



ANDROGENDEPRIVATIONSTERAPI

vid icke botbar prostatacancer

ADT (Androgendeprivationsterapi) är den effektivaste icke botande behandling som finns idag vid prostatacancer.

Hur använder vi den som bäst och när ska man sätta in den i sjukdomsförloppet? **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala, beskriver de läkemedel som finns och hur de kan användas.

Prostatacancer, som är den vanligaste cancerformen hos män, blir ofta föremål för botande behandling. I många fall är botande behandling inte lämplig med hänsyn till biverkningar och risk för komplikationer eller vid avancerad sjukdom, inte ens möjlig. Ibland är sjukdomen så beskedlig att några åtgärder inte behövs, men ofta behöver sjukdomen hållas tillbaka eller lokala symtom motverkas.

För detta finns många behandlingar, såsom extern strålbehandling, injektioner av radioaktiva ämnen, olika cytostatika och medel mot nedbrytning av benvävnad. När och i vilken ordning dessa behandlingar ska användas är inte givet. Dock ges de nästan alltid som tillägg till androgendeprivationsterapi (ADT), vilket fortfarande är i särklass den viktigaste icke botande behandlingen av prostatacancer.

ADT, som finns i flera olika former, bygger på att prostata och åtminstone i början prostatacancer, behöver androgenerna testosteron och närbesläktade könshormoner för att växa.

Androgener verkar genom att binda till och aktivera androgenreceptorn, som är ett protein som återfinns i cellens cytoplasma. Den aktiverade receptorn transporteras in i cellkärnan, bildar par med en likadan receptor och binds sedan till deoxiribonukleinsyra (DNA). ADT innebär hämning av denna signalväg, genom att minska tillgången på androgener eller genom att blockera androgenreceptorn. ADT kan både minska symtom och förlänga liv.

Androgenerna anses vara manliga könshormoner, även om de finns i lägre nivåer även hos kvinnor, på liknande sätt som de kvinnliga östrogenerna även finns hos män. Androgener och östrogen hör till steroiderna, som är ämnen med en likartad struktur. De olika steroidhormonerna bildas från kolesterol som modifieras i flera steg av olika enzymer, där östrogen bildas från androgener. Till steroidhormonerna hör även kortikosteroiderna, med vätskebalanspåverkande och antiinflammatoriska effekter. Progestagenerna med effekter på menstruation och graviditet, men med mindre betydelse hos män, hör också till steroidhormonerna.

Bland androgenerna är testosteron och dihydrotestosteron (DHT) viktigast. DHT, som bildas från testosteron, är mindre vanligt men mer kraftfullt. De olika androgenerna varierar inte bara i styrka utan har något olikartade effekter, vilket har stor betydelse för den manliga könsutvecklingen.

Hos män bildas androgener främst i testiklarna, men också i binjurarna. Där bildas även merparten av kortikosteroiderna i själva prostatacancern. I testiklarna är androgenproduktionen beroende av follikelstimulerande hormon (FSH) och luteniserande hormon (LH), vilka frisätts från hypofysen, under inverkan av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) från hypothalamus. Hos män sker också det mesta av östrogenbildningen i testiklarna, också beroende av FSH och LH. Systemet är självreglerande genom att stigande nivåer av androgener eller östrogen får hypothalamus och hypofysen att minska insöndringen av GnRH, FSH och LH.

KASTRATIONSBEHANDLING

Den äldsta och fortfarande viktigaste principen för ADT är kastrationsbehandling. Kastrering betyder egentligen bortoperering av könskörtlar. Med kastrationsbehandling avses



dock vanligen både kirurgiskt avlägsnande av testiklarna (total orkidektomi) eller enbart deras körtelvävnad (subkapsulär-orkidektomi) och olika läkemedel som upphäver testiklarnas testosteronproduktion. De olika typerna av kastrationsbehandling är väsentligen likvärdiga i hur mycket de kan sänka androgennivåerna. Initialt svarar nästan alla patienter på kastrationsbehandling, vilket man i de flesta fall kan se genom en tydlig sänkning av enzymet prostataspecifikt antigen (PSA) i blodprover.

De flesta biverkningar av kastrationbehandling beror på androgenbortfallet, även om läkemedel kan medföra sina särskilda biverkningar. Bland de vanligast biverkningar finns minskad libido, oförmåga till erektion, värmevallningar, svettningar och på sikt minskad bentäthet. Då androgenreceptorer finns i många olika celltyper kan ADT ge många olika biverkningar.

Kirurgisk kastrering medför som alla operationer en viss risk för komplikationer, men är inget stort ingrepp och går att genomföra med lokalbedövning. Minskningen av testosteron är mycket snabb och vid skelettmetastaser med svåra smärtor eller ryggmärgspåverkan kan situationen förbättras dramatiskt på något dygn. Att ingreppet är oåterkalleligt och kan uppfattas som stympande kan vara nackdelar. Samtidigt behövs inte läkemedel för att upprätthålla kastrationsbehandlingen, vilket också undanröjer risken för läkemedelsspecifika biverkningar.

”Det finns inget som tyder på att androgendeprivationsterapi kommer att minska i betydelse i framtiden.”

GnRH-ANALOGER

Testiklarna kan också förmås att sluta bilda androgener genom att berövas FSH och LH. Frisättningen av dessa kan förhindras genom att hypofysens receptorer för GnRH blockeras. För detta används *GnRH-analoger* som är modifierade varianter av GnRH, vilka bryts ner långsammare än det naturliga hormonet. Det finns två huvudtyper av GnRH-analoger: *GnRH-agonister* och *GnRH-antagonister*.

Vanligast för kastrationsbehandling i dag är GnRH-agonister såsom buserelin, leuprorelin, goserelin och triptorelin. Initialt fungerar GnRH-agonisterna som GnRH och ger ökade testosteronnivåer. Efter någon eller några veckor blir dock effekten den motsatta och FSH, LH och testosteron sjunker kraftigt. GnRH-agonister ges vanligen som depåinjektion eller subkutan implantat med en till sex månaders intervall. För att undvika att den övergående testosteronökningen får prostatacancern att tillfälligt växa med risk för ökade smärtor

och ryggmärgspåverkan, kan en androgenreceptorblockare som flutamid eller bicalutamid, ges under ett par veckor före och efter den första dosen GnRH-agonist.

Degarelix är den första rena GnRH-antagonisten, det vill säga ett läkemedel som omedelbart sänker FSH, LH och testosteron¹. Sänkningen av testosteron är lika snabb som vid kirurgisk kastrering. Då effekten dessutom är omvändbar på någon månads sikt, kan degarelix tillgripas i brådskande fall, såsom vid hotande ryggmärgsskada även om prostatacancerdiagnosen skulle vara osäker. Degarelix ges som månatliga injektioner. Det är möjligt att degarelix sänker testosteron något bättre än GnRH-agonister, men har också mer biverkningar som influensaliknande symtom. Utöver de brådskande fallen finns säkert en mindre grupp patienter som bör ha degarelix. Tills vidare är ändå en GnRH-agonist förstahandsvalet för kastrationsbehandling med läkemedel.

Östrogenernas hämmande effekt på GnRH, FSH och LH kan också utnyttjas för kastrationsbehandling. Polyöstradiolfosfat kan ges som depåinjektion var fjärde vecka. Denna polymer bryts sakta ner till 17 β -östradiol, som är den viktigaste östrogenen. En del av biverkningarna av kastrationsbehandlingen kan bli lindrigare med ett östrogentillskott. Risken för benskörhet torde vara mindre än med GnRH-analoger eller kirurgisk kastration och även värmevallningarna kan bli lindrigare. Sammantaget torde dock östrogener vara sämre tolererade med stor risk för tillväxt av bröstkörtlar och ökad risk för hjärtinfarkt. Den senare risken verkar dock vara betydligt mindre med injektioner än med tablettbehandling och östrogen i tabletter förekommer knappt vid ADT.

Utöver den testosteronsänkande effekten har östrogener en hämmande effekt direkt på prostatacancern, vilket kan ge en liten vinst när effekten av kastrationsbehandlingen avtar. Den nyttan är dock liten. Endast ett fåtal patienter bör komma i fråga för östrogenbehandling.

KASTRATIONSRESISTENS

I början svarar nästan alla patienter gynnsamt på kastrationsbehandling. Efter månader till år brukar effekten dock avta och cancern tillväxer på nytt. Att androgennivåerna är låga kan bekräftas genom mätning av testosteron i serum. Ofta betecknas prostatacancern då som *hormonrefraktär*, vilket är osant. Dels för att cancern knappast är refraktär (opåverkbar) av kastrationsbehandling utan sämre svarande och dels för att andra former av ADT fortfarande kan ha en påtaglig effekt. Dessutom är ju även kortikosteroider, som kan ha en viss effekt på cancern, hormoner. När kastrationsbehandling ensamt inte längre räcker är prostatacancern kastrationsresistent. Kastrationsbehandlingen bör ändå fortsätta och eventuellt kompletteras med ytterligare behandling.

ENZYMHÄMMARE

För att förhindra bildning av androgener utanför testiklarna finns enzymhämmaren *abirateron*, i tabletter som tas dagligen.² Abirateron, som ska användas i kombination med kastrationsbehandling, hämmar enzymet *17 α -hydroxylas/17,20-lyas*, som katalyserar flera steg i bildningen av androgener. Liknande, men svagare effekter finns även hos andra medel, såsom svampmedlet ketokonazol, som också har använts mot

prostatacancer, men som inte längre bör ha någon sådan nisch. Abirateron används först vid kastrationsresistens och är då en av flera möjliga strategier. I ungefär hälften av fallen ger abirateron en betydelsefull effekt på prostatacancern.

Med abirateron påverkas även bildningen av kortikosteroider, vilket ger en ökning av undergruppen mineralkortikoider som kan ge livshotande biverkningar i form av högt blodtryck, vätskeretention, kaliumbrist och hjärtsvikt. För att förhindra detta tillförs en syntetisk kortikosteroid, vanligen prednisolon eller prednison i tabletter. Den syntetiska kortikosteroiden ersätter och hämmar bildningen av kroppsegna kortikosteroider. Vissa patienter kan må bra av ett tillskott av en syntetisk kortikosteroid, som även kan ha en viss hämmande effekt på cancer, men kortikosteroider har biverkningar, särskilt vid längre tids behandling.

Ett annat enzym av betydelse är *5 α -reduktas*, som katalyserar ombildningen av testosteron till det mer kraftfulla DHT, vilket kan hämmas med *finasterid* eller *dutasterid*. Effekten är så mild att dessa medel kan användas mot godartade tillstånd som prostataförstoring och håravfall. Försök har gjorts med finasterid för att hindra uppkomst av prostatacancer. Men än så länge används inte finasterid som etablerad behandling.³

Ensamma är *5 α -reduktashämmarna* för klena för att användas mot avancerad prostatacancer och tycks inte heller tillföra något som tillägg till kastrationsbehandling. Om en *5 α -reduktashämmare* är insatt sedan tidigare bör denna därför sättas ut när ADT mot prostatacancer inleds.

ANTIANDROGENER

Antiandrogener eller *androgenreceptorblockare* konkurrerar med androgener om att binda sig till androgenreceptorn. Antiandrogener ensamma har en effekt på avancerad prostatacancer, men betydligt mindre än kastrationsbehandling. Antiandrogener påverkar även hypotalamus och hypofysen, där den lägre androgeneffekten ger ökad frisättning av GnRH, FSH och LH. Detta ger en viss ökad bildning av både androgener och östrogener, vilket inte upphäver effekten av behandlingen. De ökade östrogennivåerna medför stor risk för att bröstet börjar växa vilket är en biverkan som är betydligt mindre vanlig vid kastrationsbehandling. Annars brukar antiandrogener ge lindrigare biverkningar, även om leverpåverkan är vanligare. Risken för benskörhet vid längre tids ADT är också lägre med antiandrogener, vilket kan bero på östrogenpåslaget.

För att förebygga brösttillväxt kan de bestrålas, vilket för att vara effektivt bör ske innan antiandrogener insätts. Att bröstet växer kan också motverkas med antiöstrogenet tamoxifen, som blockerar östrogeneffekten på liknande sätt som antiandrogener blockerar androgeneffekten.⁵ Tamoxifen, som annars används mot bröstcancer, är dock inte godkänt på den indikationen och långtidseffekterna vid prostatacancer är inte kartlagda. Tamoxifen utan samtidig ADT skulle kunna ge ökad androgeneffekt och risk för progress av prostatacancern.

Enbart antiandrogener är godkända vid prostatacancer utan skelettmetastaser, men bör kunna provas i utvalda fall åtminstone med endast begynnande skelettmetastasering. När enbart antiandrogener inte är lämplig eller där effekten blivit otillräcklig gäller i första hand kastrationsbehandling.

Vid insättande av GnRH-agonist kan antiandrogener ges ett par veckor före och efter den första dosen, för att förebygga ogynnsamma effekter av den tillfälliga ökningen av androgener. Vid andra former av kastrationsbehandling behövs inte detta skydd. I vissa fall kan antiandrogener behandlingen få fortgå, men vanligen sätts antiandrogenerna ut för att eventuellt återinsättas vid kastrationsresistens. Vid kombinerad behandling sker inte den ökning av östrogen som ses med enbart antiandrogener och risken för att bröstet växer är lägre.

För kombinerad behandling med kastration finns *flutamid* och *bikalutamid*. Dessa är syntetiska substanser som binder starkt till androgenreceptorn utan att vara steroider. Bikalutamid används mest då det kan ges en gång i stället för tre gånger dagligen och då det har mindre risk för leverpåverkan. För ensam behandling är enbart bikalutamid godkänd. Flutamid kan dock provas vid besvärande biverkningar av bikalutamid.

Kastrationsbehandling samtidigt med bikalutamid eller flutamid kallas ofta total, maximal eller kombinerad androgenblockad. Den sista benämningen är något ospecifik, medan de andra är direkt felaktiga, då det finns starkare former av ADT. Om prostatacancern progredierar under sådan behandling bör antiandrogener sättas ut och kastrationsbehandlingen behållas. Ibland kan då en tillbakagång ses, vilket antas bero på att androgenreceptorn muterats och nu stimuleras av antiandrogener. Effekten av utsättande brukar vara kortvarig.

Även om tillägg av bikalutamid eller flutamid vid kastrationsresistens kan påverka cancer, ofta synligt som sjunkande PSA, har någon överlevnadsvinst inte bevisats. Detta och tillgången till nyare medel gör att det här steget ofta hoppas över.

Den kraftigaste godkända antiandrogenerna är *enzalutamid*.⁶ Den kan användas vid kastrationsresistens och då i kombination med kastrationsbehandling. Detta är alltså samma läge som när enzymhämmaren abirateron kan vara lämplig och effekten är jämförbar. Medlet ges också på liknande sätt med tabletter dagligen, dock behövs inte kortikosteroider tillföras. Enzalutamid som är syntetisk och icke-steroid, binder starkare till androgenreceptorn än andra antiandrogener och verkar dessutom på flera nivåer. Medan andra substanser enbart hindrar androgener från att binda sig till androgenreceptorn hindrar enzalutamid även receptorn från att ta sig in i cellkärnan och från att binda sig till DNA.

En mindre vanlig antiandrogener är cyproteron, som är godkänd för hämning av könsdriften hos män och mot behåring hos kvinnor, men inte mot prostatacancer. Cyproteron är ett syntetiskt steroidhormon som utöver effekten som antiandrogener aktiverar progesteronreceptorn, vilket kan motverka värmevallningar och svettningar vid ADT. Medlet används i viss omfattning för lindring av sådana biverkningar, men har annars nästan helt konkurrerats ut av icke-steroida antiandrogener.

INSÄTTANDE AV ADT

Exakt när ADT bör sättas in är inte säkert. I mycket tidiga skeden, med cancer enbart i prostata kan ofta behandling anstå. I de flesta sådana fall kan PSA-värden följas och ADT insättas vid tecken på tillväxt. Med lågt differentierad cancer

i biopsier, som talar för stor risk för snabb progress och där PSA ofta kan förbli lågt trots avancerad cancer, bör dock behandling oftast insättas genast. Vid prostatacancer som vuxit ut ur prostata eller spritt sig till lymfkörtlar kan tidigt insättande av ADT ge förlängd överlevnad, men detta beror förstås på cancers tillväxthastighet och patientens ålder och allmäntillstånd. Vid lokala symtom blir insättande mer angeläget. Ofta blir ändå behandlingsbeslutet en avvägning där även biverkningarna av ADT och patientens preferenser beaktas. Vid skelettmetastaser rekommenderas i princip alltid insättande av ADT omedelbart.⁷

När ADT väl har insatts brukar den bli livslång. Intermittent ADT där behandlingen efter ett tag sätts ut, för att snabbt återinsättas vid tecken på progress, vanligen visat genom stigande PSA, är kontroversiell.⁸ Det kan vara så att cancer snabbt trycks tillbaka när behandlingen återinsätts, samtidigt som det tar längre tid att utveckla resistens mot ADT, men det är inte visat. Det kan också vara så att cancer sammantaget växer snabbare. Intermittent ADT kan i alla fall ge vissa patienter perioder utan besvärande biverkningar. Behandling med antiandrogener kan snabbt insättas och utsättas. Med GnRH-agonister blir intermittent ADT svårare, men inte omöjlig. Det kan ta många månader efter utsättande innan testosteron normaliseras, särskilt om behandlingen pågått länge. Tillfällig behandling med antiandrogen kan också behövas vid återinsättande.

RESISTENSUTVECKLING

Kastrationsbehandlingen fortsätter även om kastrationsresistens utvecklas, vilket är vanligt. Det kan vara så att en del av cancercellerna fortfarande svarar bra på behandlingen och att utsättande skulle kunna ytterligare påskynda tillväxten. Behandling med kraftigare ADT, som enzalutamid eller abirateron eller andra regimer som cytostatika eller radioaktiva medel, ersätter inte kastrationsbehandling utan ges som tillägg. Efterhand brukar resistens även utvecklas mot kraftigare ADT. Enzymet 17 α -hydroxylas/17,20-lyas kan öka i mängd så att det blir svårare att hämma med abirateron. Androgenreceptorn kan förändras så att den aktiveras av andra ämnen såsom antiandrogener eller kortikosteroider eller kanske inte alls behöver aktiveras. Androgenreceptorn kan också öka i mängd eller förändras så att enzalutamid inte längre kan binda till den. Det finns även andra mekanismer för resistens. Det går att i biopsier analysera vilken mekanism för resistens som uppkommit, men det är inget som i dag kan användas för att anpassa behandlingen.⁹

Vissa resistensmekanismer påverkar inte både enzalutamid och abirateron, men oftast ger inte ett byte mellan medlen någon vinst. Längre än så går det inte att nå med ADT, med i dag godkända medel.

FRAMTIDA MEDEL

Det pågår dock flera studier med nya läkemedel, varav några introducerar nya verkningssätt.

Galeteron (tidigare TOK-001 och VN/124-1) är en syntetisk steroid som både är antiandrogen och hämmare av

17 α -hydroxylas/17,20-lyas och som dessutom kan inducera nedbrytning av androgenreceptorn.¹⁰ Galeteron provas nu i en fas 3-studie.

EPI-506 är en antiandrogen som binder till motsatt ände av androgenreceptorn än andra antiandrogener. Övriga medel verkar på C-terminalen, där androgener binder, medan EPI-506 fäster vid N-terminalen, som binder till DNA. När resistens uppkommer genom förändringar av androgenreceptorn brukar N-terminalen förbli intakt. Medlet kommer snart att undersökas i en fas 1/2-studie.

Det är inte osannolikt att något av dessa medel kommer att ge ytterligare en nivå av ADT att tillgripa vid resistens. Den obesvarade frågan är om prostatacancer till slut blir oberoende av signalvägen med androgenreceptorn eller om progress alltid beror på ofullständig hämning. Vi vet alltså inte om det finns en gräns där ingen befintlig eller framtida form av ADT kan fungera.

Det finns i alla fall inget som tyder på att androgendeprivationsterapi kommer att minska i betydelse i framtiden.

REFERENSER

1. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1531–8.
2. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995–2005.
3. Zeliadt SB, Etzioni RD, Penson DF, Thompson IM, Ramsey SD. Life-time implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer. *Am J Med.* 2005 Aug;118(8):850–7.
4. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int.* 2010 Apr;105(8):1074–81.
5. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynaecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):e519–24.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
7. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*; 2015.
8. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015 Sep 17;1–10.
9. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1028–38.
10. Njar VCO, Brodie AMH. Discovery and development of Galeterone (TOK-001 or VN/124-1) for the treatment of all stages of prostate cancer. *J Med Chem.* 2015 Mar 12;58(5):2077–87.