

Nya angreppssätt vid metastaserad prostatacancer – ”behandla tidigt”

De senaste fyra åren har behandlingen vid metastaserad prostatacancer genomgått en stor förvandling, där man kort skulle kunna sammanfatta det med ”mer är bättre”. Nu är det ju inte alltid så enkelt och följande text är ett försök att reda ut vad som hänt inom området och vad det betyder för våra patienter och för vården.

Vid ASCO 2015 presenterades den första studien, CHAARTED¹ som kunde visa att mer intensiv behandling i form av tillägg av docetaxel i form av sex 3-veckorskurer (75mg/m²) till kastrationsbehandling vid diagnos av metastaserad prostatacancer gav en påtagligt förlängd överlevnad. Med onkologiska mått mätt en otrolig vinst på 13,6 månaders förlängd total överlevnad. De flesta patienterna i studien hade inte fått någon annan primär behandling, endast en dryg fjärdedel hade genomgått prostatektomi eller strålbehandling innan de diagnostiserades med metastaser. I denna studie hade man prespecificerat att analysera grupper med låg respektive hög tumörbörda, där hög definierades som alla med visceral metastasering eller med fyra eller flera skelettmetastaser varav minst en utanför kotpelaren eller bäckenet. För gruppen med hög tumörbörda var överlevnadsvinsten ännu mer uttalad, det skilde 17 månader mellan behandlingsgrupperna medan medianöverlevnad vid tiden för analys inte var uppnådd för gruppen med låg tumörbörda. Vid en senare uppföljning av studien kunde man inte påvisa någon statistiskt säkerställd överlevnad för dem med låg tumörbörda².

STAMPEDE-studien har presenterat flera av sina armar och för Docetaxel (arm C)³ som tillägg till kastration har likande överlevnadsvinst påvisats, 10 månader i hela gruppen, inkluderande män utan metastaser eller med endast körtelmetastaser och cirka 15 månaders vinst för dem med metastaserad sjukdom. Gruppen utan metastaser var lite för liten för att medge säkra data men de föreföll inte ha någon överlevnadsvinst. I den här studien ingick endast några få procent av män med tidigare kurativt syftande lokal behandling.

För både CHAARTED och STAMPEDE gäller att sekundära effektmått som tid till skelettrelaterade händelser, tid till nästa behandling mm var bättre i kombinationsarmen. Biverkningar av docetaxel var de väntade, dock i något högre utsträckning jämfört med tidigare studier. Mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av toxicitet. Den patientrapporterade livskvaliteten i kombinationsarmen var något lägre under den period när cytostatikan gavs men återgick sedan vid ett år till samma nivå som för kontrollarmen.

En tidigare mindre studie, GETUG-15, hade inte kunnat påvisa någon överlevnadsvinst men när det gjordes en metaanalys av de här studierna⁴ tillsammans med totalt nära 3 000 randomiserade män kunde vi se att tillägget av docetaxel förbättrade överlevnaden och i absoluta tal var det en nio-procentig vinst vid fyra års uppföljning.

Även förstärkt hormonell behandling har prövats för patientgruppen med metastaser vid diagnos. Hittills är abiraterone godkänt på indikationen genom två studier med liknande upplägg. Den första är Latitude⁵ som adderat abiraterone och prednisolon till standard kastrationsbehandling.

Behandlingen gavs kontinuerligt till progress. Inga patienter med tidigare primärbehandling togs med i studien och de skulle också ha minst två av tre högrisk-kriterier. Som riskkriterier räknades mer än tre skelettmetastaser, visceral metastasering och Gleason ≥ 8 . Vid den första interrimsanalysen som visade på tydlig fördel för kombinationen tilläts patienterna att gå över och få kombinationsbehandlingen och vid den finala analysen kunde man visa på 16,8 månaders överlevnadsvinst. Även STAMPEDE-studien har redovisat en behandlingsarm med abiraterone + prednisolon⁶



••• prostatacancer

utöver kastration. Resultaten är mycket lika de som presenterades från LATITUDE. Vid tre år finns en total överlevnadsskillnad på sju procent mellan armarna. Vid subgruppsanalyser kan man inte visa att det finns någon skillnad, alla har vinst av tilläggsbehandlingen oberoende av ålder, utbredning av metastasering mm.

OLIKA VERKNINGSMEKANISMER

I medeltal stod patienter med metastatisk sjukdom på tilläggsbehandlingen i 24–33,2 månader, (LATITUDE respektive STAMPEDE). De biverkningar som rapporteras från de två studierna skiljer sig inte från tidigare studier med abiraterone, vanligt var hypertoni, hypokalemi och påverkan på transaminaser. Värt att notera är att i båda studierna använde man sig av en lägre dos prednisolon, 5 mg dagligen, jämfört med det som tidigare varit standard i kombination med Abiraterone, 10 mg.

Då det nu finns två godkända läkemedel med tydlig överlevnadsvinst men med två olika verkningsmekanismer och administreringsätt uppkommer frågan, vilket ska man välja? De hasardkvoter som presenterats för de olika studierna visar på en större effekt för abirateron men det kan vara vanskligt att bara ta hänsyn till det då patienterna som inkluderats i studierna kommer från delvis lite olika tidsperioder och inte har haft tillgång till salvageterapi i samma omfattning beroende på när andra läkemedel godkännts. Det enda direkt jämförande data som finns kan ge lite ledning. Det handlar om ett mindre antal patienter (566 personer) från STAMPEDE-studien där patienter under en tidsperiod kunde randomiseras till antingen armen med docetaxel eller abiraterone⁷. Vid denna direkta jämförelse kunde man se att endpoints som mest påverkades av PSA-progress utföll till fördel för abiraterone medan cancerspecifik överlevnad och totalöverlevnad inte visade någon skillnad. Omfattningen av grad 3–5 biverkningar var densamma för båda behandlingarna men typen av biverkningar följde respektive läkemedels förväntade profil.

I de här studierna har medelåldern varit relativt låg, 64–67, och de män som inkluderats har varit relativt friska såsom det ofta är i studier. Detta bör man ha med sig när man värderar män för denna behandling. Det nationella vårdprogrammet för prostatacancer rekommenderar att patienter med metastaser vid diagnos ska värderas för kemoterapi i första hand och om de inte bedöms tåla den behandlingen i andra hand för abiraterone. Skillnaden i rekommendation föreligger inte utifrån överlevnadsdata, som är tämligen jämförbara utan beror på den ekonomiska bedömningen som TLV gjort. Kostnadsskillnaden för sex kurer med docetaxel jämfört med två till nästan tre år med abiraterone är ännu för stor.

FLER HORMONELLA PREPARAT

Två ytterligare nya hormonella preparat har prövats vid hormonkänslig nydiagnostiserad prostatacancer, apalutamid och enzalutamid. Apalutamid i TITAN-studien och enzalutamid i två studier, kallade ARCHES och ENZAMET.

TITAN-studien⁸ randomiserade drygt 1 000 patienter mellan enbart kastrationsbehandling och med tillägg av

apalutamid till kastration. 11 procent av männen hade fått tidigare behandling med docetaxel och det var tillåtet att inkludera män med tidigare kurativ behandling. Vid den första interrimsanalysen för överlevnad vid 22,7 månaders medianuppföljning var skillnaden både i radiologisk progressionsfri överlevnad och total överlevnad till fördel för apalutamid och studien avblindades. Patienterna i kontrollarmen tilläts gå över till aktiv behandling. Inte i någon av armarna var medianöverlevnad uppnådd men skillnaden i total överlevnad vid 24 månader är 8,9 procent. Biverkningar var de som tidigare rapporterats för apalutamid och livskvaliteten var inte signifikant skild mellan grupperna.

I ARCHES⁹ randomiserades män 1:1 mellan armarna och det primära utfallsmåttet var radiografisk progress, analyserat med central granskning. Den första analysen gjordes vid en medianuppföljning på 14,4 månader och kunde då visa ett hasardmått på 0,39 för radiografisk progress i kombinationsarmen. I alla prespecifierade subgrupper var effekten på samma nivå. Särskilt att notera att hög eller låg tumörbörda eller tidigare användande av docetaxel, vilket cirka 18 procent hade fått, inte gjorde någon skillnad. I median stod patienterna på behandling med enzalutamid i 12,8 månader. Uppföljningen var alltför kort för att kunna besvara det sekundära måttet total överlevnad.

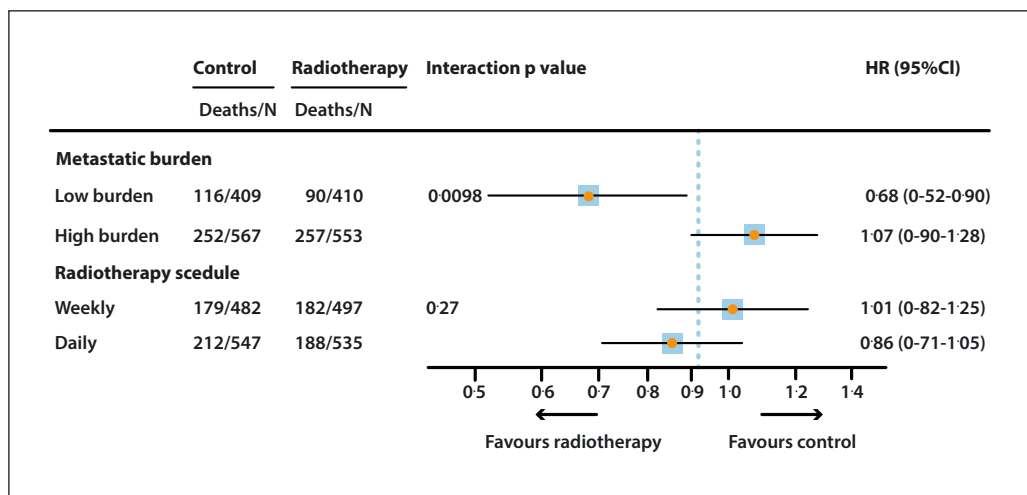
LÄNGRE MEDIANUPPFÖLJNINGSTID

ENZAMET¹⁰ skiljer sig lite från de övriga studierna genom att patienterna utöver kastration fick antingen enzalutamid i experimentarmen eller en standard icke-steroid antiandrogen i kontrollarmen. Andelen patienter med planerad docetaxel-behandling var också hög, för hela studiepopulationen 45 procent och för gruppen med hög tumörbörda 61 procent. Den här studien har en längre medianuppföljningstid, 34 månader. Den längre tiden gör att totalöverlevnad kan analyseras och vid tre år finns en skillnad på 8 procent mellan grupperna, 80 procent lever i enzalutamid-armen jämfört med 72 procent i standardarmen, hasardkvoten var 0,67. Subgruppsanalyser för överlevnad har ännu lite för få händelser för att säkert kunna visa på skillnader. Intressant är dock att det inte verkar finnas någon säker överlevnadsvinst för patienterna som fick docetaxel. De hade också generellt mer biverkningar i form av bland annat neuropatier jämfört med de i gruppen som fick docetaxel och standard antiandrogen.

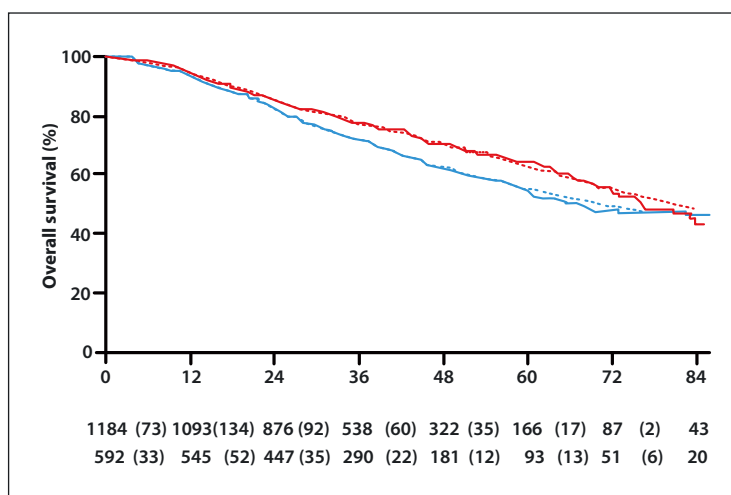
LOKAL STRÅLBEHANDLING

Att lägga till strålbehandling till hormonell behandling för lokalt avancerad sjukdom är sedan SPCG-7-studien presenterades, standardbehandling. Retrospektiva genomgångar har kunnat visa att det kan finnas en vinst att behandla primärtumören även vid metastaserad sjukdom. Den nederländska studien HORRAD¹¹ randomiserade 432 patienter till antingen enbart kastration eller kastration och lokal strålbehandling. Patienterna hade skelettmetastasering, de var utredda med endast skelettscintigrafi och hade ett PSA över 20. De fick strålbehandling med en av två fraktioneringar, 70Gy/35 fraktioner eller 57,76Gy/19 fraktioner. Studien kunde inte visa någon skillnad i total överlevnad för

••• prostatacancer



Parker et al. STAMPEDE-studien med tillägg av strålbehandling till standardterapi. Prespecificerade subgruppsanalyser.



James et al. Overall survival i STAMPEDE för jämförelsen standardbehandling mot tillägg av docetaxel.

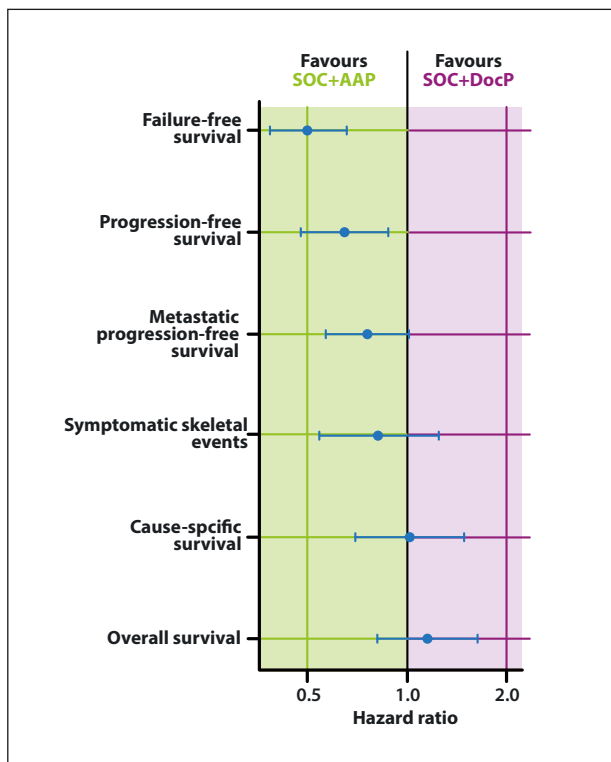
hela gruppen, 45 månader hos de som fått strålbehandling mot 43 månader i kontrollgruppen. Vid analys av subgrupper kunde man dock se en trend för gruppen med mindre än fem metastaser, till längre överlevnad.

STAMPEDE har i arm H värderat tillägg av lokal strålbehandling. Den har då givits antingen som 55 Gy/19 fraktioner eller 36Gy/6fraktioner (1g/vecka). Prövarna var tvungna att före randomisering välja vilken fraktionering de skulle ge patienterna om de blev allokerade till strålbehandlingsgruppen. 18 procent av patienterna som inkluderades hade fått docetaxel. De hade prespecificerat grupper med låg respektive hög metastasvolym, definitionen de använde var samma som i CHAARTED-studien. Här var patienterna utredda med både skelettscintigrafi och CT. För hela studiepopulationen kunde man inte påvisa någon vinst med lokal strålbehandling men för gruppen med låg metastasbörda fanns en absolut vinst vid tre år på åtta procent. Man kunde inte visa någon statistiskt säker skillnad mellan de olika fraktioneringarna. Det var en låg förekomst av både akuta (fem procent) och sena (fyra procent) grad 3–4

biverkningar. Då var ändå cirka 90 procent av patienterna i studien lokalt avancerade med T3-T4-stadium vilket indikerar ett mer omfattande lokalt strålfält. Utifrån detta föreslås i senaste version av vårt nationella vårdprogram att lokal strålbehandling ska övervägas för patienter med begränsad metastasering som inte har någon kontraindikation mot strålbehandling.

Ytterligare studier är på gång som värderar kombinationsbehandling och tillägg av behandling mot primärtumören. PEACE-1 är en fyrramad studie som först randomiserar mellan kastration med docetaxel mot kastration, docetaxel och abiraterone och sedan värderar tillägg av strålbehandling mot prostatan. Att notera är att den stråldos som ges i PEACE-1 är närmast att betrakta som en kurativ dos, 74Gy/35 fraktioner. I ARASENS-studien får patienterna kastrationsbehandling och docetaxel och antingen darolutamid eller placebo. STAMPEDE-studien har ytterligare tre armar under prövning, standardterapi i kombination med antingen abiraterone + enzalutamid, metformin eller transdermalt östrogen.

••• prostatacancer

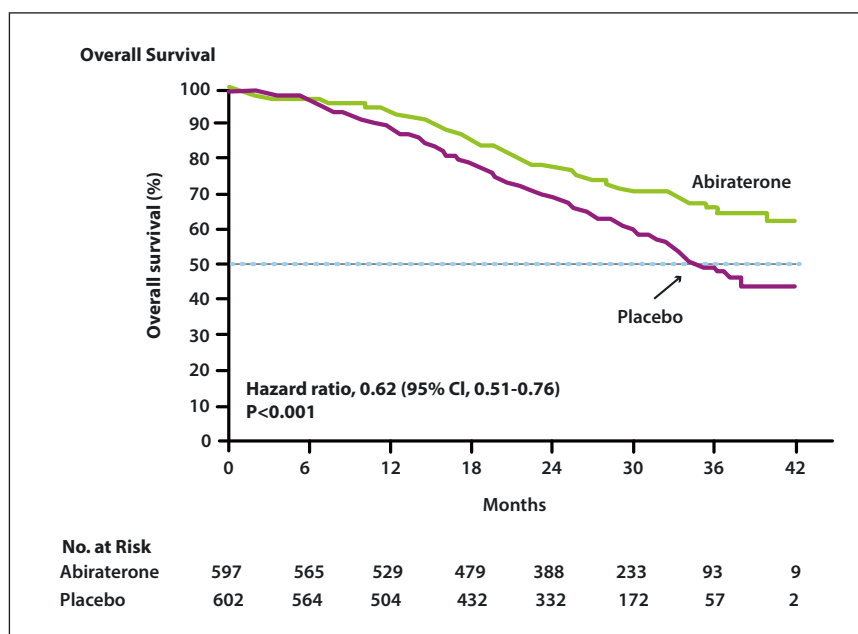


Sydes et al. STAMPEDE, jämförelse mellan de patienter som direkt randomiserades mellan docetaxel och abiraterone som tillägg till kastration.

nell behandling. Mer studieresultat får inväntas. Inväntas gör också studier som värderar kirurgisk intervention mot primärtumören vid metastaserad sjukdom. Tyvärr stängdes den tyska största pågående studien efter att data från STAMPEDE publicerats så ett säkert svar kan nog dröja.

För att ytterligare komplicera bilden har alla de ovan nämnda studierna använt konventionell radiologi, datortomografi och skelettscint för att värdera metastasbördan. Nyare imaging som PSMA-PET-CT har möjligheten att hitta fler metastaser och skulle därmed flytta patienter som vi idag skulle klassificera som lågvolymlig till högvolymlig, så kallad stage migration. Det gör att de data vi känner idag kanske inte riktigt gäller för patienter som är utredda med PET. Det kan också öppna nya möjligheter för metastasriktad terapi, till exempel stereotaktisk strålbehandling mot enstaka skelettmetastaser eller kirurgi av lymfkörtelmetastaser. Ett område som är föremål för flera kliniska studier, men det är inte denna artikels område.

Sammanfattningsvis har mycket positivt hänt för den här patientgruppen som påverkat överlevnaden för våra patienter. Det ställer också högre krav på oss i vården att se till att samarbetet mellan urologi och onkologi fungerar bra då patienterna har tydligt behov av båda professionerna.



Fizazi et al. LATITUDE-studien. Överlevnadsvinsten med tillägget av abiraterone.

INVÄNTAR STUDIERESULTAT

TLV har inte en färdig hälsoekonomisk värdering för apalutamid och enzalutamid som tillägg till kastration i skrivande stund och därför kan de inte rekommenderas. Med lite längre uppföljning och mer solida överlevnadsdata är det mycket sannolikt att de hamnar på jämförbar rekommendation. Utifrån de data som finns kan vi inte rekommendera kombinationen docetaxel tillsammans med någon hormo-

REFERENSER

- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-7.

3. 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*. 2016;387(10024):1163-77.
4. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243-56.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-60.
6. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-51.
7. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-48.
8. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villiers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31.
11. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019;75(3):410-8.
12. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-66.

CAMILLA THELLENBERG KARLSSON, ÖVERLÄKARE VID NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, CAMILLA.THELLENBERG@UMU.SE



Instruktionsfilmer inom ONKOLOGI

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

