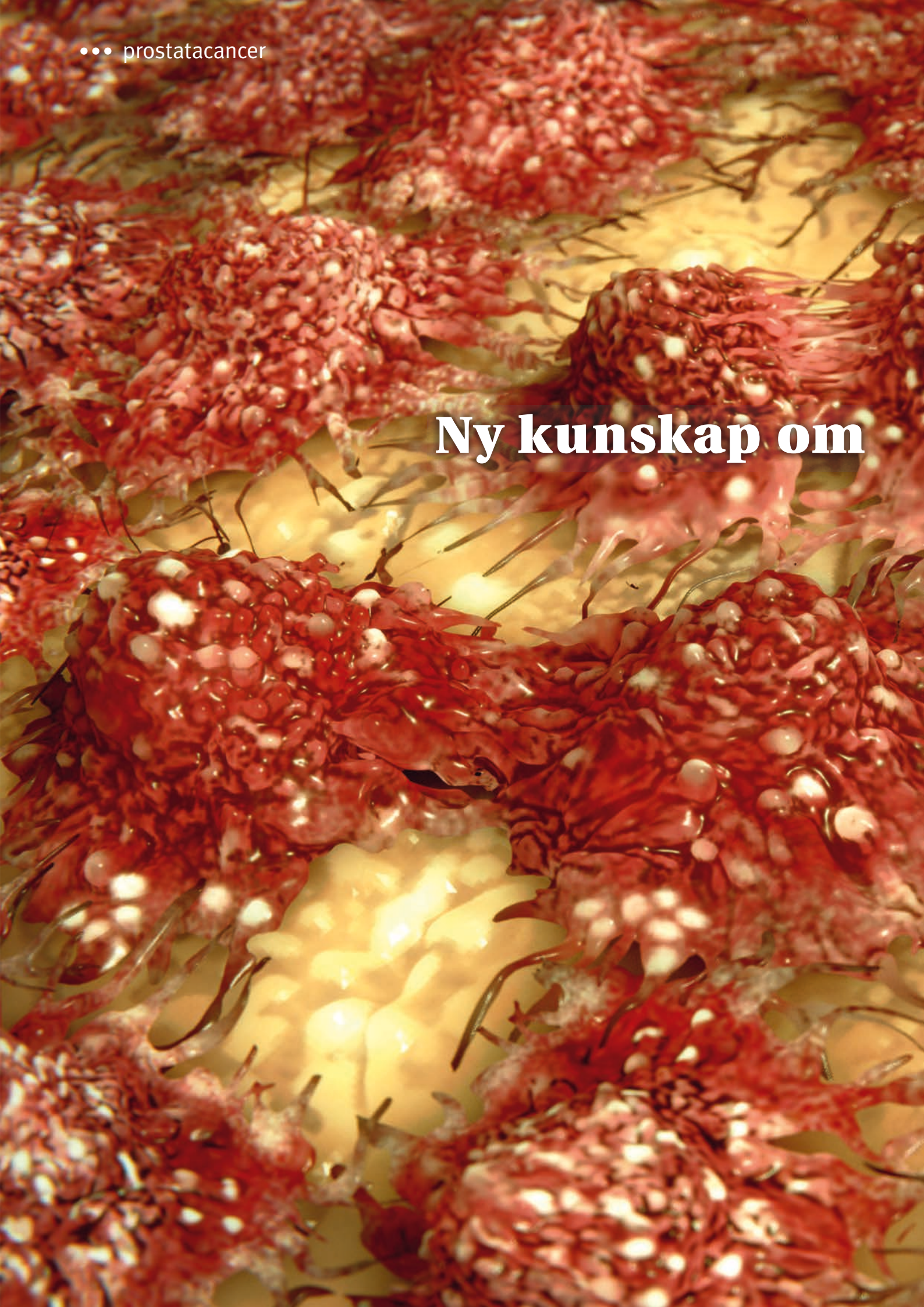


Ny kunskap om





androgendeprivationsterapi förändrar vården vid spridd prostatacancer

Nya rön om ADT, androgendeprivationsterapi, kommer att förändra rekommendationer och vårdprogram när det gäller behandling av spridd prostatacancer.

Enzalutamid och abirateron, läkemedel som hittills använts först vid kastrationsresistens, har uppvisat jämförbara effekter på överlevnad. Två nya studier har nu visat att abirateron gör att patienter lever längre om läkemedlet sätts in tidigare. Det pågår även prövningar med tidigt insättande av enzalutamid och helt nya läkemedel för ADT.

Vilket läkemedel, eller vilken kombination av läkemedel, som kommer att bli standard återstår att se. Det skriver **David Kudrén**, specialist i urologi och onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i en genomgång av nya studier och förändrat kunskapsläge vid spridd prostatacancer.

Prostatacancer kan långt ifrån alltid botas, men kan nästan alltid – åtminstone under en period – hållas tillbaka. Den äldsta och fortfarande klart viktigaste principen för detta är androgendeprivationsterapi (ADT), att minska effekten av androgener, som är testosteron och närbesläktade manliga könshormoner. Androgener stimulerar prostatas tillväxt och främjar även prostatacancer.

Androgener bildas främst i testiklarna och att slå ut hormonproduktionen där kallas kastration (eller kastrering), vilket är den ursprungliga och alljämt dominerande metoden inte bara för ADT, utan överhuvudtaget för att bromsa obotlig prostatacancer. Den egentliga betydelsen av kastration är att testiklarna operas bort, vilket även kallas kirur-

gisk kastration eller orkidektomi. Medicinsk eller kemisk kastration innebär att testiklarnas androgenproduktion i stället slås ut med läkemedel, vilket är vanligast i dag. Kastration ger nästan alltid biverkningar, där minskad lust, oförmåga till erektion, värmevallningar och svettningar är vanligast.¹

HINDRAR ANDROGENERS EFFEKT

I tidiga skeden av prostatacancer, där bromsande behandling bedöms behövas, kan en äldre vanlig androgenreceptorblockerare, såsom bicalutamid, provas först. Sådana medel minskar inte bildningen av androgener, men hindrar deras effekt. Bicalutamid och liknande medel anses vara behäftade med färre biverkningar, men är också mindre effektiva.

I de flesta fall är ändå första steget kastration. Kirurgisk och medicinsk kastration är väsentligen likvärdiga i att minska bildningen av androgener. Till skillnad från kirurgisk kastration kan medicinsk dito avbrytas, men vanligen blir ändå kastrationsbehandlingen livslång. De senaste åren har det tillkommit flera nya läkemedel mot spridd prostatacancer, men alla dessa är avsedda att användas tillsammans med kastration.

Tills för några år sedan var läran att bromsande behandling utöver kastration, möjligen med undantag av äldre androgenreceptorblockerare, skulle ges först när cancer utvecklat minskat beroende av androgener och kunnat tillväxa trots kastration, alltså blivit kastrationsresistent. Så länge prostatacancer hölls tillbaka ansågs tillägg av cytostatika eller läkemedel för kraftigare ADT vara olämpligt. Då prostatacancer oftast överproducerar enzymet prostata-specifikt antigen (PSA), som kan mätas i blodet, var stigande PSA vanligaste orsak till att läkemedelsbehandlingen utökades. Då prostatacancer efter hand kan utveckla resistens mot alla läkemedel skulle tillgängliga läkemedel sparas tills de verkligen behövdes.

CYTOSTATIKA I TIDIGARE SKEDE

Cytostatikabehandling följde också denna princip tills för några år sedan. Först efter det att kastration blivit otillräckligt för att ensamt hålla tillbaka prostatacancern provades cytostatika. Efter det att studier visat förlängd överlevnad med cytostatika insatt långt före kastrationsresistens har detta ändrats. Så snart prostatacancer med betydande spridning påvisats rekommenderas, utöver livslång kastrationsbehandling, att docetaxel, ett cystostatikum, ges till patienter som bedöms tåla detta, i normalfallet som dropp vid sex tillfällen med tre veckors intervall.²

Tills alldeles nyligen har ändå gällt att ADT inte ska ökas förrän prostatacancer tillväxer under kastration. Kastration slår ut det allra mesta av androgenbildningen, men androgener bildas också i binjurar och andra organ, och även i prostatacancer. Genom tillägg av ytterligare läkemedel för ADT kan effekten av androgener bildade utanför testiklarna motverkas. Tanken har varit att i takt med att cancer blir mindre känslig för ADT skärpa behandlingen, ofta styrt med hjälp av PSA-mätningar. Det har nu kommit två samtidigt publicerade studier som ändrar på detta.^{3,4}

Båda dessa studier har undersökt läkemedlet abirateron, vilket hämmar enzymet cytochrom P450 17A1 (17 α -hydroxylas/17,20-lyas) som katalyserar flera steg i bildningen av androgener. Meningen är att minska bildningen av de androgener som bildas trots kastration. Medlet ges i tabletter dagligen och ska alltid kombineras med någon av kortikosteroiderna prednisolon eller prednison för att undvika allvarliga biverkningar. Abirateron är ett av de moderna läkemedel som sedan tidigare har visat förlängd överlevnad om insatt vid kastrationsresistens.⁵ Båda studierna omfattar patienter med prostatacancer, där ADT skulle sättas. Samtliga lottades till antingen enbart kastration, i de flesta fall medicinsk, eller både kastration och abirateron.

”Så snart prostatacancer med betydande spridning påvisats rekommenderas, utöver livslång kastrationsbehandling, att docetaxel, ett cystostatikum, ges till patienter som bedöms tåla detta, i normalfallet som dropp vid sex tillfällen med tre veckors intervall.”

PÅTAGLIG EFFEKT AV ABIRATERON

I studien LATITUDE studerades en grupp tämligen likartade patienter. Samtliga hade nyligen diagnostiserats med metastaserad prostatacancer med riskfaktorer för dålig prognos. Studien inkluderade 1 199 patienter i 34 länder. De patienter som inte fick abirateron gavs placebo. Vid en planerad analys efter i median 30,4 månader bedömdes effekten av abirateron vara så påtaglig att studien avblindades för att alla patienter skulle kunna få abirateron. Efter tre år levde 66 procent av patienterna som givits abirateron, mot 49 procent av dem som fått placebo. Att prostatacancer hölls tillbaka bättre med abirateron bekräftades också genom en längre tid till progress enligt både radiologiska undersökningar och PSA-värden, liksom mindre smärta. Behandling med abirateron gav, som väntat, fler biverkningar, med fler fall av högt blodtryck och lågt kalium och även fler hjärtbiverkningar.³

STAMPEDE är ett löpande projekt där ett flertal studier genomförs i stor population av patienter med prostatacancer i Storbritannien och Nordirland samt i Schweiz. I den aktuella studien inkluderades 1 917 patienter. Detta var en betydligt mer blandad grupp än i LATITUDE, med patienter både med och utan metastaser och med några patienter

som tidigare genomgått försök till botande behandling. Placebo användes inte utan både patient och läkare visste om abirateron gavs.⁴

Strålbehandling mot prostata ordinerades till alla patienter helt utan tecken till metastaser och till vissa med metastaser enbart i lymfkörtlar. För gruppen helt utan metastaser begränsades ADT till två år. Analys av denna grupp, som ju befann sig i ett relativt tidigt skede av sjukdomen, och där kanske chans till bot fanns genom ADT och strålbehandling, torde kunna betraktas som en separat studie. Här såg man en längre tid till progress med abirateron, främst visat genom bestämning av PSA, men inte någon statistiskt signifikant skillnad i överlevnad.

För patienter med metastaser fanns däremot både förlängd tid till progress och förlängd överlevnad, åtminstone för de som var under 70 år.

Att abirateron kunde förlänga livet vid prostatacancer var inget nytt, men var inte tidigare visat vid användning i så tidigt skede.⁵ Någon direkt jämförelse mellan abirateron tidigt eller först efter kastrationsresistens gjordes inte i studierna, vilket hade kunnat ske om alla i placebogrupperna hade givits abirateron vid progress. Dock fick alla patienter behandling enligt klinisk praxis, vilket vid progress kunde innebära abirateron, andra former av ADT och cytostatika. Att abirateron insatt före kastrationsresistens kan ge förlängd överlevnad får ändå anses vara bevisat.

”Ännu är abirateron enbart godkänt för katrationsresistent prostatacancer och vårdprogram och rekommendationer avspeglar inte heller de nya rönen, men detta lär snart förändras.”

FÖRÄNDRAR REKOMMENDATIONER

Ännu är abirateron enbart godkänt för katrationsresistent prostatacancer och vårdprogram och rekommendationer avspeglar inte heller de nya rönen, men detta lär snart förändras.

I båda studierna hade patienterna antingen mycket spridd cancer eller andra kriterier för dålig prognos. Om resultaten kan överföras på prostatacancer med mer begränsad spridning eller med förväntat långsamt förlopp är osäkert, alltså om i princip alla som ges kastrationsbehandling bör stå på

abirateron eller om det finns en grupp som bör vänta. Utöver att för tidigt insättande av abirateron skulle kunna medföra att effekten förslösas, skulle patienterna få leva länge med läkemedlets biverkningar.

Före kastrationsresistens tycks abirateron förlänga överlevnaden med ungefär lika lång tid som docetaxel, men jämförande studier saknas. Att abirateron vanligen har lindrigare biverkningar kanske faller avgörandet om vilket medel som väljs. De flesta patienter bör kunna tåla abirateron, men många är inte i skick för docetaxel. Om docetaxel och abirateron i kombination ger bättre effekt än medlen var för sig är inte känt, men detta undersöks nu inom den franska studien PEACE.⁶

Abirateron är dock inte det enda läkemedel för ADT som visat förlängd överlevnad som tillägg till kastration vid kastrationsresistens. Enzalutamid är en modern androgenreceptorblockerare, mycket mer kraftfull än äldre typer som bicalutamid. Enzalutamid binder sig till androgenreceptorer, som är proteiner i cellen, och hindrar dels androgener att aktivera receptorer och dels motverkar att aktiverade receptorer stimulerar celledelning.⁷ Vid kastrationsresistens har enzalutamid och abirateron uppvisat jämförbara effekter på överlevnad. Hur väl enzalutamid fungerar i tidigare skeden är okänt, men studier pågår. Det pågår även prövningar med helt nya läkemedel för ADT. Vilket läkemedel eller vilken kombination av läkemedel som kommer att bli standard återstår därför att se.

Referenser:

1. Cornford, P. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur. Urol. 71, 630–642 (2017).
2. Gravis, G. 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. 70, 256–262 (2016).
3. James, N. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N. Engl. J. Med. 377, 338–351 (2017).
4. Fizazi, K. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 377, 352–360 (2017).
5. de Bono, J. S. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 364, 1995–2005 (2011).
6. Messina, C., Messina, M. & Boccardo, F. Abiraterone or Docetaxel for Castration-sensitive Metastatic Prostate Cancer? That Is the Question! Eur. Urol. (2017). doi:10.1016/j.eururo.2017.07.030
7. Scher, H. I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N. Engl. J. Med. 367, 1187–1197 (2012).

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

