



Starkt vetenskapligt stöd för
– men den optimala ordningsföljden mellan olika



Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för tidig behandling med docetaxel vid spridd prostatacancer. I internationella riktlinjer rekommenderas snar insättning av kastrationsbehandling och docetaxel, för de patienter som är i skick för detta, men i Sverige har varken docetaxel eller något annat cytostatikum den indikationen. Det kan dock inte få utgöra hinder för sådan användning, skriver **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i en genomgång av kunskapsläget vid spridd prostatacancer.

Prostatacancer är den vanligaste formen av cancer hos män i Sverige, både räknat i antalet män som insjuknar, antalet som dör och antalet som lever med sjukdomen. Även om prostatacancer ofta kan botas och i andra fall är långsamväxande och beskedlig är det många patienter som får leva med en allvarlig sjukdom. En prostatacancer som har spridit sig i kroppen, vanligast till skelettet, brukar inte kunna botas och har samtidigt bevisat sin farlighet. En sådan cancer ska man nästan alltid försöka bromsa för att motverka smärtor och andra besvär och för att förlänga livet. För de många patienter med spridd prostatacancer har det på senare år tillkommit fler bromsande behandlingar; inte minst används cytostatika mer och tidigare i sjukdomsförloppet.¹

Att testosteron och närbesläktade hormoner, *androgener*, får prostatacancer att tillväxa har varit känt länge. I decennier har blockering av androgeners effekter, *androgendeprivationsterapi* (ADT) varit helt dominerande för att hämma prostatacancer som inte kan botas. Tills för bara några år sedan användes cytostatika mycket sparsamt. Visserligen

tidig behandling med docetaxel

läkemedel ännu okänd vid spridd prostatacancer

kunde medel som mitoxantron och cyklofosamid provas när ADT inte längre räckte för att hålla tillbaka sjukdomen, men effekterna var måttliga. Idag är fortfarande ADT klart viktigast, men cytostatika får en allt större roll.

KASTRATIONSBEHANDLING FÖRST

Att testiklarna opereras bort eller med läkemedel förmås sluta bilda androgener kallas kastrationsbehandling. För prostatacancer med spridning till skelettet är detta nästan alltid den typ av behandling som insätts först. Vid mer begränsad tumörsjukdom finns svagare former av ADT och det finns även kraftigare ADT att tillgripa i senare skeden. Till en början svarar prostatacancer nästan alltid på kastrationsbehandling. I de allra flesta fall kan behandlingseffekten följas genom mätning av enzymet prostataspecifikt antigen (PSA) i blodprover. PSA brukar hållas nedpressat vid effektiv behandling. När prostatacancer tillväxer trots kastrationsbehandling kallas den kastrationsresistent. Även om det vid kastrationsresistens funnits andra behandlingar, såsom något kraftigare ADT och även cytostatika, kunde sjukdomsförloppet länge påverkas endast måttligt och prognosen var dålig.

Den stora förändringen började med docetaxel. Det är ett cytostatikum som används vid flera olika typer av cancer. Medlet binder sig till mikrotubuli, vilka är rörformade proteinstrukturer i kroppens celler. Mikrotubuli har flera funktioner och är avgörande för celldelning. Docetaxel hindrar att mikrotubuli bryts ner när de ska, vilket kan få delande celler att gå under. Vid kastrationsresistent spridd prostatacancer, med få eller inga bromsande behandlingar kvar att tillgå, visade sig tillägg av docetaxel både minska symptom som skelettsmärter och kunna förlänga livet jämfört med enbart fortsatt kastrationsbehandling och även jämfört med kastrationsbehandling plus mitoxantron.^{2,3}

Den vanliga regimen var och är dropp med docetaxel (75 mg/m²) var tredje vecka med fortsatt kastrationsbehandling samt tillägg av tabletter prednisolon eller prednison kontinuerligt (5 mg två gånger dagligen). De senare är kortikosteroider (syntetiska varianter av antiinflammatoriska hormoner) som minskar biverkningar av docetaxel, såsom illamående, trötthet och ansamling av vätska i kroppen och kan även i sig ha en viss effekt på cancer. Kortikosteroider medför dock risk för andra biverkningar med bland annat förtvining av hud och muskler och förhöjt blodsocker. Dessutom kan risken för vissa infektioner öka, samtidigt som symptom på infektion kan maskeras. Sammantaget verkar ändå kortikosteroiderna göra behandlingen mer tolerabel.

OPTIMAL ORDNINGSFÖLJD OKÄND

Docetaxel blev snabbt standardbehandling vid kastrationsresistent prostatacancer. Även när nyare medel tillkommit förblev docetaxel det medel som först skulle provas. I dag kan dock nyare, kraftigare former av ADT i stället provas först och den optimala ordningsföljden mellan olika läkemedel är okänd. Dessutom finns nu cabazitaxel som är ett cytostatikum, närbesläktat med docetaxel och som ges på samma sätt: Lika ofta och i kombination med samma läkemedel. Cabazitaxel är utvecklat just för att användas vid prostatacancer som blivit resistent mot docetaxel.

Även om kastrationsbehandling inte är utan biverkningar, kan sådan ges till nästan alla patienter med spridd prostatacancer och kan tolereras under många år. Docetaxel kan däremot inte ges till vem som helst eller hur länge som helst. Om allmäntillstånd och blodprover medger behandling med cytostatika, blir det vanligen antingen biverkningar – inte sällan påverkad benmärg med brist på blodkroppar – som gör att behandlingen måste avslutas, eller så blir cancer resistent mot behandlingen. Tidsperioden i sjukdomsförloppet när cytostatikabehandling ska ges måste därför väljas noggrant.

Att de första studierna med docetaxel vid prostatacancer utfördes vid kastrationsresistens var logiskt. När effekten på prostatacancer ännu var osäker och då patienterna ofta kunde ha långvarig nytta av ADT, kom medlet att provas ganska sent i sjukdomsförloppet. Följaktligen blev klinisk praxis också insättande först vid kastrationsresistens. När väl effekten på prostatacancer hade visats uppkom frågan om behandling borde inledas tidigare. När cancer har hunnit bli kastrationsresistent är patienterna ofta sjukare och svagare och förstås också äldre än när kastrationsbehandlingen inleddes. Detta kan göra att färre patienter är i skick för cytostatika och att behandlingen tåls sämre. Å andra sidan kanske behandlingen är bortkastad om den ges medan cancer ändå hålls i schack av kastrationsbehandlingen.

KAN FÖRLÄNGA ÖVERLEVNADE

Behandling med cytostatika tidigt efter det att spridd prostatacancer har konstaterats, ofta kallad behandling, har undersökts i randomiserade studier. Jämfört med att enbart insätta kastrationsbehandling har tidigt tillägg av docetaxel medfört förlängd överlevnad⁴⁻⁸. Detta trots att patienterna har kunnat leva flera år till och hinna få ytterligare behandlingar av olika slag när väl kastrationsresistens uppkommer. För patienter med liten tumörvolym, kännetecknad av enbart enstaka skelettmetastaser och inga metastaser i andra organ, vilket möjligen är att betrakta som ett tidigare stadium i sjukdomen, är vinsten osäker⁴. Det kan vara så att tidig behandling är viktig, men att den inte får vara för tidig.

Vid behandling av kastrationsresistent sjukdom, styrs behandlingens längd av hur cancer hålls tillbaka, ofta bedömt med hjälp av PSA, och hur patienten tål behandlingen. Antalet behandlingar varierar kraftigt, men 6–10 doser med tre veckors intervall torde inte vara ovanligt.

Före kastrationsresistens räcker, per definition, ADT för att hålla tillbaka prostatacancer. Effekten av docetaxel kan därför inte mätas under pågående behandling, vilket gör det svårt att avgöra hur länge behandlingen bör pågå. I studier har oftast sex doser givits, vilket får gälla som rekommendation. Senare i sjukdomsförloppet, vid kastrationsresistens, kan ytterligare behandling med docetaxel övervägas.

STARKT VETENSKAPLIGT STÖD

I flera av studierna med tidig behandling har inte prednison eller prednisolon givits kontinuerligt, till skillnad från vad som i princip alltid gäller vid kastrationsresistent sjukdom. Då dessa patienter i allmänhet är friskare än de som levat länge med sin sjukdom kanske inte kortikosteroider är lika

nödvändiga för att behandlingen ska tolereras. Vid andra diagnoser där docetaxel ges används oftast inte heller kortikosteroider kontinuerligt. Det har hävdats att nyttan med kontinuerlig behandling med kortikosteroider inte uppväger riskerna i den här patientgruppen.^{7,9}

Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för tidig behandling med docetaxel. Vid diagnos av spridd prostatacancer rekommenderas i internationella riktlinjer, för de patienter som är i skick för detta, snar insättning av kastrationsbehandling och docetaxel.⁹ Varken docetaxel eller något annat cytostatikum har i dag den indikationen i Sverige, men detta kan inte få utgöra hinder för denna användning.

Det pågår studier med andra cytostatika och även andra läkemedel, som kanske snart kan komma att ersätta eller komplettera docetaxel.¹ Det är svårt att gissa vad som kommer att vara standardbehandling för spridd prostatacancer om några år, men att någon form av tidig och intensiv läkemedelsbehandling fortfarande kommer att gälla verkar helt säkert.

REFERENSER

1. Shiota M, Eto M. Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2016 May;23(5):360–9.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
3. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):242–5.

4. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256–62.

5. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737–46.

6. Parimi S, Chi KN. Chemotherapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2016 Sep;23(9):726–33.

7. Gravis G, Audenet F, Irani J, Timsit M-O, Barthelemy P, Beuzeboc P, et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016 Sep 10;

8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.

9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016 Aug 31;

DAVID KUDRÉN, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI,
VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR,
AKADEMISKA SJUKHUSET,
DAVID.KUDREN@AKADEMISKA.SE



DAGS FÖR FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tjänsten för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se