

# **Aktuellt inom hormonbehandling av prostatacancer**

**Professor Jan-Erik Damber, Sahlgrenska Universitetssjukhuset**

**Föreläsning på kvartalsmöte 2005-12-03**

Professor Jan-Erik Damber talade om vad som är aktuellt inom hormonbehandling av prostatacancer men han tog också upp några mera allmänna aspekter på sjukdomen.

## ***Nationella riktlinjer för behandling av prostatacancer***

Jan-Erik Damber inledde med att berätta att han är ordförande för en arbetsgrupp vid Socialstyrelsen som arbetar med att ta fram nationella riktlinjer när det gäller behandlingen av prostatacancer och vilka prioriteringar som bör gälla visavi andra sjukdomar. I det arbetet medverkar också patientföreningarna genom att Riksorganisationen för prostatacancer (ROP) är representerad i en särskild grupp som har till uppgift att titta på de förslag som läggs fram i arbetsgruppen.

## ***Mer forskning behövs***

En annan mycket viktig sak är att mer resurser sätts in för forskning och utvecklingsarbete när det gäller prostatacancer. För att en utveckling ska kunna komma till stånd inom prostatacancervården krävs forskning. Jämfört med andra stora cancersjukdomar som bröstcancer och tjocktarmscancer har det satsats förhållandevis lite resurser på just prostatacancer.

I år kommer Cancerfonden att göra en särskild satsning på prostatacancer. I den satsningen kommer säkert även patientföreningarna att bli engagerade.

## ***Prostatacancer den vanligaste cancerformen***

Jan-Erik Damber gick sedan över till att redovisa några statistiska data om prostatacancer som han hämtat från det nationella kvalitetsregistret över cancersjukdomar.

Prostatacancer är som bekant vår vanligaste cancersjukdom. Enligt senast tillgängliga statistiken hade man under år 2004 10 000 nya diagnosticerade fall, vilket är "all time high". Det betyder översatt i incidens, d.v.s. sjukdomens förekomst oberoende av befolkningssammansättningen, att cirka 200 män av 100 000 har sjukdomen. Prostatacancer är också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män. År 2002 avled 2 352 män i denna sjukdom, d.v.s. ungefär 25 procent av de som drabbas av sjukdomen. De flesta män lever alltså med sjukdomen och dör av en helt andra orsaker.

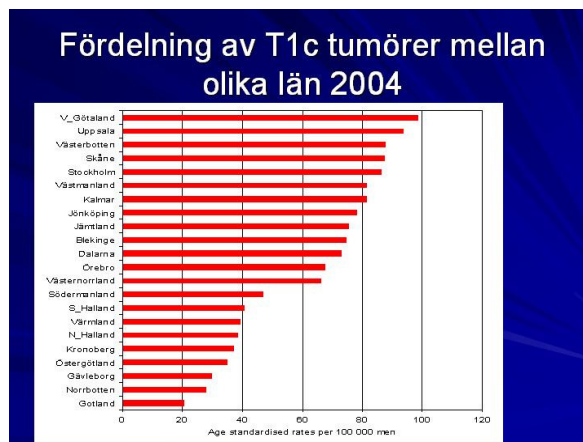
En viktig faktor är också prostatacancerens s.k. prevalens. Det är ett mått på hur många människor som under en viss given tid har sjukdomen. I Sverige ligger prevalensen för prostatacancer på 50 000. Det är alltså det antal patienter som vården har att hantera. Denna siffra är något lägre än den för bröstcancer, där prevalensen ligger på 70 000 fall. Det beror på att denna sjukdom drabbar människan i betydligt yngre ålder än när det gäller prostatacancer.

Prostatacancer har ökat på ett nästan explosionsartat sätt under senare tid. Detta beror framför allt på PSA-testet, som introducerades i början av 90-talet. Detta test har inneburit att man har kunnat diagnosticera prostatacancer i ett tidigt skede, d.v.s. innan sjukdomen har gett upphov

till kliniska symtom. Men trots denna ökning av antalet diagnosticerade fall har faktiskt dödligheten i prostatacancer varit ganska konstant och det finns till och med en tendens till en minskad dödlighet på senare år.

### ***Geografiska skillnader***

Märkligt nog finns det stora geografiska skillnader när det gäller antalet fall som har diagnosticerats enbart med hjälp av PSA-test (se diagrammet). Flest fall har vi i Västra Götaland, medan det är betydligt färre fall på Gotland och i Norrbotten och Gävleborg. Detta beror inte på att man löper större risk att få prostatacancer i Västra Götaland. I stället handlar det om tillgängligheten när det gäller PSA-testet men en förklaring kan också vara att man har olika inställningar eller attityder till PSA-testet. Dödligheten i sjukdomen skiljer sig däremot inte åt beroende på om man bor i Västra Götaland respektive på Gotland eller i Norrland.



Antalet diagnosticerade fall där patienten har en prostatacancer med metastaser har sjunkit något på senare år, vilket naturligtvis är bra. Om man kan sänka andelen patienter som har en avancerad prostatacancer redan vid diagnostillfället, blir naturligtvis förutsättningarna bättre att sänka dödligheten i sjukdomen. För man dör inte av en tidigt lokaliserad cancer, man dör av sjukdomen i ett avancerat skede när den har spritt sig.

### ***Behandling av prostatacancer***

När det gäller behandlingen av lokaliserad prostatacancer kan konstateras att cirka 25 procent inte får någon behandling alls. Det är möjligt att denna grupp kommer att öka med tiden, om vi lär oss att sortera sjukdomen bättre och skilja ut de patienter som inte behöver någon behandling och där man kan nöja sig med regelbundna kontroller.

Kurativ behandling, d.v.s. behandling som syftar till bot, har ökat avsevärt i omfattning. Även hormonbehandling, som är en s.k. palliativ behandling, d.v.s. behandling som inte leder till bot utan som syftar till att fördröja sjukdomens utveckling, förekommer mycket men har minskat något på senare tid.

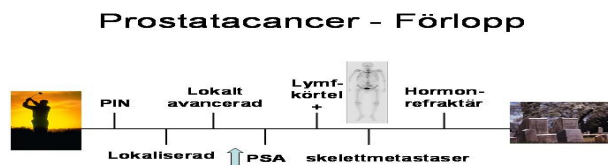
Kurativ behandling är antingen kirurgi eller strålning. Här har i stort sett skett en fördubbling efter år 2000. Detta har naturligtvis fört med sig problem i form av långa väntetider på vissa håll. Väntetiden på Sahlgrenska var en tid upp till sex månader men nu har man lyckats komma ner till 3 – 4 månader. Men inte heller detta är tillfredsställande. Det måste därför

tillföras ytterligare resurser för att vården ska kunna klara tillströmningen av patienter med prostatacancer på ett bra sätt.

Också när det gäller valet av behandlingsmetod skiljer det sig åt mellan olika delar av Sverige. I Västra Götaland är det vanligast med operation medan det i Norrland är en mera jämn fördelning mellan operation och strålning. Inte heller dessa skillnader kan motiveras med hänvisning till medicinsk vetenskap utan beror mera på doktorernas inställning och skilda behandlingstraditioner. Detta är naturligtvis inte bra. Det ska ju inte bero på var man är bosatt när det gäller vilken behandling man kan få.

### ***Prostatacancers förlopp***

Jan-Erik Damber gick sedan igenom hur prostatacancers förlopp kan se ut (se bilden här nedan).



Redan hos den friske mannen kan uppstå förändringar i prostatan som kan vara förstadier till en prostatacancer. Nästa steg är lokaliserad cancer, vilket betyder att canceren håller sig inom prostatan. Den är då möjlig att bota. Problemet är att man inte kan veta om canceren kommer att stanna där eller om den kommer att utvecklas vidare till en farlig sjukdom och hur lång tid detta tar. Om man t.ex. hittar en lokaliserad cancer hos en 75-åring och man vet att sjukdomen utvecklas ytterst långsamt, kan det naturligtvis diskuteras om man ska utsätta honom för någon behandling med de biverkningar som den medför.

Om sjukdomen går vidare i förloppet kan den i ogynnsamma fall leda till en lokalt avancerad prostatacancer. Det innebär att canceren fortfarande finns i prostatan men att den har trängt igenom kapseln, dock utan någon spridning till lymfan eller skelettet. Har canceren spritt sig till lymfkörtlarna eller till skelettet har man passerat den gräns då sjukdomen inte längre går att bota. Det är i dessa fall som hormonbehandling blir aktuell.

Så småningom, cirka 20 procent av de som får sjukdomen, går canceren vidare och bli vad man kallar hormonrefraktär. Då hjälper det inte längre med hormonbehandling. Men även här börjar det hända en del behandlingsmässigt.

Prostatacancer innebär alltså en resa som kan vara väldigt lång. Det kan handla om 20 – 25 år innan man hamnar i ett slutskede av sjukdomen. Men det varierar mellan olika patienter, för en del tar det kortare tid medan andra kanske aldrig når fram till ändstationen. Prostatacancer är således en väldigt varierad sjukdom. Den kan i en del fall vara en rätt ”snäll” sjukdom, där det kan räcker med regelbundna kontroller, medan den i andra fall har ett mycket våldsammare och mera hotfullt förlopp. Man måste alltså ha klart för sig att prostatacancer är en mycket mångfacetterad sjukdom.

## ***Hormonell behandling av prostatacancer***

Jan-Erik Damber gick så in på dagens tema, som var hormonbehandling. Han började med att förklara prostatans funktion. För att prostatan ska fungera normalt krävs manligt könshormon, testosteron. Prostatan har som funktion att förse mannens sädesvätska med vissa ämnen som behövs i samband med befruktning och fortplantning. Dit hör t.ex. PSA (prostata-specifik androgen). Om prostatan är sjuk läcker detta ämne ut i blodet. Men det behöver inte röra sig om cancer, det kan också bero på förstorad prostata eller en urinvägsinfektion.

Prostatan är således för sin funktion beroende av testosteron. Detta bildas främst i mannens testiklar men en liten del kommer också från binjurarna. Och det är detta som är grunden för hormonbehandling av prostatacancer. Antingen så tar man bort testiklarna eller också så ger man ett läkemedel som stänger av de processer som stimulerar bildandet av testosteron. Och eftersom även cancercellerna initialt påverkas av att testosteronbildningen hämmas leder behandlingen till att också canceren trycks tillbaka.

När testosteronet kommer till prostatan sker en process som innebär att testosteronet aktiveras. Denna process kan hämmas genom ett läkemedel som heter Proscar. Det leder till att prostatan krymper. Proscar används därför i första hand vid behandling av godartad prostataförstoring. Det diskuteras nu om detta läkemedel skulle kunna användas för att behandla prostatacancer och framför allt för att förebygga uppkomsten av prostatacancer. En stor amerikansk studie, som omfattat 18 000 friska män, har nämligen visat att för de män som fick Proscar minskade risken att få en prostatacancer efter sju – åtta år med 25 procent.

Kosten och vissa ämnen, såsom E-vitamin och tomater, anses ha en förebyggande effekt. Här handlar det dock inte om att behandla sjukdomen, även om dessa ämnen säkert kan vara nyttiga också för den som redan är drabbad av sjukdomen.

S.k. antiandrogener är ett läkemedel som förhindrar att testosteronet fäster vid prostatacellerna. Därigenom blockeras den process som leder till att testosteronet blir aktivt. Casodex är ett exempel på denna typ av läkemedel.

En viktig fråga är i vilket skede man ska sätta in hormonbehandling, ska den sättas in tidigt eller ska man avvakta. Sätter man in den för tidigt får man ju alla biverkningar. En annan fråga är om man ska ge hormonbehandling intermittent, d.v.s. göra uppehåll i behandlingen under en tid tills PSA-värdena börjar stiga igen. Hormonbehandling kan också ges före en strålbehandling i syfte att krympa prostatan men den kan också ges som en tilläggsbehandling efter en kurativt syftande behandling. Det senare kan tas till om det efter en operation visar sig att patienten hade en särskilt ful prostatacancer. Hormonbehandlingen syftar då till att förebygga att sjukdomen kommer tillbaka.

## ***Är botande behandling alltid "botande"***

Är då botande behandling alltid "botande"? Bilden här nedan visar siffror på detta. Om canceren ligger helt inom prostatakapsel har 84,7 procent av patienterna inte något återfall efter 10 år, d.v.s. ingen återkomst av PSA. I de fall canceren har brutit igenom kapsel sjunker andelen patienter som inte får återfall. En viktig omständighet är om patienten har positiva eller negativa marginaler. Detta är något patienten måste tänka på om han vill ha en nervsparande operation. Risken med en sådan är att patienten får positiva marginaler efter operationen. Och som framgår av diagrammet sjunker i detta fall andelen patienter som inte

får återfall. Patienten får således väga önskemålet om att få behålla potensen mot risken att få positiva marginaler och därmed sämre chans till bot.

### Återfall efter radikal prostatektomi (pN0; SV-, n=617)

| findings at radical prostatectomy | No progression at 4 years | No progression at 10 years |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| organ confined                    | 97.8 %                    | 84.7 %                     |
| focal capsular penetration        | 92.1 %                    | 67.7 %                     |
| established capsular penetration  | 77.8 %                    | 58.4 %                     |
| negative margins                  | 94.6 %                    | 79.4 %                     |
| positive margins                  | 74.0 %                    | 54.9 %                     |

Epstein et al., Am J Surg Pathol 1996

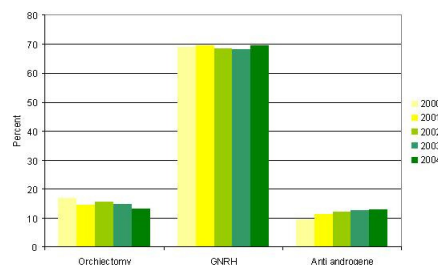
Genom att vi nu opererar så oerhört många patienter får vi ett tillskott av patienter som efter operationen har fått återfall i sjukdomen i form av stigande PSA. Även om det bara rör sig om 10 – 15 procent av alla opererade patienter så blir det ett ackumulerat antal patienter som måste tas om hand. Och då är frågan, ska man sätta in en hormonbehandling tidigt med de biverkningar som följer av det eller ska man ha is i magen och avvakta. På detta finns det i dag inga säkra besked att ge, eftersom vi här står inför en relativt ny företeelse. Detta är ett område där det behövs mera forskning.

#### ***Behandling av patienter som fått återfall***

Om patienten ska behandlas för sitt återfall uppkommer frågan om man ska välja kastration eller om man ska välja behandling med antiandrogener, t.ex. Casodex. Kastration kan antingen vara kirurgisk eller åstadkommas på medicinsk väg med s.k. GnRH-analoger, som tas i form av sprutor. Exempel på sådana läkemedel är Soladex ????? Det är ingen skillnad mellan kirurgisk och medicinsk kastration vad gäller effekten på tumören. En kirurgisk kastration är förstås ett oåterkalleligt ingrepp medan kastration på medicinsk väg alltid kan avbrytas.

Diagrammet här nedan visar den procentuella fördelningen mellan de olika formerna av hormonell behandling i Sverige.

#### Hormonell behandling i Sverige 2000-2004



Även när det gäller de olika formerna av hormonell behandling finns det stora geografiska skillnader i landet. Vad det beror på är svårt att säga. Klart är dock att det är andra än

medicinska skäl som ligger bakom. Även här borde en utjämning ske mellan de olika delarna i landet.

Det är tre grupper av patienter som kommer i fråga för hormonbehandling: 1) patienter som redan vid diagnostillfället har primärt metastaserande cancer, 2) patienter med lokalt avancerad cancer, som inte lämpar sig för strålning eller kirurgi och 3) patienter med återfall efter kirurgi eller strålning. I sistnämnda fall blir frågan när man ska sätta in behandlingen. Avgörande för detta är hur snabbt PSA-värdena stiger. Är ökningstakten mycket långsam eller är det en mycket snabb ökning.

När det gäller opererade patienter med återfall, där cancercellerna går att lokalisera till operationsområdet, t.ex. när patienten har positiva marginaler, kan också strålning vara ett alternativ. Det är dock betydligt svårare att stråla i efterhand, eftersom man inte kan se cancercellerna och därför måste stråla blint där man tror att canceren sitter. Dessutom är risken för biverkningar av strålningen större. Men om strålningen misslyckas är det även här hormonbehandling som står till buds.

Randomiserade studier, d.v.s. studier där patienterna har lottats ut till olika behandlingar, har visat att kastration, kirurgisk eller medicinsk, och behandling med antiandrogener ger lika bra resultat i de fall patienten inte har några metastaser. Har däremot sjukdomen utvecklats till metastaser hos patienten är det bättre med kastrationsbehandling.

Kastration och behandling med antiandrogener skiljer sig åt när det gäller biverkningar framför allt när det gäller det sexuella. Skillnaden i överlevnad efter fem år mellan kastrationsbehandling och behandling med antiandrogener är ett par månader. För en patient som är sexuellt aktiv och vill fortsätta att vara det och som har metastaser har därför kanske anledning att välja behandling med antiandrogener, trots att han då riskerar att sjukdomen tar fart tidigare.

### ***När ska man sätta in hormonbehandling efter återfall***

En fråga är om man ska sätta in hormonbehandlingen i ett tidigt skede eller om man kan avvakta tills sjukdomen ger symtom. En studie som gällde patienter som strålbehandlats visar, att de som fått hormonbehandling samtidigt med strålningen har längre överlevnad än de patienter som fick hormonbehandling först vid uppkomsten av symtom. Liknande studier med patienter med återfall efter kirurgi visar samma sak. Samtidigt är det viktigt att väga in de biverkningarna som följer av hormonbehandling.

Med tidig behandling menas inte hur tidigt som helst. Men man bör dock inte vänta ända tills patienten får symtomen, innan behandlingen sätts in.