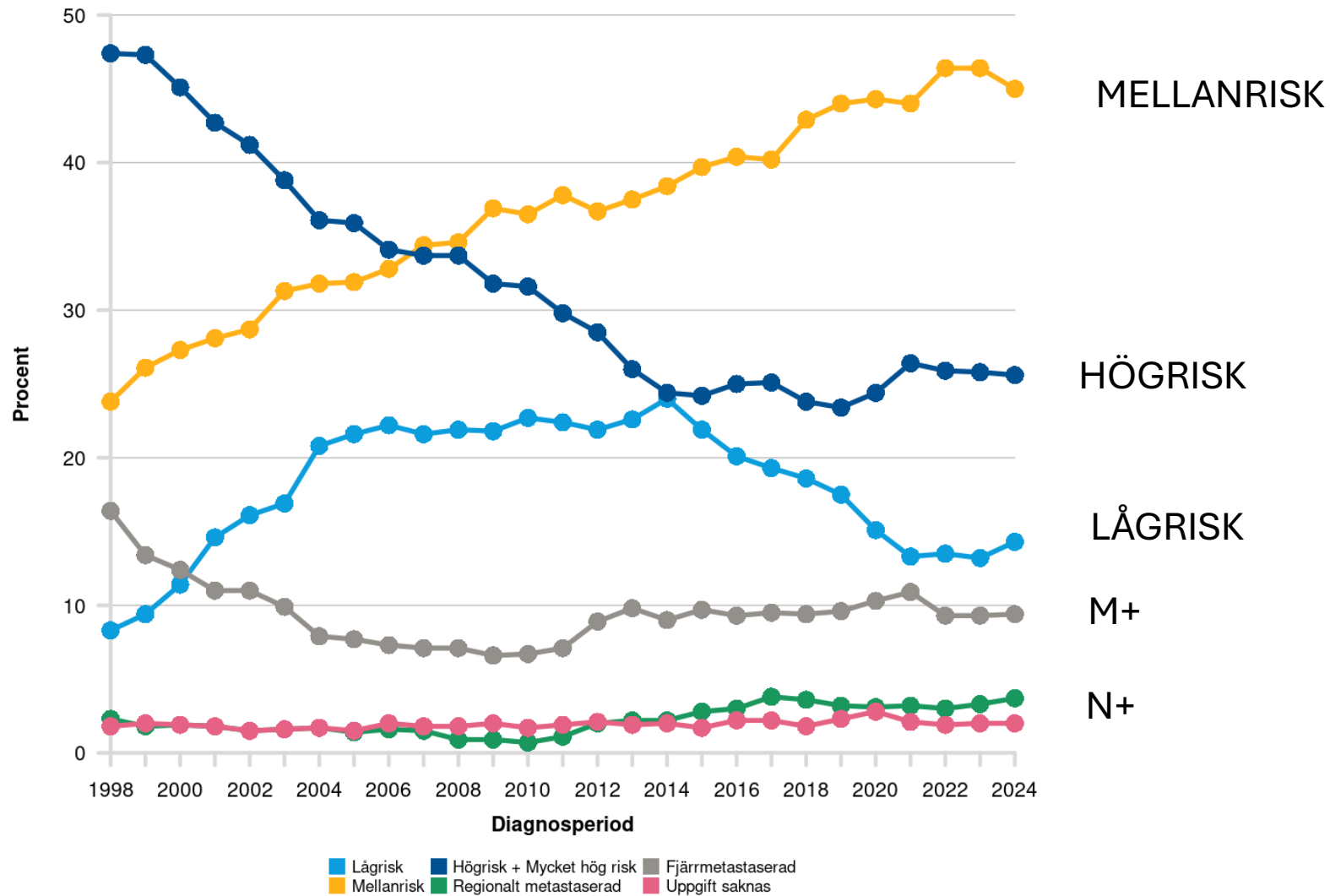
Kliniskt T-stadium, Gleasonsumma, utbredning av cancer, PSA, misstanke om EPE/SVI på MRT

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

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

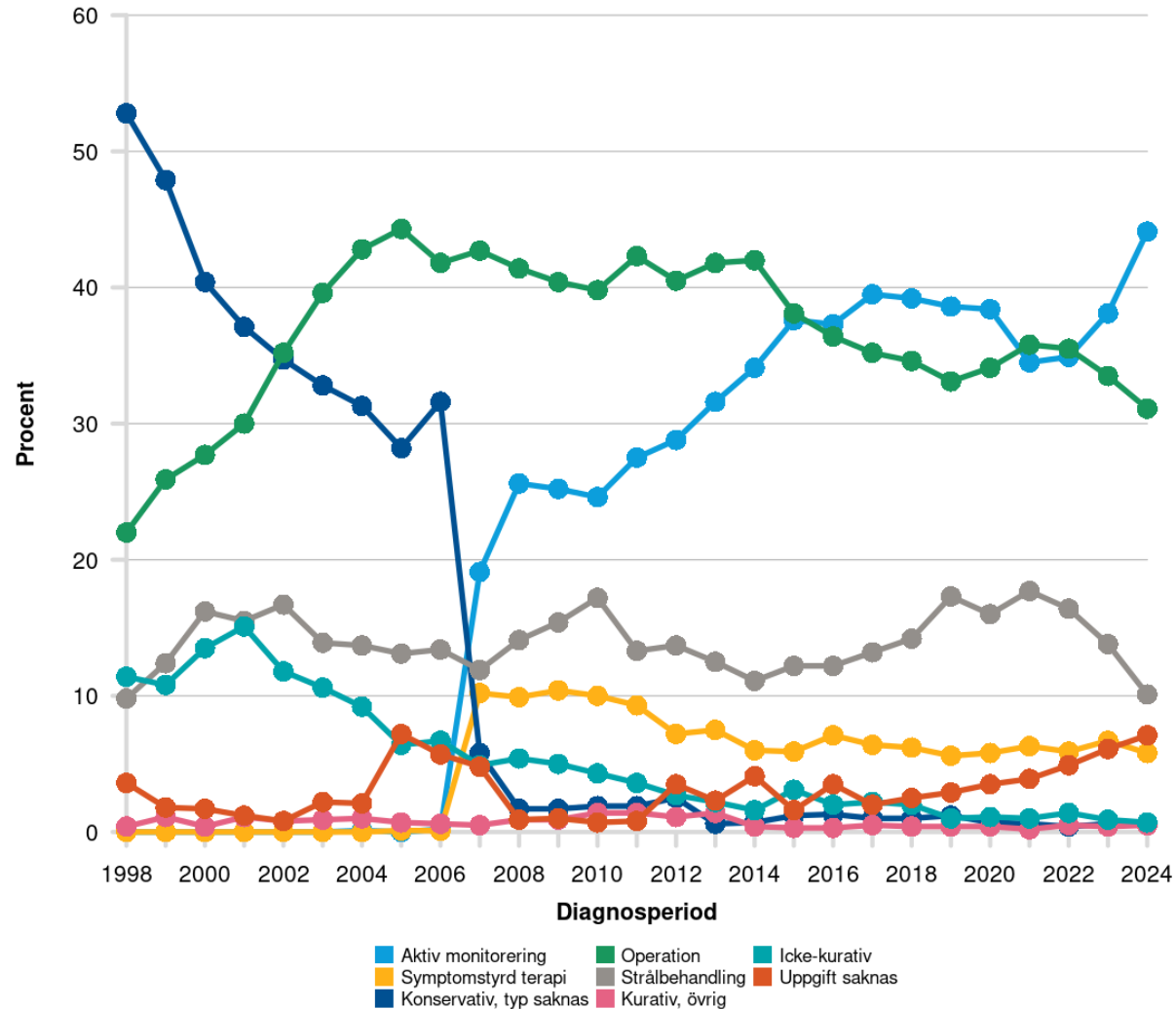
RISKGRUPP VID DIAGNOS

RIKET



Trender i primärbehandlingsval: GYNNSAM Mellanrisk

RIKET



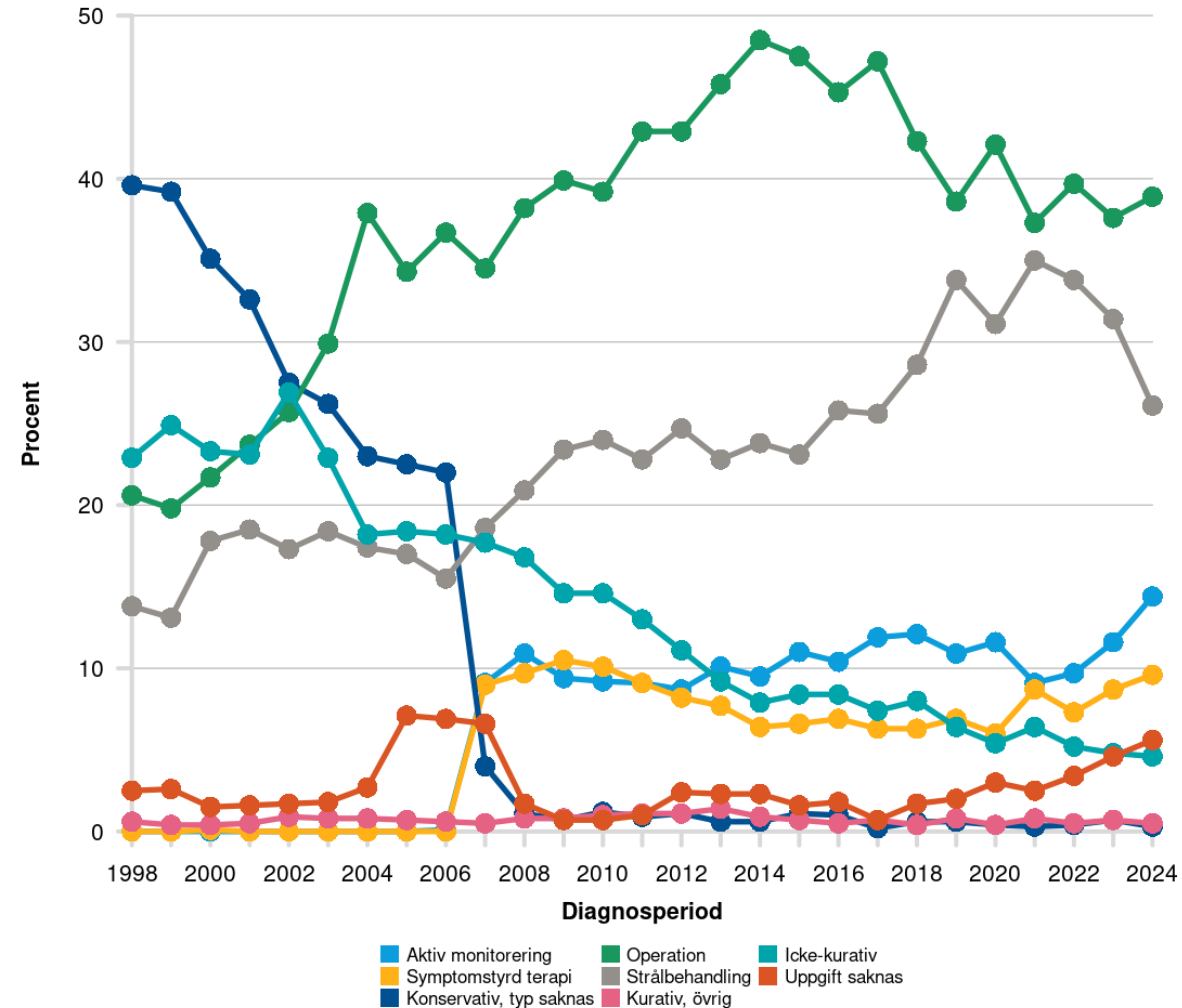
AKTIV MONITORERING

KIRURGI

STRÅLBEH

Trender i primärbehandlingsval: OGYNNNSAM Mellanrisk

RIKET



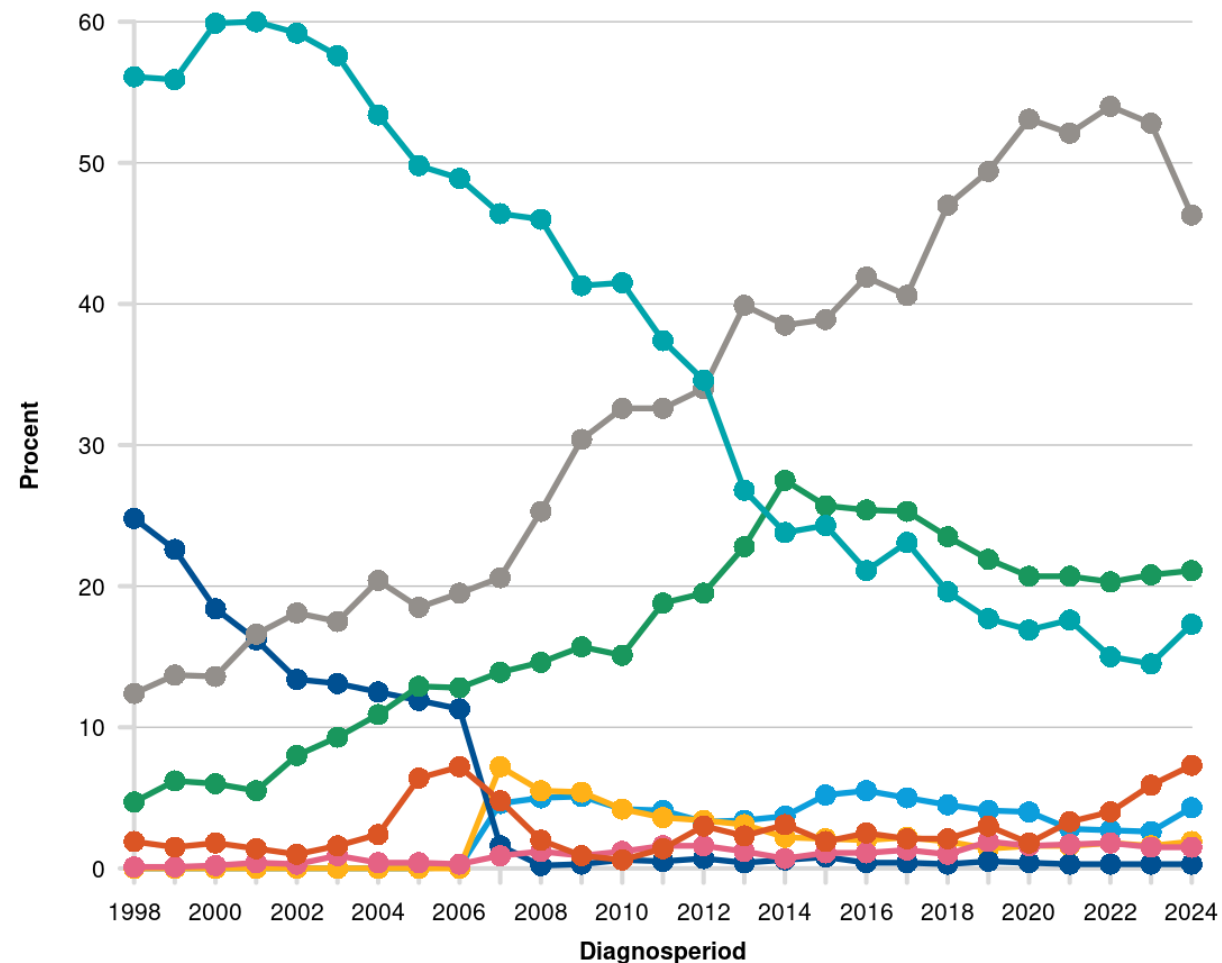
KIRURGI

STRÅLBEH

AKTIV MONITORERING

Trender i primärbehandlingsval: Högrisk

RIKET



STRÅLBEH

KIRURGI

ICKE KURATIV

Aktiv monitorering Operation Ikke-kurativ
Symptomstyrd terapi Strålbehandling Uppgift saknas
Konservativ, typ saknas Kurativ, övrig

Det har visat sig att kribiformt mönster av grad 4 har särskilt dålig prognos.

Men vad krävs för att något ska få kallas kribiformt grad 4 mönster?

Definition of cribriform pattern:

A confluent sheet of contiguous malignant epithelial cells with multiple glandular lumina easily visible (A) at low power (objective magnification 10X). There should be no intervening stroma (B) or mucin (C) separating individual or fused glandular structures.

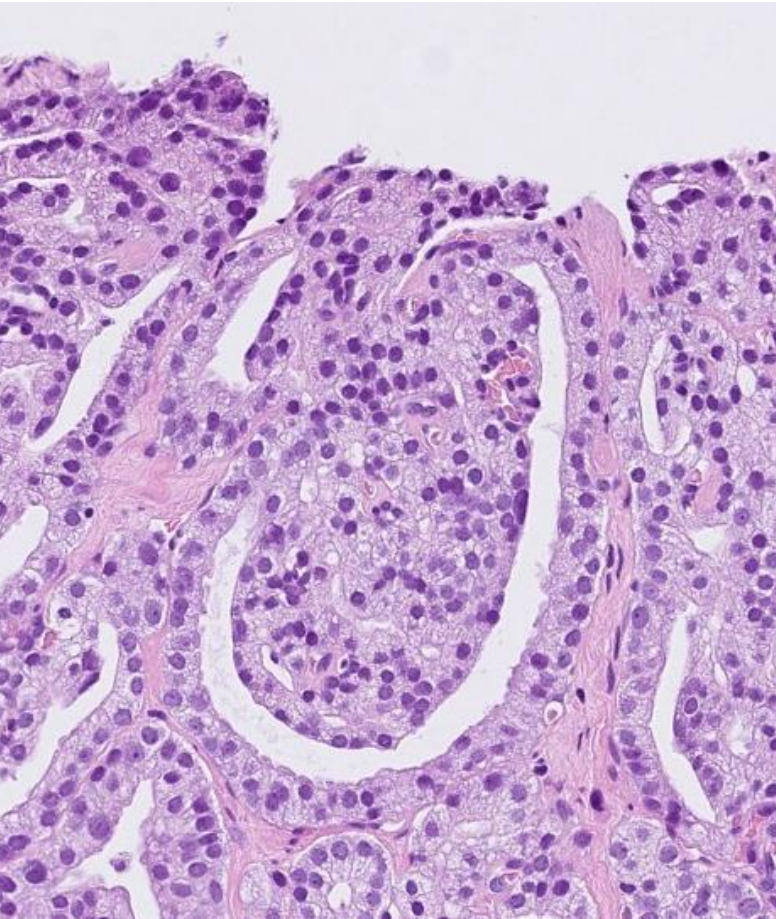
Kribriformt grad 4 mönster?

6 patologer har bedömt bilderna individuellt

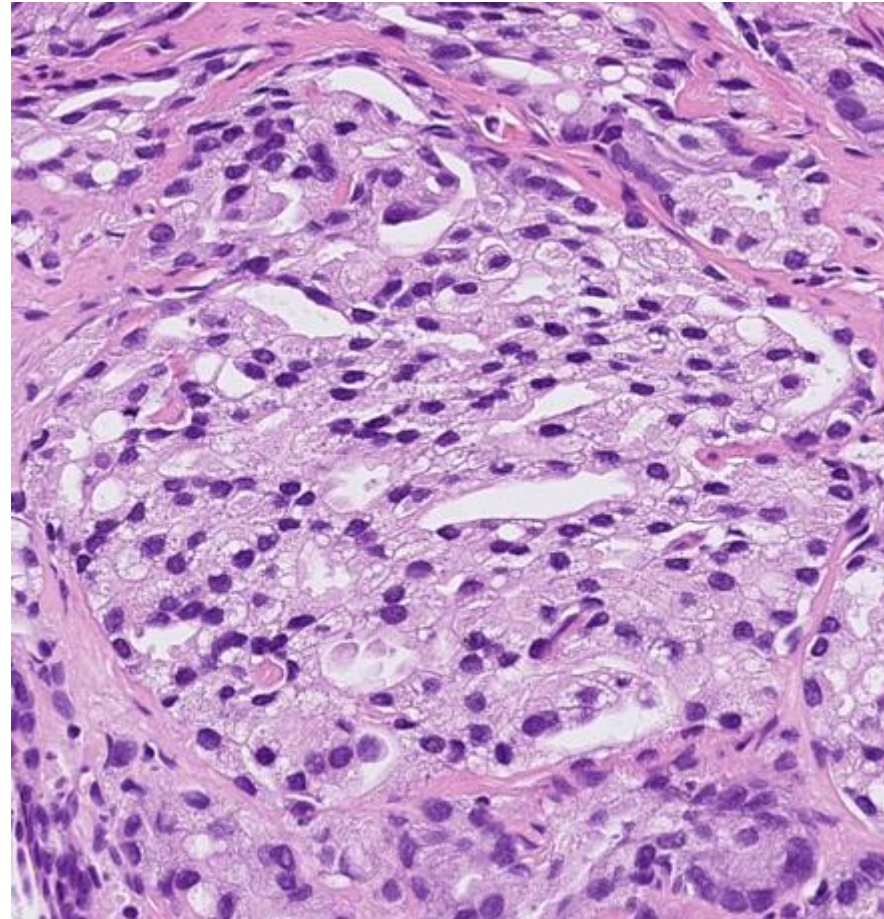
Konsensus = +

Ej konsensus = -

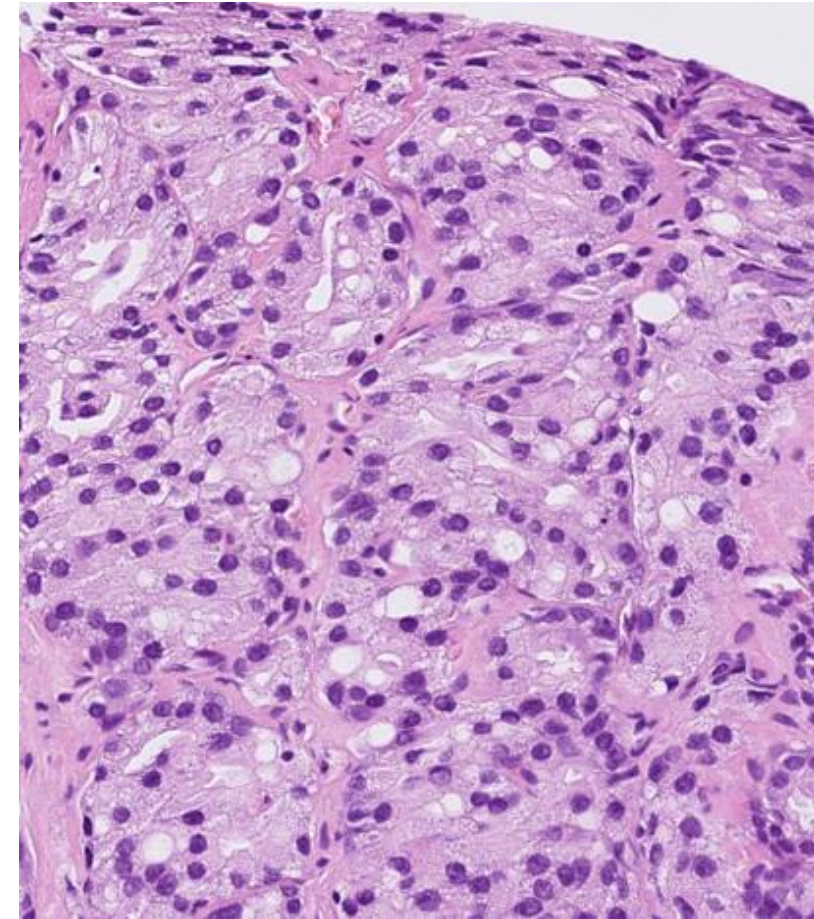
JA / NEJ



NEJ + Glomeruloid



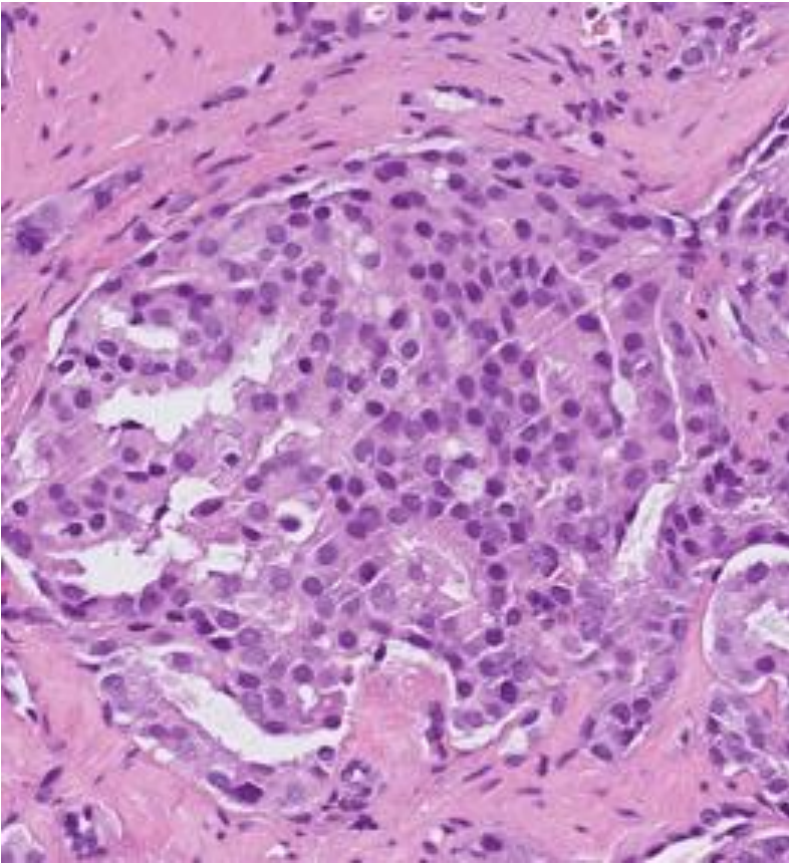
NEJ - Fusionerande



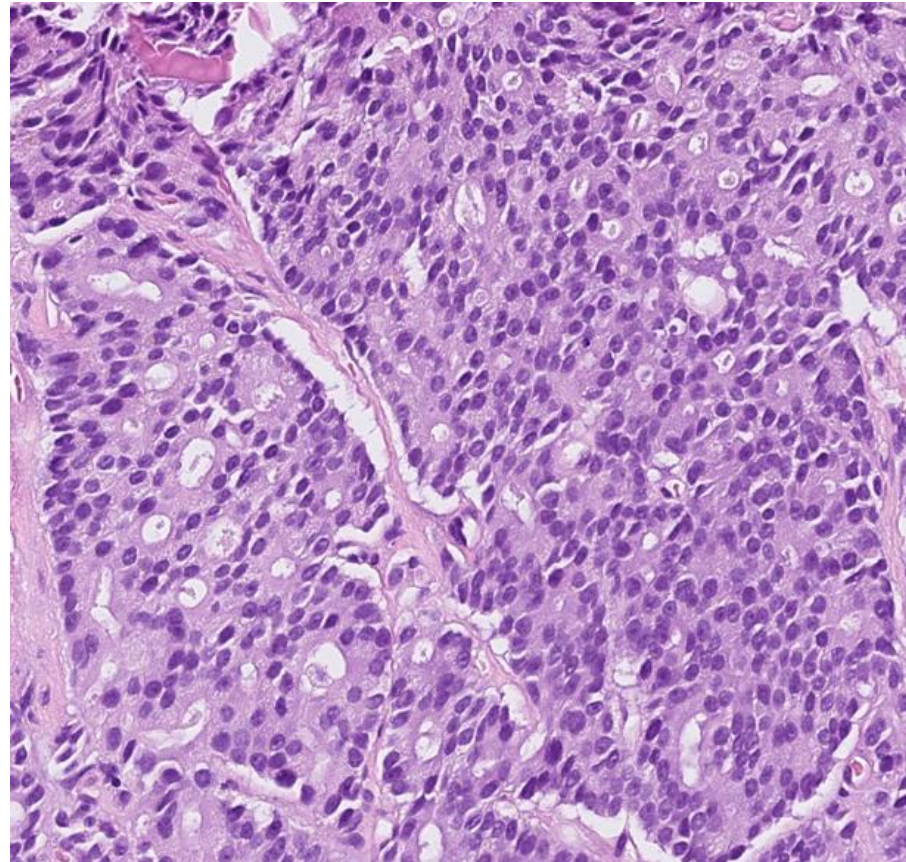
NEJ - Fusionerande

Kribrifornt grad 4 mönster?

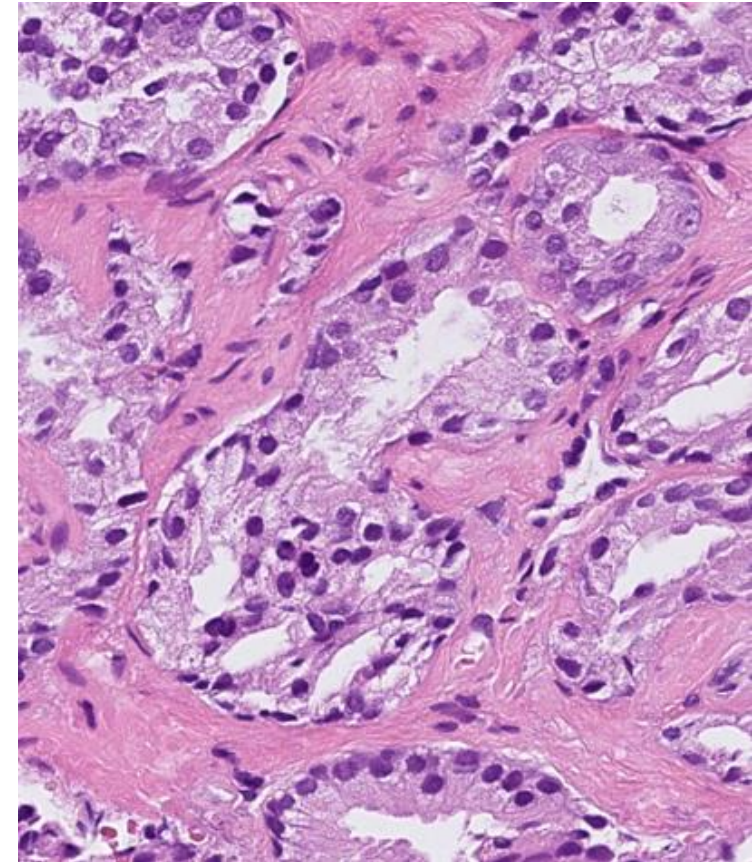
JA / NEJ



NEJ -



JA +

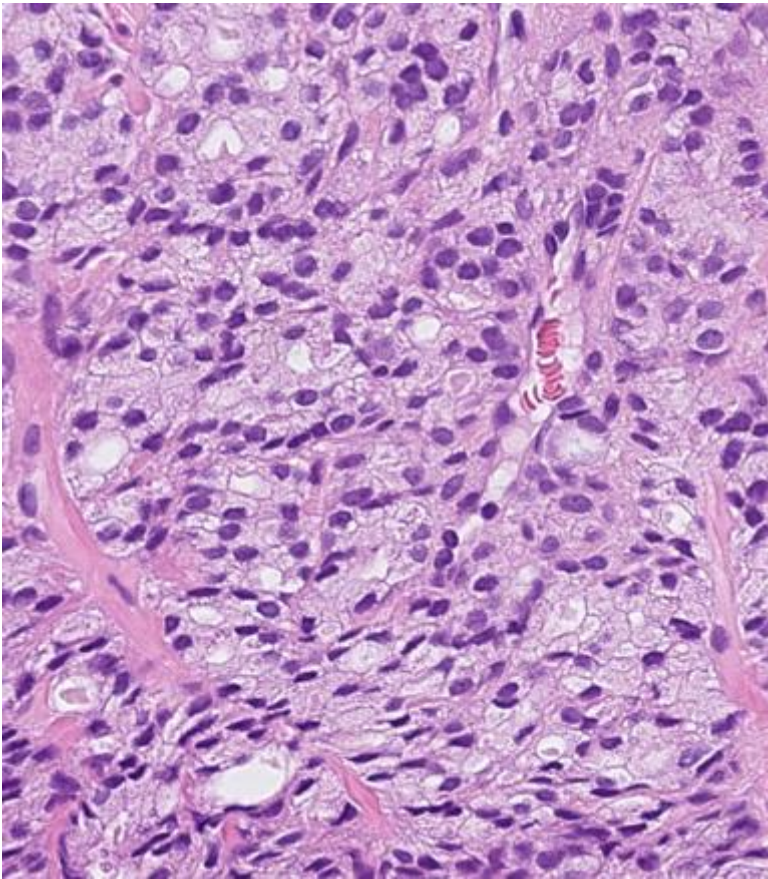


NEJ -

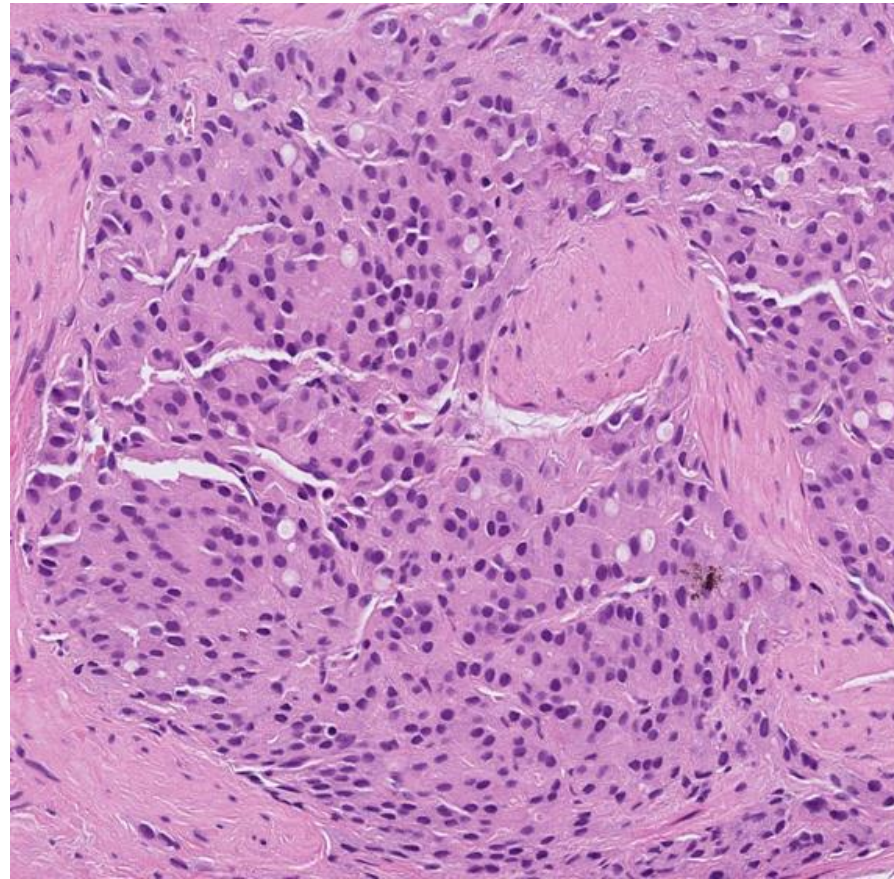
För liten, kan vara fusionerande

Kribriformt grad 4 mönster?

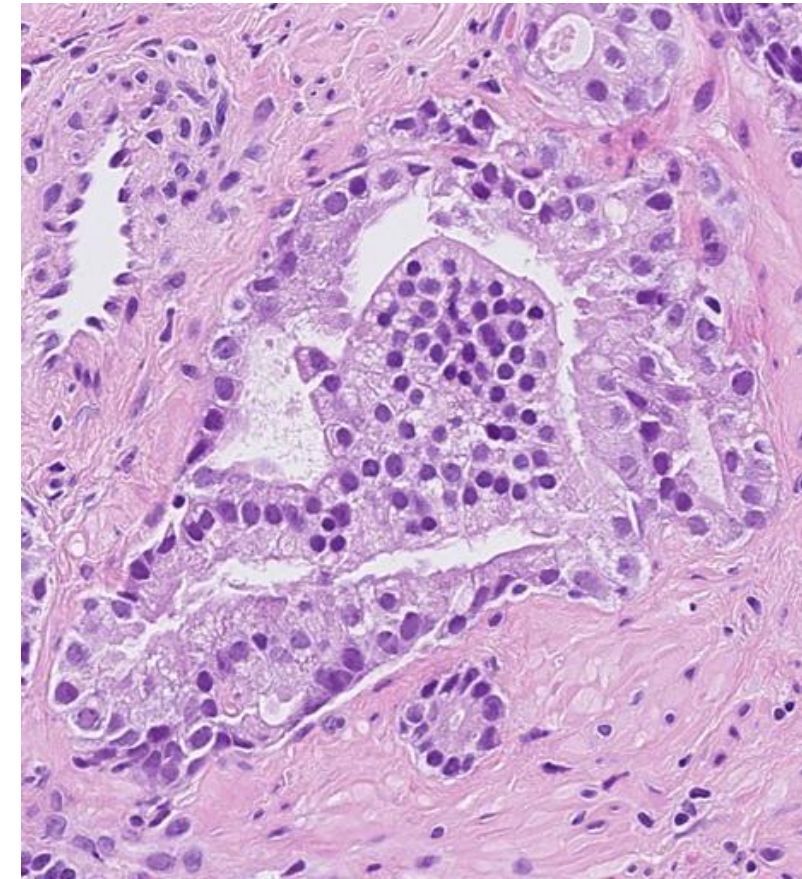
JA / NEJ



NEJ - Fusionerande



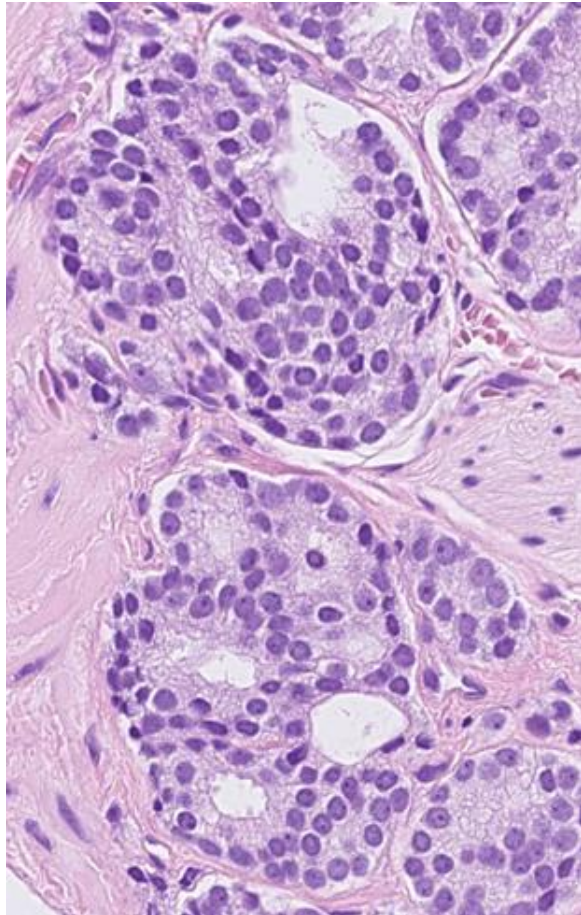
NEJ + Grad 5



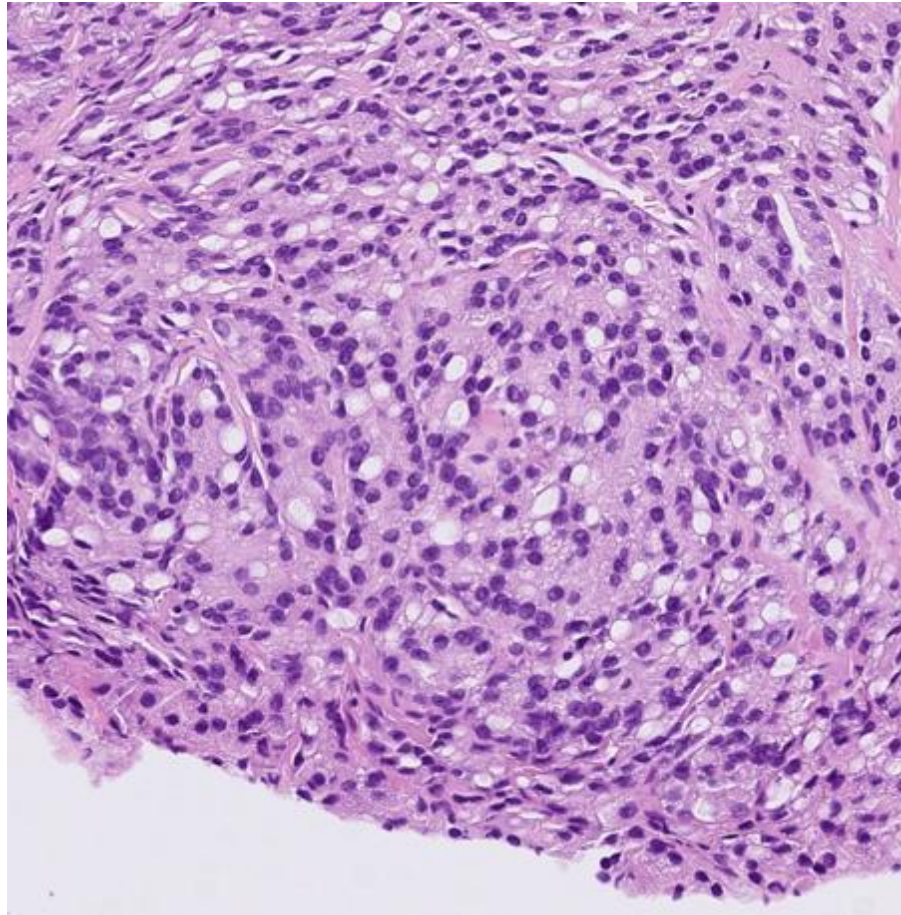
NEJ + Glomeruloid

Kribrifornt grad 4 mönster?

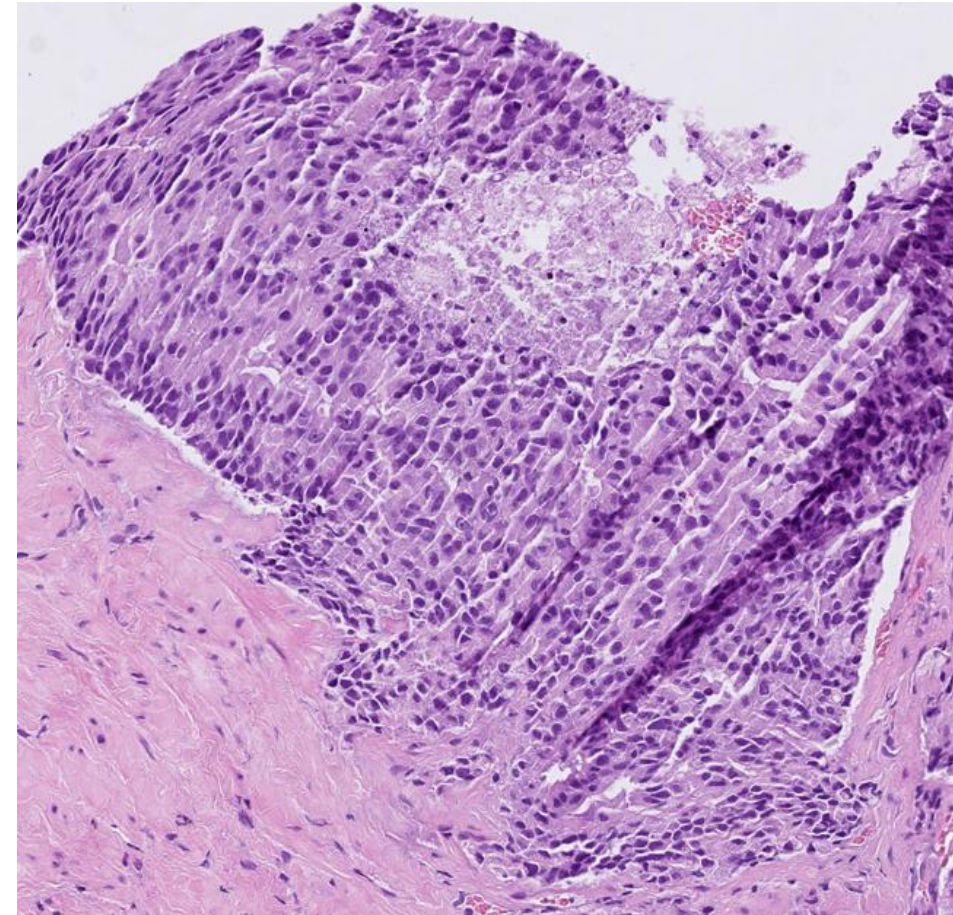
JA / NEJ



NEJ - För små



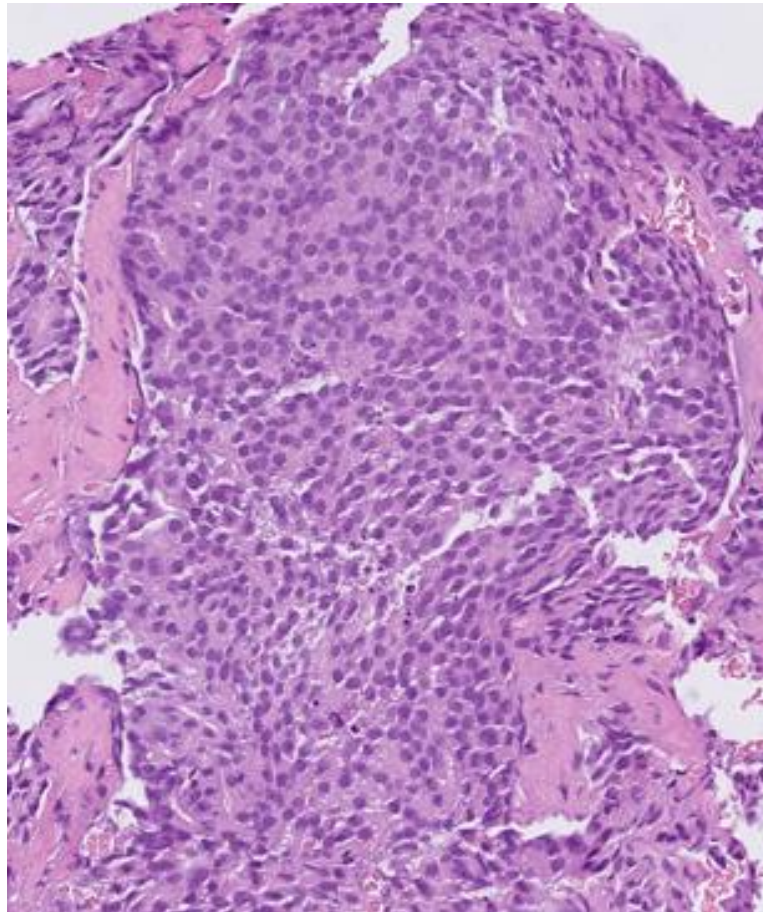
NEJ - Grad 5



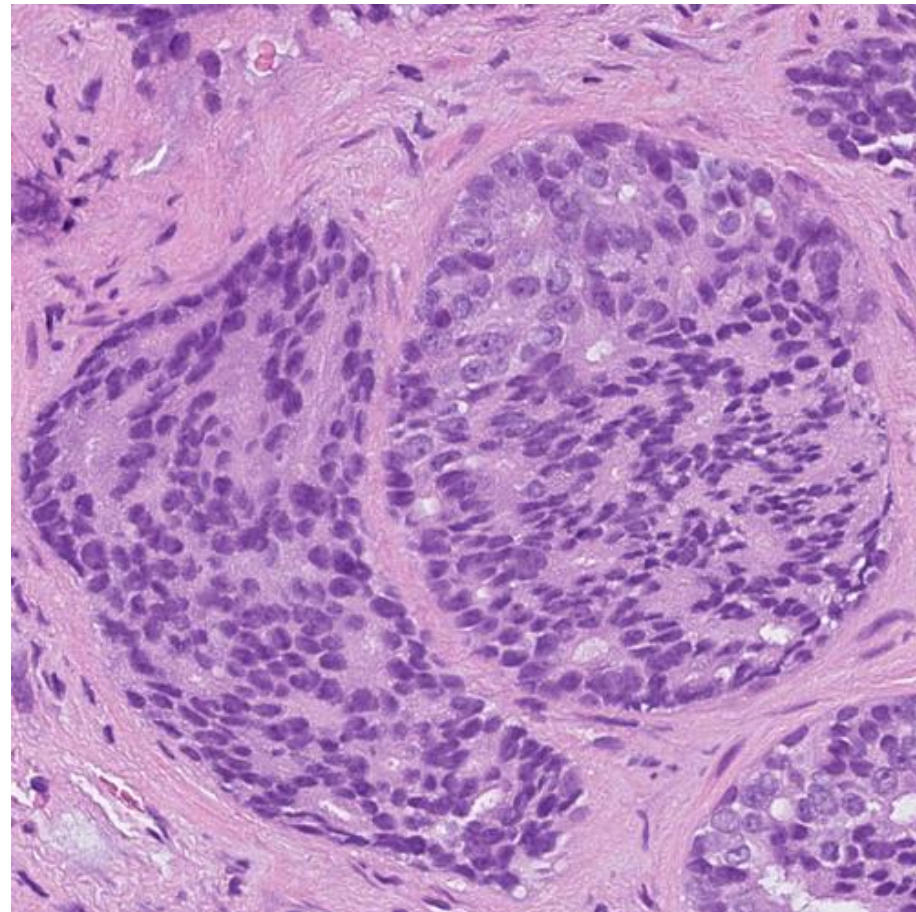
NEJ + Grad 5, comedonekros

Kribrifornt grad 4 mönster?

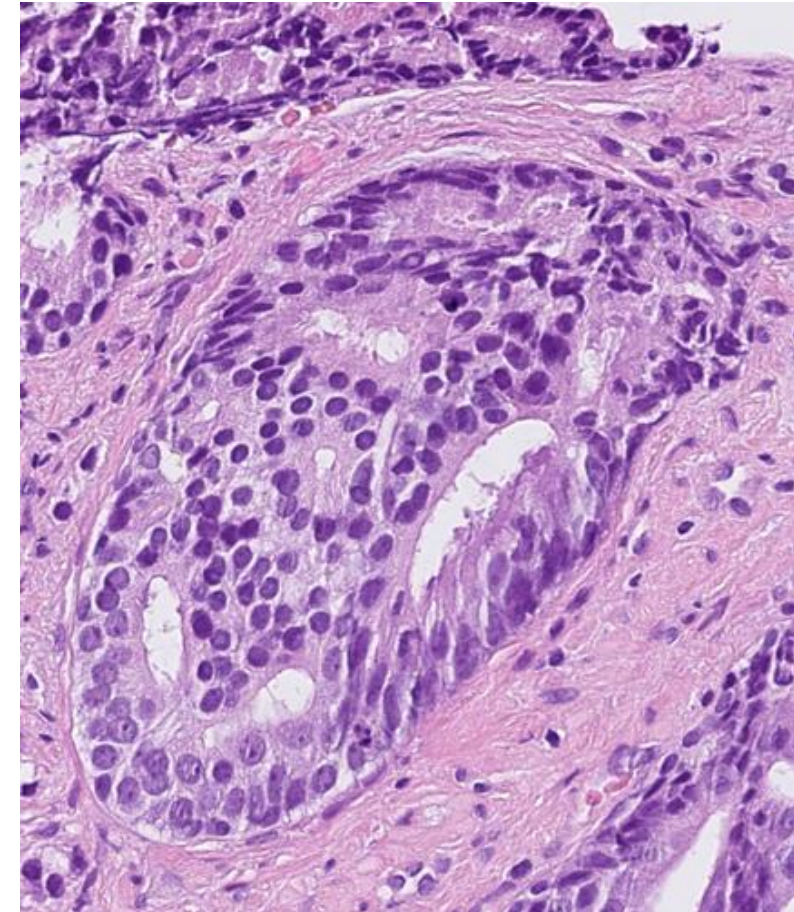
JA / NEJ



NEJ + Grad 5



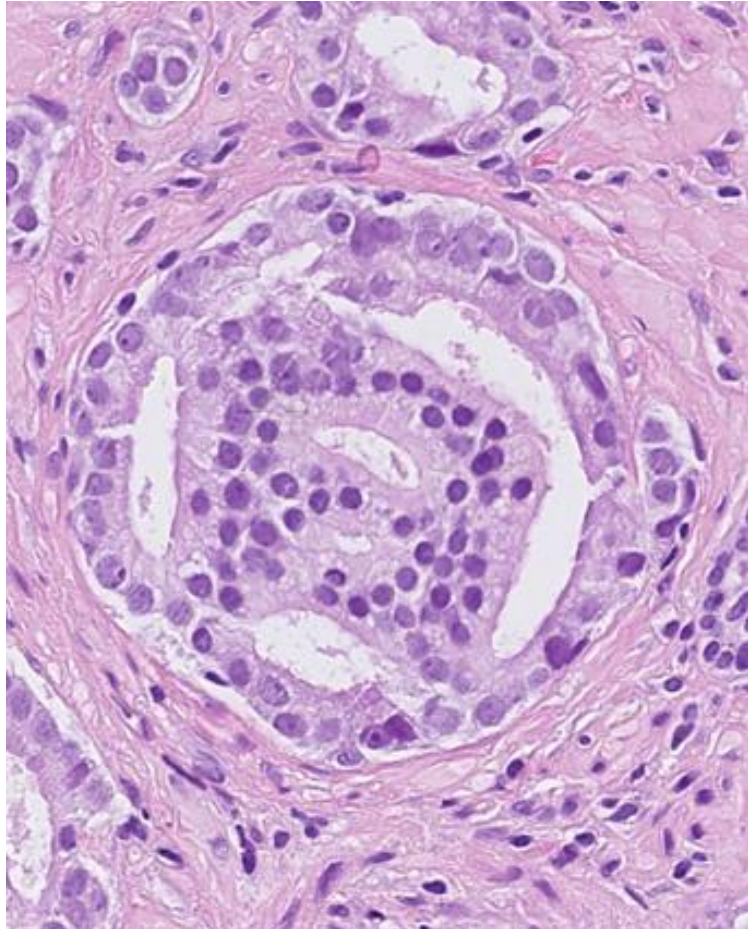
NEJ IDC, IHC ej med



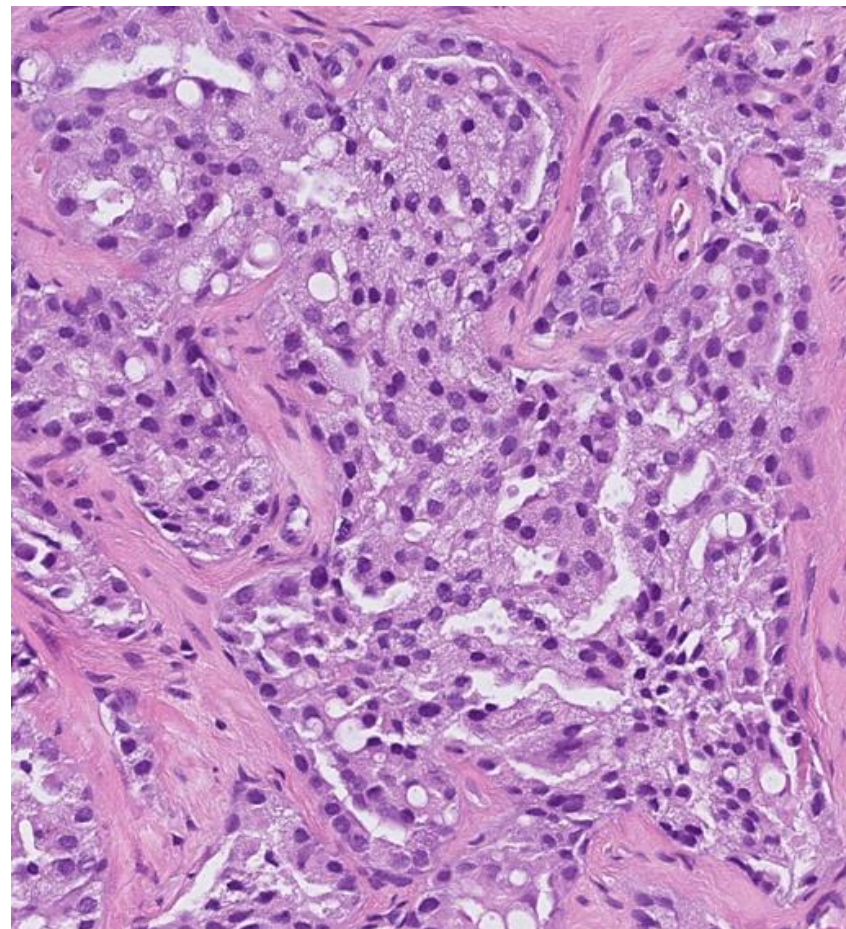
NEJ IDC, IHC ej med

Kribriformt grad 4 mönster?

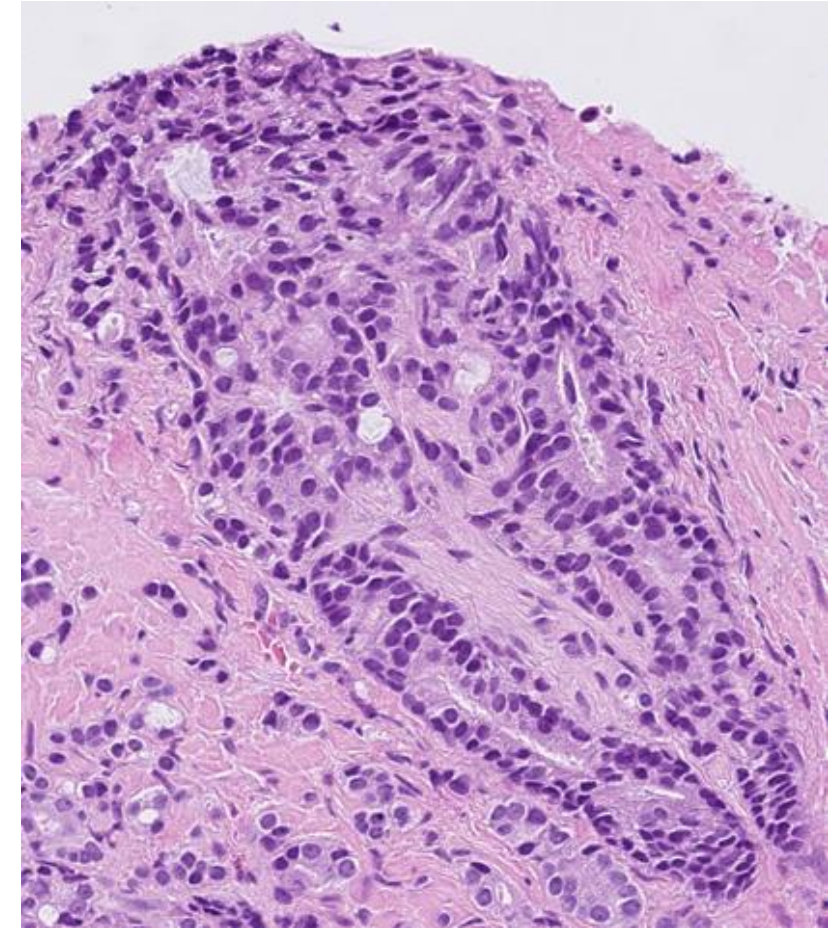
JA / NEJ



NEJ - För liten



NEJ - Fusionerande



NEJ + PNI

**Tack för att ni ville följa med
mig på denna resa!!!**

