



Hormonell behandling av prostatacancer

Androgendeprivationsterapi, ADT, tillsammans med strålning minskar dödligheten och förlänger överlevnaden vid högrisk prostatacancer. **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala beskriver de botande behandlingarna nedan.

Prostatacancer är en av de vanligaste cancerformerna i världen och den vanligaste bland män i Sverige. Om sjukdomen upptäcks när den inte hunnit lämna prostata (lokaliserad) eller enbart spridit sig till prostatas omedelbara närhet eller till lymfkörtlar i bäckenet (lokalt avancerad) finns ofta möjlighet att bota. Har cancer däremot nått andra delar av kroppen (fjärrmetastaserad), vanligen först skelettet, brukar inte sjukdomen kunna utplånas.

Då prostatacancer kan vara mycket långsamväxande och blir vanligare med stigande ålder är det långt ifrån alltid sjukdomen ska botas, även när det är möjligt. De flesta som diagnosticeras med sjukdomen dör inte i den. Ändå kan en avancerad prostatacancer ge svåra smärtor och prostatacancer är den cancer som dödar flest män i Sverige.

Prostatacancer botas huvudsakligen genom kirurgi (radikal prostatektomi) eller strålbehandling. I båda fallen finns flera olika tekniker.

Testosteron och närbesläktade hormoner, androgener, stimulerar celledning i prostata och får körteln att växa. Genom att beröva cellerna androgener, kan körteln fås att krympa. Även prostatacancer är, åtminstone i början av sjukdomen, beroende av androgener för sin tillväxt.

Androgendeprivationsterapi (ADT), ibland mer ospecifikt benämnd hormonell behandling, kan hålla tillbaka sjukdomen. ADT är den viktigaste behandlingen mot prostatacancer som inte kan eller ska försöka botas, men där sjukdomen behöver bromsas eller symtom lindras.

ADT kan inte ensamt bota prostatacancer, men i kombination med strålbe-

handling påverkar ADT både återfallsrisk och överlevnad vid högrisk prostatacancer. När ADT ska sättas in, hur länge den ska pågå och vilket läkemedel som ska väljas är dock inte givet.

HÖGRISKSCANCER

Prostatacancer är en heterogen sjukdom, som kan variera oerhört mycket i tillväxthastighet och farlighet. Det är endast prostatacancer med tillräckligt hög risk för framtida symtom och död som kan motivera kurativ strålbehandling, med dess risk för bestående biverkningar. För att dessutom lägga till ADR, med ytterligare biverkningar, måste en särskilt allvarlig cancer finnas.

I de allra flesta studier med ADR i samband med strålbehandling är det också högriskscancer som studerats. Det är tumörer där det finns en hög risk för återfall och metastasering, trots botande

behandling, där man söker förbättra utfallet med ADR. Inklusionskriterierna varierar en del mellan studierna, men vanligen krävs antingen tecken till växt utanför prostata, ofta bedömt genom rektalpalpation eller låg differentiering. I vissa studier har även värdet på prostata-specifikt antigen (PSA) beaktats. Mer avancerade tumörer, som bedömts som säkert eller sannolikt obotliga har vanligen exkluderats.

I klinisk praxis (enligt bl a EUA:s, European Association of Urology, riktlinjer) är prostatatacancer högrisk om koncentrationen av PSA är förhöjd (mätt i serum eller plasma), om tecken finns på växt utanför prostata, mycket utbredd inom prostata eller om tumören mikroskopiskt (histopatologiskt, vanligen i mellannålsbiopsier) har ett lågt differentierat växtsätt. En mindre andel av tumörerna där samtliga parametrar är gynsamma klassificeras som lågrisk, medan resterande är intermediärrisk.¹

Även om det finns smärre skillnader mellan olika definitioner av högrisk och studiernas urval i många fall avviker något, torde resultaten kunna överföras på vad som i kliniken behandlas som högrisk.

LÄKEMEDEL

Det är främst två grupper av läkemedel som förekommer vid ADT som tillägg till botande strålbehandling: Androgenreceptorblockerare (antiandrogener) och GnRH-agonister (LHRH-agonister).

Androgener stimulerar prostata genom att binda sig till androgenreceptorer, som sedan binds in till DNA. Antiandrogener binder sig också till androgenreceptorerna och hindrar androgenernas åtkomst. Den minskade androgeneffekten, som inte bara inträffar i prostata, ger kompensatoriskt en ökad bildning inte bara av testosteron utan även av östrogen, vilket har betydelse för biverkningsprofilen. Det finns flera antiandrogener, i tablettform, på marknaden. I många studier har cyproteron använts. Detta är en syntetisk steroid, med samma grundstruktur som testosteron och andra könshormer. Cyproteron har också viss progesteroneffekt. I klinisk praxis i dag dominerar dock bikalutamid som också är en syntetisk substans, men som inte är en steroid.

GnRH-agonister minskar indirekt bildningen av testosteron, genom minskad frisättning av GnRH, LH och FSH. De sänkta testosteronnivåerna i blodet motsvarar kirurgisk kastrering och blockerar androgeneffekterna på prostata mer än vad som åstadkoms med antiandrogener. GnRH-analoger kan slå ut testosteronbildningen i testiklarna, men tycks inte påverka bildningen i binjurar och andra organ. Det finns ett flertal olika GnRH-analoger, som ges som injektion eller implantat, varje till var sjätte månad. Alldeles direkt efter en första dos GnRH-analog är effekten omvänd med förhöjda nivåer av testosteron, vilket kan ha en manlig inverkan, med tillväxande tumör. För att motverka detta kan antiandrogen ges under ca fyra veckor. För en ännu kraftigare androgenblockad kan kombinationen GnRH-agonist och antiandrogen fortgå.

I förekommande studier har vanligen GnRH-analog använts, antingen ensamt eller i kombination med antiandrogen. Värdet av tillägg med antiandrogen är osäkert. I några studier har kirurgisk kastrering tillämpats som ett alternativ till GnRH-analog. Detta är förstås enbart aktuellt vid livslång ADT.

BIVERKNINGAR

Då androgener påverkar celler i hela kroppen kan ADT ge många olika biverkningar. Mycket vanligt är sänkt libido, erektil dysfunktion, värmevallningar och svettningar. Ofta brukar antiandrogener ha lindrigare biverkningar och inte medföra risk för lägre bentäthet, vilket längre tids behandling med GnRH-analog kan ge. Dock medför antiandrogener större risk för leverpåverkan och gynekomasti. Många patienter upplever biverkningarna som besvärande.

BEHANDLINGSPERIODER

ADT kan ges före strålbehandlingen (neoadjuvant), samtidigt (konkomittant) och/eller efteråt (adjuvant).

ADT under några månader inför prostatakтоми har visats krympa prostata och minska tumörens utbredning, men någon påverkan av risken för återfall eller överlevnaden har inte kunnat visas.

Vid strålbehandling däremot har ADT under så kort tid som två månader före strålbehandling och under de ca sju veckor strålbehandlingen pågår inte

bara påverkat risken för återfall utan även signifikant förbättra totalöverlevnaden.² Sex månaders behandling verkar vara än mer effektivt.³

De flesta studier gäller högrisk prostatacancer, men förbättrad överlevnad har påvisats även för medelrisk i åtminstone en studie. Vinsten var dock tämligen liten och stråldosen låg, vilket ger osäkerhet om nyttan vid de högre doser som ofta används i dag.⁴

Även adjuvant ADT efter strålbehandling mot högrisk prostatacancer har i flera randomiserade studier visat minskad risk för återfall och förbättrad överlevnad.⁵ Tre års adjuvant ADT har visat signifikant bättre utfall avseende återfallsrisk och överlevnad (cancersspecifik och total) än sex månaders behandling.⁶ Även efter sex månaders neoadjuvant och konkomittant behandling har 24 månaders adjuvant behandling givit liknande vinster. Även jämfört med ADT vid tecken på återfall, har adjuvant behandling förlängt överlevnaden.

I de allra flesta studier har GnRH-analog använts, eventuellt i kombination med antiandrogen. I flera studier har förbättrad överlevnad kunnat ses långt efter det att ADT har avslutats.

Det finns även studier där enbart antiandrogen har givits, som har visat förbättrad totalöverlevnad. Dock har ADT då givits permanent, varför nyttan av tillfällig behandling är osäker.⁷

KURATION

Det finns inget sätt att bevisa att varje cancercell har oskadliggjorts. Efter en kurativ behandling kan egentligen bara avgöras om tecken på kvarvarande tumör finns eller inte.

Det vanligaste första tecknet på återfall är stigande PSA, så kallad PSA-recidiv.⁸ Det är en mycket känslig metod som kan upptäcka även en liten tumörvolym, ofta långt före radiologiska fynd eller symtom. I relevanta studier har också PSA-recidiv, med något olika kriterier, varit den viktigaste markören för återfall.

Ett problem är att PSA inte är cancerspecifikt, även normala prostataceller bildar PSA. Efter en komplett prostatakтоми ska inte någon normal prostatavävnad finnas kvar och ett mätbart PSA bör tillskrivas kvarvarande cancer. Efter strålbehandling däremot, kan överlevnad

de normala celler bilda en hel del PSA. Variation är stor mellan patienter och ofta med svängande värden under de första åren. Efter hand brukar ett PSA-recidiv bli tydligt med ständigt stigande värden. Något enkelt sätt att med både hög specificitet och sensitivitet tidigt detektera återfall finns inte.

Ett annat problem är att ADT kan hålla PSA-värdet nerpressat, även om cancer inte har botats. I den situationen är cancer tillbakahållen vilket gör att det inte är någon brådska att överväga ytterligare behandling. I studier där olika regimer för ADT eller ADT jämförs mot placebo blir det dock svårt att fastslå att en skillnad i antalet PSA-recidiv verkligen svarar mot en bättre chans till bot.

Mycket talar ändå för att ADT i samband med strålbehandling verkligen ökar chansen till bot. Att de med ADT lever bevisar inte i sig att effekten är mer än en fördröjning av sjukdomsförloppet, men med skillnader i överlevnad långt efter avslutad ADT ter sig detta sannolikt. Särskilt att en kort neoadjuvant behandling kan påverka överlevnaden torde tala starkt för att ADT medverkar till att bota. Naturligtvis kan effekten av ADT vara en kombination av fördröjd sjukdom hos vissa patienter och kuration hos andra.

TYP AV STRÅLBEHANDLING

I de flesta studier har extern strålbehandling med fotoner i fraktioner om 2 Gy givits med 70 Gy till prostata och eventuellt 50 Gy till regionala lymfkörtlar. Medan dosen till lymfkörtlarna är likvärdig mot vad som ges i dag i förekommande fall, är dosen till prostata lägre än vad som i dag vanligen ges vid kurativ behandling. Högre doser, doseskalering, har givit färre återfall och bättre överlevnad.⁹ Vid enbart extern behandling ges typiskt 78 Gy, medan vid kombination med HDR brachyterapi eller protonstrålning vanligen ges totalt 70 Gy, delvis i högre dos per fraktion. I effekt på tumören motsvarar detta högre totaldoser än vad som ges med konventionell extern behandling. Om den rela-

tiva vinsten av att lägga till ADT vid högre stråldoser är större eller mindre än vid 70 Gy är osäkert, men inte att ADT fungerar vid högre stråldoser. För detta finns stöd i retrospektiva analyser.¹⁰

SLUTSATSER

Otvetydig minskar androgendeprivationsterapi före, under och efter kurativ strålbehandling mot högrisk prostatacancer risken för återfall och förtida död. Det finns även starkt stöd för längre tids behandling. EAU rekommenderar 2–3 års ADT, särskilt vid lokalt avancerad sjukdom. Exakt när behandling ska inlämnas är oklart, men att påbörja ADT 3–6 månader före start av strålbehandling ter sig rimligt. Nyttan av ADT måste vägas mot biverkningarna, särskilt vid annan samtidig sjukdom.

EAU rekommenderar även 4–6 månaders ADT vid intermediärrisk prostatacancer, men anger doseskalering som ett alternativ. Det senare torde vara vad som övervägande används i Sverige i dag och vad som ter sig mest rimligt.

Mest stöd torde finnas för GnRH-analog i kombination med antiandrogen, men hur stor vinsten är jämfört med enbart GnRH-analog är osäkert. För enbart antiandrogen är dokumentationen sämre. Att någon gång efter avslutad strålbehandling gå över till enbart bicalutamid kan vara en rimlig avvägning mot biverkningarna vid längre tids ADT.

REFERENSER

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2015.
2. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21(21):3972–8.

3. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9.

4. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18.

5. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73.

6. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516–27.

7. See WA, Tyrrell CJ, CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7–16.

8. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74.

9. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475–87.

10. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011;60(6):1133–9.