
Nya vindar inom behandlingen av prostatacancer

PIRKKO-LIISA KELLOKUMPU-LEHTINEN OCH TIMO JOENSUU

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i vårt land. I och med förbättrad diagnostik och behandling är femårsöverlevnaden utmärkt, 93 procent. Trots det dör fortfarande 900 män varje år i prostatacancer. Särskilt under 2000-talet har alla typer av behandling för prostatacancer utvecklats avsevärt: kirurgi, strålbehandling och läkemedelsbehandling. I denna artikel granskar vi dessa nya behandlingar.

År 2016 konstaterades i Finland 5162 nya fall av prostatacancer, vilket utgör 29 procent av alla cancrar hos män, och nästan 900 män dog i prostatacancer (www.cancerregistry.fi). Prostatacancer förekommer ytterst sällan hos män under 40 år, men efter 55 ökar prevalensen. Största delen av incidensen och dödligheten förekommer hos män över 70. Åldern är den viktigaste enskilda riskfaktorn för prostatacancer och var tionde man insjuknar i prostatacancer. Prognosen har dock blivit bättre, särskilt i och med användningen av prostataspecifikt antigen (PSA).

Androgener inverkar på uppkomsten av prostatacancer, och den mest centrala av dem är dihydrotestosteron vars uppkomst katalyseras av 5-alfa-reduktasenzym. Eunucker och män med en testosteronnivå som redan före puberteten ligger på kastrationsnivå utvecklar inte prostatacancer. Cancerrisken kan också ha samband med genetiska variationer i androgenernas biosyntes och metabolism. Några procent av prostatacancerarna anses ha samband med genetiska faktorer. Prostata-

cancer hos fadern eller en bror fördubblar eller tredubblar risken att insjukna. I en svensk studie var den kumulativa absoluta risken vid 60 års ålder 5 procent, vid 70 års ålder 15 procent och vid 80 års ålder 30 procent när två eller flera fall av prostatacancer fanns i familjen. I en normalbefolkning var andelarna vid samma åldrar 0,45, 3 och 10 procent (1). Genen *AN07* har i våra undersökningar konstaterats ha samband med aggressiv prostatacancer (2).

Kost och motion inverkar på risken för prostatacancer. Stort intag av fett och/eller kött ökar risken, och D-vitamin, lykopen (tomater) samt stor konsumtion av frukt och grönsaker minskar risken. Rökning däremot ökar risken att dö i prostatacancer.

Efter en period av stagnation har 2000-talet fört med sig nya effektiva läkemedel för behandling av prostatacancer, som tillsammans med androgenablation har förbättrat överlevnaden också vid hormon känslig cancer (4). I denna artikel går vi särskilt in på utvecklingen inom strål- och läkemedelsbehandlingen.

SKRIBENTERNA

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, MKD
Professor emerita i strål- och tumörbehandling, Fakulteten för medicin och hälsoteknologi, Tammerfors universitet, Centrum för forskning, utveckling och innovation, Tammerfors universitetssjukhus

Timo Joensuu, MD, docent, överläkare
Specialistläkare i cancersjukdomar och strålbehandling, Docrates Cancercancer, Helsingfors

Var gömmer sig cancern?

Största delen (80–90 procent) av prostatacancerarna får sin början i körtelns yttre del, medan godartad förstoring förekommer i den mellersta delen. Cirka 98 procent av cancerarna utgörs av adenokarcinom med ursprung i körtelepitelet. Prostatacancers biologiska egenskaper och risknivåer anges enligt Gleasons skala (Gleason score, GS), där graderingen är 1–5 (1 = mycket lindriga förändringar och 5 = helt odifferentierat invasivt växande). I ett prov bedöms den vanligaste och näst vanligaste komponenten och den slutliga graderingen 2–10 bildas av summan av dem.

Prostata har en anatomi som gör att cancer ofta är symtomfri, och det första tecknet på eventuell cancer fås vid mätning av PSA. För män under 60 kan PSA-värdet 3 anses vara en alarmgräns. Vid stigande ålder kan en godartat förstörd prostata dock producera mer PSA. Om kvoten mellan fritt och totalt PSA är större än 15 procent, orsakas ett förhöjt PSA mest sannolikt av godartad förstoring, men om kvoten sjunker under 15 procent är det mer sannolikt fråga om cancer. En förhöjning av PSA-halten med 2 µg/l under ett år kan tyda på aggressiv prostatacancer med hög risk, trots att PSA är lågt. Cancerdiagnosen säkerställs med vävnadsprov (5). Multiparametrisk magnetkameraundersökning av prostata före biopsitagningen är till hjälp för att rikta biopsierna och planera behandlingen. Magnetkameraundersökningen klargör om cancer ligger mot kapseln eller om den har trängt igenom kapseln och spritt sig lokalt (6). Mest exakt anses en biopsiteknik med robotassisterad navigering under magnetstyrning (SOTERIA) vara. Där räcker det vanligen med två nålprover från det misstänkta området.

Om hög PSA-nivå, snabb ökning av PSA, högt GS eller magnetfynd tyder på aggressiv cancer, gör man gammakameraundersökning av skelettet och datortomografi (DT) av kroppen för att konstatera eller utesluta mer omfattande spridning av cancer (7). Enligt de senaste forskningsresultaten ändras behandlingsbeslutet dock i upp till hälften av fallen om spridningsundersökningen grundar sig på PET-DT (8, 9). Vid PET-undersökning söker sig natriumfluorid till skelettmetastaser utgående från bencellernas aktivitet (osteoblastaktivitet), medan PSMA avslöjar prostatacancer celler utgående från att de uttrycker enzymet PSMA. Dessutom kan PSMA också påvisa benmärgsmetastaser som inte syns vid NaF-PET-DT.

Behandlingsprinciper för lokal prostatacancer

I vissa situationer räcker det med aktiv monitorering av lokal prostatacancer. Behandlingsalternativen är radikal prostatektomi, radikal strålbehandling eller hormoner (10). Patienten, urologen och onkologen väljer tillsammans behandlingsmetod med beaktande av prostatacancerens utbredning och differentieringsgrad, patientens ålder och övriga sjukdomar samt patientens egna preferenser.

Radikaloperation: En nordisk studie visade att operation minskar totaldödligheten hos

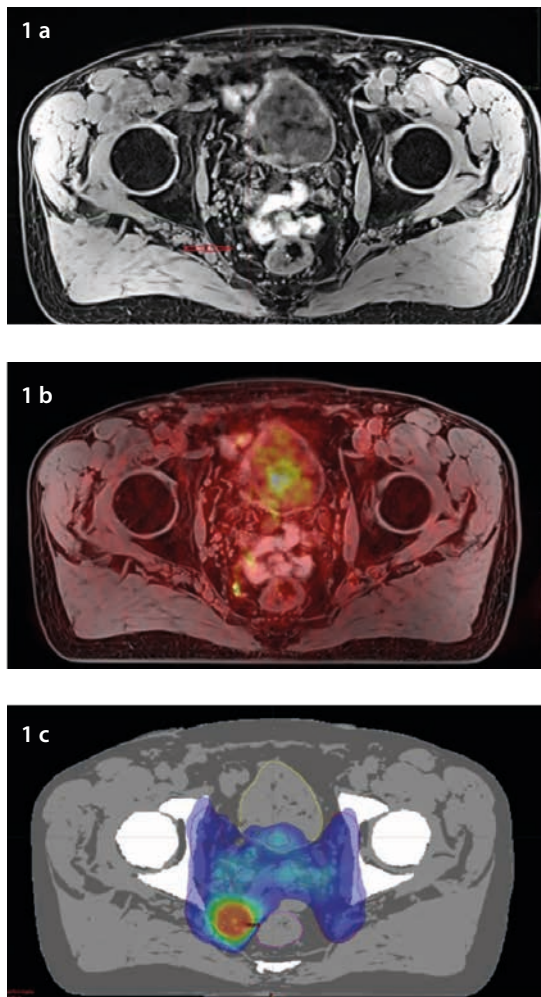
patienter yngre än 65 år med 5 procent (11). Vid prostatacancer med klassificeringen T1–2N0M0 är målet att helt avlägsna prostatan och cancer. Den prospektiva randomiserade studien SPCG-15 jämför behandlingsresultaten för radikal prostatektomi och radikal strålbehandling vid T3-cancer.

Operation kommer på fråga om den förväntade livslängden är mindre än tio år. Andelen öppna operationer har minskat eftersom största delen av operationerna görs med robotassistent. Det snabba tillfrisknandet gör då att vårdtiden på sjukhus kan bli så kort som två dagar. Man försöker bevara erektionsnerverna, om det är möjligt med beaktande av att operationen är radikal. Om operationen är kurativ sjunker PSA till omätbara nivåer. Cytostatikabehandling efter operationen förbättrar inte behandlingsresultaten (14).

De vanligaste biverkningarna gäller uriner, särskilt inkontinens, och försämrad potens. Operationsdödligheten är mycket låg, men operationen kan orsaka permanent förlust av potensen och en del patienter blir tvungna att använda blöjor mer eller mindre bestående.

Radikal strålbehandling: Det finns många alternativ för strålbehandling. De patienter som har bäst prognos kan ges strålbehandling antingen externt, eller internt i vävnaden med användning av kornteknik med låg doshastighet, så kallad LDR-brakyterapi, eller HDR-brakyterapi med hög doshastighet, som är det mest rekommenderade alternativet vid behandling av de aggressivaste prostatacancerarna. Vid LDR-behandling implanteras jodkorn i prostata där de avger strålning i cirka två månader. Vid HDR-brakyterapi stannar iridiumstrålkällan inne i nålen i bara en sekund eller delar av en sekund. Den kortvariga stråldosen är då upp till tiotusentals gånger större än vid LDR-brakyterapi, och HDR-brakyterapin dödar därför de aggressiva cancer cellerna som är målet för behandlingen ytterst effektivt.

Intern strålbehandling i vävnaden lämpar sig för män vars prostata är mindre än 60 cm³ och som kan sövas. Vid LDR-brakyterapi bör PSA-nivån ligga under 10 µg/l och tumörens storlek ska helst vara T1c–2 och GS 6. Alla typer av prostatacancer lämpar sig för HDR-behandling, särskilt för de mest aggressiva GS 8–10 är möjligheten att höja stråldosen till nytta. Kontraindikationer för intern strålbehandling kan vara tidigare prostathyvling, dålig urinstråle, rikliga urineringsbesvär eller prostata med stor mellanlob. Vid HDR-behandling gör strålningskällan bara en snabb-



Figur 1. Steg i planeringen av radikal strålbehandling av prostatacancer. En 84 år gammal man med prostatacancer Gleason 4 + 5 i tre prover, PSA 4,25, cT2c, 11 mm kapselkontakt vid avbildning med MR. Guldkorn har implanterats i prostatan för att rikta strålbehandlingen. Mellan prostatan och ändtarmen har hydrogel implanterats för att minska stråldosen till ändtarmen. Extern strålbehandling 50/2 Gy till prostata och seminalvesiklerna, 45/1,8 Gy till lymfkörtlarna och 67,5/2,7 Gy intensifierad strålbehandling mot två lymfkörtelmetastaser. Dessutom fick patienten 2 x 10 Gy HDR-brakysterapi i prostatan. Figur 1 a: 3T dosplaneringsmagnetbild T1 VIBE Dixon (vattenviktad). Pilen visar en lymfkörtel med PET-ansamling. Vid undersökningen har bland annat också T2- och diffusionsviktade MR-bilder tagits för att visualisera lesionen inne i prostatan. Figur 1 b: Grundbild T1 Dixon där PSMA PET/DT har riktats; SUV-värdena visas som färgkarta. Lymfkörtelansamling lokaliserar till den lymfkörtel som syns på MR-bilden (diameter 4 mm). Figur 1 c: Syntetisk DT-bild beräknad utifrån dosplanerings-MR-bilden. Dosdistributionen för extern strålbehandling är beräknad på den syntetiska bilden och markerad som färgkarta (42,5–69 Gy) (bilderna: kärnfysiker Aki Kangasmäki)

visit i nålarna och inget strålmateriale lämnas kvar i prostatan.

Yttre strålbehandling för lågriskpatienter med T1–2-tumörer kan riktas enbart på prostata, och stråldosen bör då vara minst 72 Gy men kan vara upp till 80 Gy. Ju större stråldosen är, desto säkrare är det att strålbehandlingen är kurativ. Den genomförs med bilddiagnostisk styrning med användande av markörer som implanteras i prostata (figur 1) (12). Extern strålbehandling kan ges stereotaktiskt hyperfraktionerad med stora doser som en kort 1–2 veckors behandling med till exempel Cyber Knife eller VMAT-teknik, eller uppdelad i små engångsdoser som en 8 veckors behandling. Den kan också kombineras med intern strålbehandling i vävnaderna. Ändtarmen kan skyddas med att hydrogel injiceras i rummet mellan ändtarmen och prostata. Hydrogelen trycker ändtarmen bakåt så att stråldosen till ändtarmen minskar med 70 procent. Dosplaneringen kan baseras också på enbart magnetkameraavbildningen (figur 1).

Vid lokalt spridd cancer (T3–4), om PSA är högt eller om GS-graden är 8–10, intensifieras inverkan av extern strålbehandling med kastrationsbehandling, vilket gör att reparationen av strålningsskadorna på DNA inte sätter i gång (13). Strålbehandlingen kan intensifieras också med att kombinera extern och intern strålbehandling, varvid den bioekvivalenta dosen kan stiga till över 116 Gy. Adjuvant cytostatikabehandling efter strålbehandling förbättrar inte behandlingsresultaten (15).

De vanligaste akuta biverkningarna av strålbehandling är täta urinträngningar och livligare tarmfunktion, mer sällan diarré, defekationssmärta eller dysuri, men långvariga tarmsymtom förekommer hos 6–10 procent. Hydrogel injicerad mellan ändtarmen och prostata minskar biverkningarna åttafaldigt. Också försämrad potens kan förekomma. I de flesta fall har äldre män dock nytta av läkemedel som förbättrar blodcirkulationen i genitalområdet också efter strålbehandling. Som biverkning av intern strålbehandling kan urineringssvårigheter eller sveda och mer sällan hematuri förekomma, samt ännu mer sällsynt slemutsöndring och blödning från ändtarmen. Sannolikheten för bibehållen potens är bäst vid intern strålbehandling, och i studier har patienterna varit mest nöjda med detta behandlingsalternativ.

Enligt en icke-randomiserad studie av Kishan (16) gällande GS 9–10-cancer var behandlingsresultatet detsamma efter prostektomi och extern strålbehandling, men hos

dem som fick kombinerad strålbehandling var metastasering, cancerrelaps och dödlighet i prostatacancer under en femårsuppföljning signifikant mindre jämfört med operation (3 mot 12 procent) och enbart extern strålbehandling (13 procent).

Vid lokalt spridd prostatacancer är betydelsen av strålbehandling också mycket stor, eftersom en nordisk randomiserad studie (SPCG-7) visat att inverkan av lokal strålbehandling på livslängden är 12 procent jämfört med en grupp som fått enbart hormonbehandling (17). I vår färskaste studie visades att strålbehandling omedelbart efter operationen förlänger den biokemiskt sjukdomsfria överlevnaden jämfört med enbart prostatektomi hos män med konstaterad marginalpositivitet eller med cancer som växer genom kapseln (18).

Strålbehandling av metastaserad sjukdom

Vid behandling av metastaser har strålbehandling av tradition getts enbart för att lindra smärtor eller förhindra frakturer. Det finns dock forskningsevidens för att radikal strålbehandling av prostata åtminstone vid oligometastatisk prostatacancer kan förbättra prognosen och öka livslängden (19, 20). Om canceren först genom systembehandling kan göras icke-progredierande, kan det vara till nytta att behandla enskilda metastaser så att aktiva härdar inte orsakar ytterligare spridning av canceren (21). Strålbehandling som med stöd av bildundersökningar riktas noggrant är en av de mest effektiva behandlingsmetoderna för att eliminera prostatacancerceller.

Nya vindar inom hormonell behandling

Körtelcellerna förnyas sig i prostata under inverkan av testosteron under mannens hela liv. Programmerad celldöd startar när den intracellulära dihydrotestosteronhalten minskar med minst 80 procent, antingen genom att hindra testosteronproduktionen i testiklarna eller genom att blockera androgenreceptorerna i cancervävnaden. Hos fler än 90 procent uppnås ett PSA-svar (PSA sjunker mer än 50 procent).

Hämning av androgener genomförs nu för tiden med att använda agonister för gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) (goserelin, leuprorelin, buserelin, triptorelin), GnRH-antagonister (degarelix) eller androgenantagonister. Orkiektomi används nu för tiden mycket sällan. GnRH-agonisterna stoppar

aktiviteten i GnRH-receptorerna i hypofysen, vilket gör att utsöndringen av luteiniserande hormon (LH) och testosteronproduktionen i testiklarna upphör. LH-produktionen och testosteronnivån ökar dock övergående. Behandling med GnRH-antagonister sänker mycket snabbt testosteronnivån.

Förutom i testiklarna produceras små mängder testosteron i binjurarna, som biprodukt vid fettmetabolismen, och också i cancercellerna. Det har framhållits att 40–50 procent av testosteroeffekten skulle komma från binjurarna, trots att andelen androgener med binjureursprung i blodbanan bara är cirka 5 procent. Till kastrationsbehandlingen kan fogas en antiandrogen som blockerar bindningen av testosteron till cancercellernas receptorer (maximal androgenblockad, MAB, eller kombinerad androgenblockad, CAB). Enligt metaanalyser förbättrar 50 milligram bicalutamid femårsöverlevnaden med bara 3,5 procent, vilket kan förklaras av att en 50 milligram dos inte räcker för att blockera alla receptorer. När japanska forskare i stället för 50 milligram gav 85 milligram bicalutamid var överlevnadsfördelen större än vid tidigare rapporterade studier med 50 milligram (22).

För att förhindra gynecomasti och minska mastodynin ges en engångsstrålbehandling av bröstet innan antiandrogenbehandlingen sätts in. Värmevallningar som till och med kan räkna i årtal kan man försöka förhindra med östrogener och steroidala antiandrogen.

Abirateron, som hör till den nya generationen av hormonbehandlingar, är en inhibitor av enzymet P450-17 som hindrar androgensyntes oberoende av ursprunget. Abirateron har visats öka livslängden betydligt i både det kastrationsresistenta och det hormon känsliga stadiet. För att förhindra stegring av mineralokortikoidnivån ges patienterna samtidigt en liten dos prednison med målet att eliminera vätskeretention, hypertension och hypokalemi.

Enzalutamid representerar en ny generation av antiandrogen som också ökar livslängden i det metastaserade hormon känsliga stadiet. Enligt en studie var 80 procent i enzalutamidgruppen vid liv efter ett år, medan andelen var bara 72 procent i gruppen som fick standardbehandling med icke-steroidala antiandrogen. Dödsfallen var 102 respektive 143 (HR 0,67, 95 % CI 0,52–0,86, $p = 0,002$) (23). En annan superantiandrogen utan agonistverkan är darolutamid som har utvecklats av Orion. Den tränger inte igenom blod-hjärnbarriären, vilket antas minska de kognitiva biverkningarna. I studien Aramis

gällande män som ännu inte hade konstaterade metastaser men med en fördubblingstid för PSA kortare än 10 månader, förlängde darolutamid före cytostatikabehandlingarna männens metastasfria medianöverlevnad från 18,4 månader till 40,4 månader (24).

Kastrationssyndromet är en betydande biverkning som vanligen förvärras när behandlingarna drar ut på tiden. Symtom är förlust av libido och erektionsförmåga, värmevallningar, anemi, viktökning, försämrade muskelstyrka, förlängd återhämtning efter ansträngning, minskad fysisk aktivitet och allmän vitalitet, humörsvängningar och depression (25). Andra nackdelar är osteoporos, risk för frakturer, ökat underhudsfett, försämrade blodfettvärden, ateroskleros, förlängd QT-tid, hjärtsjukdomar och infarkt. Insulinnivån i plasma stiger, insulinkänsligheten minskar och risken för diabetes ökar. Hemoglobinnivån sjunker med 10–25 procent.

Prostatacancer betecknas som kastrationsresistent om den framskrider trots att testosteronnivån i serum är på kastrationsnivå (lägre än 1,73 nmol/l), och då kan docetaxel vara ett behandlingsalternativ (26). Man bör inte alltid vänta på att hormonbehandlingssvaret förloras utan minnas att cytostatikabehandling med docetaxel tillsammans med androgenablation ökar livslängden signifikant redan när den ges i det hormon känsliga stadiet, vid hög sjukdomsburda med upp till 17 månader.

Andra behandlingsmöjligheter vid metastatisk prostatacancer

Strålbehandling av oligometastaser och av prostata med radikaldoser är på frammarsch som en del av förstahandsbehandlingen. Kabazitaxel har visats vara effektiv ännu i det stadiet när docetaxel har mist sin effekt. Med bifosfanater (zoledronsyra och ibandronat) har man kunnat förhindra frakturer och bromsa sjukdomens framskridande. RANK-ligandantagonisten denosumab är ännu effektivare (27). Radioisotoper minskar patienternas smärta och kan öka livslängden. Också immunterapi studeras som en potentiell ny behandlingsmetod för prostatacancer.

Som radioisotoper har ³²fosfor, ⁸⁹strontium, ¹⁵³samarium och ¹⁸⁶rhenium använts med varierande behandlingssvar med avseende på smärtan (28). Behandlingarna begränsas av benmärgssuppression. Indikationer har varit smärtsamma osteoblastiska skelettmetastaser, dåligt svar på smärtmedicinering, diffust spridd sjukdom och okänslighet mot

hormoner. Kontraindikationer är cancer med tyngdpunkt på mjukdelarna och nedsatt benmärgsfunktion.

Radium-223 (Xofigo[®]) togs i omfattande bruk när medlet visades förlänga livstiden. Behandling med lutetium¹⁷⁷PSMA, som fortfarande är på försöksstadiet, grundar sig på ett bärarläkemedel som för strålemitterande lutetium direkt till PSMA-positiva prostatacancer celler och dödar de delande cellerna med strålning. LU177PSMA är väl tolererat med muntorrhet som huvudsaklig biverkning och övergående lindrigt illamående och trötthet hos patienter med stor sjukdomsmassa samt cytopenier vid benmärgssjukdom. Framtiden får utvisa vilken ställning dessa nya behandlingar kommer att inta.

Uppföljning

Biverkningar och behandlingssvar utvärderas efter 3–6 avslutade behandlingar. Om PSA inte sjunker till omätbar nivå efter operationen bör adjuvant strål- och/eller hormonbehandling övervägas (29). Efter radikal strålbehandling kan sänkningen av PSA-nivån i serum ta upp till över ett år, men tre månader efter avslutad behandling borde värdet vara högst 3 µg/l. Efter brakyterapi sjunker PSA-nivån vanligen snabbare, men en del får tillfälliga stegringar under ett år (bounce-fenomenet). Uppföljningen kan grunda sig på enbart PSA-mätningar till exempel med sex månaders intervall. Mätbart PSA postoperativt eller PSA-stegring efter strålbehandling, särskilt om dubblingstiden är mindre än tio månader, förutsäger cancerrecidiv. När man överväger aktiva behandlingar bör eventuell sjukdomsspridning utredas, nu för tiden helst med PET-DT.

Det är viktigt för patienten att veta vart han kan vända sig om han har besvär. För att utveckla behandlingarna är det bra om patienterna har möjlighet att på eget initiativ rapportera sitt mående med olika digitala kommunikationsverktyg som uppfyller kraven på integritetsskydd. I Finland har man utvecklat rentav två något olika program som fungerar på smarttelefon, pekplatta eller dator (Kaiku Health och Noona). De har också introducerats i en del andra länder.

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen
pirkko-liisa.kellokumpu-lehtinen@uta.fi
Timo Joensuu
timo.joensuu@docrates.com

Inga bindningar

Referenser

1. Gronberg H, Damber L, Damber J E. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143.
2. Kaikkonen E, Rantapero T, Zhang Q, Taimen P, et al. ANO7 is associated with aggressive prostate cancer. *Int J Cancer* 2018;143:2479-87.
3. Chan J M, Giovannucci E L. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:87-92.
4. Gillissen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: The report of advanced prostate cancer consensus conference APCCC2017. *Eur Urol* 2018;73:178-211.
5. Bott SR, Henderson A, Halls J et al. Extensive transperineal biopsies of prostate: modified technique and results. *Urol* 2006;68:1037-41.
6. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, et al. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011;31: 677-703.
7. Wu X, Reinikainen P, Kapanen M, Vierikko T, et al. Dynamic contrast-enhanced imaging in prostate cancer and its correlation with PSA and clinical stage. *Contrast media & Mol Imaging* 2018;19: 3181258.
8. Apolo AB, Pandit-Taskar N, Morris MJ. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2008;49:2031-41.
9. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Aug;74(2):179-190.
10. Lukkarinen O, Aaltomaa S, Ala-Opas M, et al. Eturauhassyöpä. Käypä hoito päivitetty. *Duodecim* 2007;123:2589-90.
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
12. Viani GA, Zelefsky MJ, Kuthcer GJ et al. Higher-than conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1405-18.
13. Tarish FL, Schultz N, Tanoglidis A, Hamberg H, Letocha H, Karaszki K et al. Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair. *Sci Transl Med* 2015 Nov 4;7(312):312re11.
14. Ahlgren G, Flodgren P, Tammela T, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: results from the prospective randomized, open-label phase 3 Scandinavian prostate cancer group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73:870-876.
15. Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjalms-Eriksson M, Thellenberg-Karlsson C, Åström L, et al. Docetaxel versus surveillance after radical radiotherapy for intermediate or high-risk prostate cancer-results from the prospective randomized, open-label phase III SPCG-13 trial. *Eur Urol*. 2019 Aug 20. pii: S0302-2838(19)30654-2. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.010. [Epub ahead of print] PMID: 31443961
16. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, et al. Radical Prostatectomy, External beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason Score 9-10 prostate cancer. *JAMA*. 2018;319(9):896-905.
17. Widmark A, Klepp O, Solberg A ym., for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7 the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet*, 2009;373:301-308.
18. Hackman G, Taari K, Tammela TL, Matikainen M, et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension 2019 *Eur Urol*. in press, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.07.001>
19. Joensuu T, Joensuu G, Kairemo K, Kiljunen T, et al. Multimodal primary treatment of metastatic prostate cancer with androgen deprivation and radiation. *Anticancer Res* 2016;36:6439-48.
20. Parke CCr, James ND, Brawley CD, Clarke NW, et al. on behalf of the Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of drug efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66.
21. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, Ludmil B. et al. The Evolutionary History of Lethal Metastatic Prostate Cancer. Published in final edited form as: *Nature*. 2015;April 16; 520(7547):353-357.
22. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, et al., and Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer: Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer; Long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437-45.
23. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, et al. for the ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group*. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. 2019; June 2, at NEJM.org. 11 pages. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
24. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, et al. ARAMIS investigators. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019 Mar 28;380(13):1235-46.
25. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009;115: 2388-99.
26. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott, et al. for the PROSTY study group. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14: 117-124, 2013
27. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
28. Sartor O. Radioisotopic treatment of bone pain from metastatic prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2003;5:258-262.
29. Pound C R, Partin A W, Eisenberger M A, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7.

Summary

New treatment options for prostate cancer (PCa)

During past decades several new treatment options have emerged for the treatment of PCa. Especially new hormonal drugs; enzalutamide, darolutamide and abiraterone have increased overall survival in metastatic PCa both in hormone-naïve and castration resistant situations. Also combining chemotherapy in metastatic disease with high tumor burden immediately with hormonal therapy have increased survival. In addition, robotic surgery and more advanced radiotherapy techniques have changed the treatment of local PCa. Treatments together with new diagnostics have yielded excellent five-year survival, 93% in this most common cancer type. Here we summarize the oncological view of latest advances in PCa.