

# Nyheter inom prostatacancerforskningen

På ProLiv Västs kvartalsmöte i maj hade föreningen besök av professor Jan-Erik Damber från Sahlgrenska Universitetssjukhuset som föreläste om nyheter inom prostatacancerforskningen. Han inledde med att tacka för det forskningsbidrag om 100 000 kronor som han har fått motta från föreningen. De pengarna kommer väl till pass i den forskning som han och hans forskargrupp på Sahlgrenska Universitetssjukhuset bedriver när det gäller s.k. kastrationsresistent prostatacancer, d.v.s. sådan prostatacancer som inte längre svarar på hormonell eller endokrin behandling. Det handlar om att komma fram till nya läkemedel och nya behandlingsstrategier för just denna patientgrupp.



*Jan-Erik Damber*

## Några siffror om prostatacancer

Prostatacancer är som alla vet den vanligaste cancerformen i Sverige. År 2007 var det 8 870 nya fall. Dock har det skett en successiv minskning i antalet nya fall sedan 2005. Prostatacancer är också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige med 2 600 döda per år enligt den senast tillgängliga statistiken, som är från 2003. Hälften av dessa fall var män över 80 år. Endast 335 var under 70 år (0,7 procent), vilket skiljer sig från bröstcancer, där hälften av fallen gällde kvinnor under 70 år.

Prevalensen, d.v.s. hur många i befolkningen som vid samma tid har sjukdomen, ligger i storleksordningen 60 000 fall.

## Utvecklingen av prostatacancer

När det gäller utvecklingen av antalet fall med prostatacancer från 1970 och fram till 2006 ser man en mycket stark ökning fram till 2005. Detta beror framför allt på införandet av PSA-provet i början av 90-talet. Men det hänger också samman med att befolkningen blir allt

äldre och därmed allt mer utsatt för risken att drabbas av prostatacancer. Att antalet fall gått ned från 2005 beror sannolikt på att man nu har testat av en stor del av den manliga befolkningen, vilket gör att antalet nya fall har börjat plana ut. I USA, som ligger några år före oss, har man sett samma utveckling.

Att det framför allt är PSA-testet som har bidragit till den starka ökningen av antalet nya fall av prostatacancer visar sig i att den tumörtyp som har ökat mest är s.k. T1c-tumörer, d.v.s. den typ av tumör som bara kan upptäckas genom ett PSA-prov. År 2007 var 50 procent av alla nydiagnosticerade tumörer T1c-tumörer. Antalet fall i Sverige varierar

också stort rent geografiskt beroende på i vilken omfattning befolkningen testas för PSA. Däremot är det inte någon större skillnad i dödligheten i prostatacancer mellan olika delar av Sverige.

## Prostatacancer är en livshotande sjukdom

Prostatacancer är således en livshotande sjukdom. Ungefär en fjärdedel av dem som drabbas av prostatacancer dör av sjukdomen medan tre fjärdedelar dör av någon annan orsak och alltså kommer att leva med sin prostatacancer. En annan viktig omständighet är att dagens patienter har mindre och tidigare tumörer. Vi vet att om man går ut och testar män för prostatacancer kommer man att hitta ett stort antal män som har en tumör i prostatan. Men i väldigt många fall kommer dessa män aldrig att märka av sin cancer under sin livstid utan kommer att dö av någon helt annan anledning. Man vet också att av de män i 70-årsåldern som dör genom olycksfall har cirka hälften cancer i sin



prostata. I USA har man genom obduktion av män som dött genom olyckor eller våldsbrott hittat prostatacancer hos män redan i 25-årsåldern.

Det förhållandet att prostatacancer är en dödlig sjukdom samtidigt som den är så oerhört vanlig är naturligtvis ett problem. Behandlingarna är nämligen behäftade med få men bestående och livskvalitetssänkande biverkningar. Mot den bakgrunden är det naturligtvis inte alls bra att behandla män som inte behöver någon behandling. Samtidigt saknar vi prognostiska markörer som kan identifiera potentiellt aggressiva och behandlingskrävande tumörer vid diagnosen. Visserligen kan vi skilja ut de riktigt allvarliga tumörerna med hjälp av den s.k. Gleasonskalan, men problemet är att i det stora flertalet fall ligger tumörerna i mittgruppen i denna skala. (Se faktaruta på sid. 9)

### **Ska man införa en allmän screening för prostatacancer av alla män i Sverige?**

Jan-Erik Damber gick sedan in på frågan om införande av en allmän populationsscreening av prostatacancer i Sverige.

I Sverige infördes för två år sedan i samband med införande av Socialstyrelsens riktlinjer för behandling av prostatacancer en PSA-gräns på 3. Dessförinnan hade gränsen legat på 4. Detta gränsvärde är dock bara ett statistiskt värde. Det är inte så att sannolikheten för att du har prostatacancer är noll om du ligger under 3 och 100 procent om du ligger över detta värde. Gränsvärdet 3 fungerar bara som ett beslutsunderlag för läkaren: ligger PSA-värdet under 3 utreder man inte, ligger värdet över 3 går man vidare med ytterligare undersökningar.

Med ett PSA-gränsvärde på 3 vet man att nästan 20 procent av alla män mellan 50 och 70 år har ett onormalt PSA-värde. Av dessa har 27 procent cancerförändringar i prostatan. Men skulle vi testa alla män mellan 50 och 70 år skulle relationen mellan antalet upptäckta fall av prostatacancer och antalet män som avlider av sjukdomen vara 50 till 1. I dag är relationen mellan antalet upptäckta fall av prostatacancer och dödsfall i sjukdomen 4 till 1, d.v.s. en fjärdedel av alla upptäckt fall leder till att patienten avlider i sjukdomen. En allmän scree-

ning av män mellan 50 och 70 år skulle således medföra oerhört stora konsekvenser både i kostnader och onödigt lidande.

### **Den europeiska screeningstudien**

För några år sedan startades en stor europeisk screeningsstudie. Studien har varit vad man kallar randomiserad, vilket betyder att man har lottat ett antal män som screenats och ett antal män som ingått i en kontrollgrupp. Studien har omfattat 180 000 män från åtta europeiska länder. I Göteborg har studien letts av professor Jonas Hugosson och där har 20 000 män omfattats av screeningprogrammet.

I våras kom en första utvärdering av studien. Den visar att man reducerar risken att dö i prostatacancer med 20 procent om man screenar befolkningen under nio års tid. Det innebär att om man skulle sätta i gång en screeningprogram i Sverige i dag och screena alla män mellan 50 och 70 år så skulle dödligheten i prostatacancer minska från 2 600 fall till 2000 fall efter tio års screening. Samtidigt skulle vi under samma period diagnosticera 25 000 nya fall av prostatacancer. Det innebär att för att rädda livet på en patient så måste vi behandla 48 patienter. Dessutom krävs det att man screenar 1 500 män. Problemet med en allmän screening ligger i balansen mellan behandling och de biverkningar som kan följa av behandlingen och som kan inverka negativt på patientens livskvalitet.

Enligt Socialstyrelsens nuvarande riktlinjer för behandling av prostatacancer, som togs fram för några år sedan, är frågan om införandet av en allmän screening en fråga för forskningen. Däremot rekommenderas en riktad hälsokontroll för patienter med en ärftlig belastning för prostatacancer. Har man t.ex. bröder eller en far eller farbror som har eller har haft prostatacancer bör man alltså gå och testa sig. Detsamma gäller för övrigt också manliga släktingar på mammans sida, eftersom prostatacancer också kan ärvas genom henne.

Socialstyrelsens expertgrupp för prostatacancer kommer nu i augusti i år, på basis av de redovisade resultaten av den europeiska screeningsstudien, att på nytt ta upp en diskussion om allmän screening för prostatacancer. Hittills har den europeiska uro-

**Forts. nästa sida**

logorganisationen tagit ställning mot införandet av en allmän screening. I stället förordar man där fortsatt forskning. Samma inställning har Cancerfonden. Däremot är den motsvarande urologorganisationen i USA, liksom tidigare, för en allmän screening.

Samtidigt understryker alla vikten av att väl-informerade män ska ha rätt att ta ett PSA-prov. Det är alltså ett krav att patienten har fått en information om vad ett PSA-test innebär, så att han kan göra ett aktivt ställningstagande. Oinformerade män ska inte PSA-testas. En broschyr med informationen finns tillgänglig på alla vårdcentraler.

### **Aktiv monitorering kan vara ett alternativ till behandling**

Jan-Erik Damber gick sedan över till att tala om aktiv monitorering som ett alternativ till att behandla cancer i prostatan. I Socialstyrelsens riktlinjer för behandling av prostatacancer rekommenderas denna metod vid lågrisktumörer, d.v.s. lokaliserad cancer där PSA-värdet ligger under 10 och Gleason-talet inte överstiger 6 (3 + 3). Aktiv monitorering är något annat än "wait and see" eller exspektans. Här handlar det i stället om en aktiv och fortlöpande uppföljning av patienten när det gäller utvecklingen av PSA. Man tar också nya biopsier med viss regelbundenhet.

Metoden introducerades av en kanadensisk urolog som heter Laurence Klotz omkring år 2000. Bakgrunden var att man i Toronto i Canada upptäckte så väldigt många nya fall av prostatacancer som alla opererades eller behandlades på annat sätt, vilket naturligtvis var oerhört resurskrävande. Man införde då aktiv monitorering som ett alternativ till behandling

för patienter med lokaliserad cancer och där tumören bedömdes vara av lågrisktyp.

Aktiv monitorering innebär att patienten fortlöpande följs upp enligt följande schema:

- Palpation (undersökning) av prostatan samt PSA-prov vars tredje månad i två år
- Därefter palpation av prostatan och PSA-prov halvårsvis
- Efter två år förnyad biopsi
- Därefter biopsi var tredje år

Så fort man ser minsta tecken till att tumören håller på att utvecklas från en snäll tumör till en mera elakartad så har man möjlighet att gå in med en botande behandling. Enligt Klotz ska något av följande kriterier föreligga innan man går in med en aktiv behandling:

- PSA-värdet fördubblas på kortare tid än 3 år
- Man kan känna tumören med fingret vid palpation av prostatan
- Gleason-värdet på ett cellprov har stigit till 4 vid förnyad biopsi
- Patientens egen önskan

Hur har då detta utfallit? Ja, tittar man på Klotz' eget material är det endast två patienter av totalt 300 som har avlidit under de nästan tio år som metoden har praktiserats. Metoden har också tillämpats på 600 patienter inom ramen för den europeiska screeningstudien. Här är det ingen patient som har dött av sin sjukdom.

Den stora fördelen är naturligtvis att patienten slipper alla biverkningar fram till dess att en behandling måste sättas in. Men det kanske inte behöver ske förrän efter fem år, eller kanske efter sju år, eller så kanske patienten över huvudet taget inte behöver någon behandling för sin prostatacancer. Och även om det bara blir fem år är det naturligtvis en stor vinst för patienten att på detta sätt slippa undan biverkningar i form av kanske inkontinens eller förlorad potens.

Av de patienter som går under aktiv monitorering är det drygt hälften som till slut ändå blir föremål för någon form av behandling för sin prostatacancer. Men i de flesta fall beror detta inte på att tumören har börjat utvecklas till en mera aggressiv tumör utan på att patienten själv väljer att bli behandlad. Patientens ångest och oro spelar här en större roll än hur utvecklingen





*Har du frågor om cancer?*  
**Ring, skicka e-post eller besök  
Cancerupplysningen**

**TELEFON:** 08-517 766 00  
**ÖPPETTIDER:**  
09.30-12.00, 13.00-15.00

**BESÖKSADRESS:**  
Radiumhemmets stora entréhall  
Karolinska Universitetssjukhuset  
**ÖPPETTIDER:** måndag - torsdag,  
09.30-12.00, 13.00-15.00

**E-POST:** cancerinfo@karolinska.se

Cancerupplysningen stöds av Radiumhemmets Forskningsfonder.

av tumören rent objektivt sett ser ut. Det är därför mycket viktigt att patienten får en bra information om vad aktiv monitorering innebär och att patienten kan känna sig trygg med detta. En bidragande orsak till att patienten väljer att bli behandlad kan också vara att han har problem med vattenkastningen, något som ju kan åtgärdas genom att prostatan opereras bort.

### **Ny operationsrobot på Sahlgrenska sjukhuset**

Hösten 2008 fick Sahlgrenska sjukhuset operationsroboten DaVinci. En robotoperation fungerar som titthålskirurgi med den skillnaden att kirurgen kan styra operationsinstrumenten, som förs in i operationsområdet på patienten, via en modul på datorn.



*Operationsroboten Da Vinci. Till höger i bild sitter kirurgen vid sin dataskärm och styr operationsinstrumenten.*

En fördel med robotkirurgi är att instrumenten är multiledade, d.v.s. de kan till skillnad mot handen på en kirurg vridas hur som helst utan några begränsningar. Dessutom växlas kirurgens handrörelser ned av datorn, vilket gör att instrumenten kan styras med mycket stor precision. Kirurgen har också en mycket bättre ergonomisk arbetsställning än vid traditionell kirurgi. Dessutom kan han styra operationsinstrumenten med hjälp av en tredimensionell och förstorad bild av operationsområdet på dataskärmen.

Nackdelen är att roboten kostar 12 miljoner i inköp och dessutom har en driftskostnad på 1

miljon per år. Instrumenten kostar 15 000 kronor per operation. Det krävs därför att man utför många operationer för att det ska bli ekonomiskt försvarbart med en robot. Detta i sin tur kräver att man tar många PSA-prov och att man kanske gärna bortser från möjligheten med aktiv monitorering.

Karolinska sjukhuset började med robotoperationer redan år 2002 och har utfört flest robotoperationer i Europa. Robotar finns också i Malmö och Lund samt sedan en tid också i Jönköping, Halmstad och Varberg.

### **Är robotkirurgi bättre än traditionell öppen kirurgi?**

Är då operation med robot bättre än traditionell öppen kirurgi? Är det någon skillnad i resultaten när det gäller bot eller när det gäller biverkningar i form av inkontinens och impotens? Svaret är att det vet man inte. För att ta reda på detta skulle man behöva lotta patienter mellan robotoperation och vanlig öppen operation. Men det är inte en framkomlig väg. Har man en operationsrobot vill man naturligtvis utnyttja den.

Vad man däremot vet är att kirurgen är viktig oavsett vilken operationsmetod som används. En kirurg som har stor erfarenhet och fallenhet har alltid mycket bättre resultat än en kirurg som saknar sådan erfarenhet eller som inte är lika duktig. Detta talar för att man borde centralisera denna typ av kirurgi till ett antal stora enheter, men detta är naturligtvis inte en helt okontroversiell fråga. Rent vetenskapligt är det dock så att det krävs stora operationsvolymmer för att uppnå goda resultat.

För att få reda på om det är någon skillnad i resultaten mellan robotkirurgi och vanlig öppen kirurgi har nu en jämförande studie startats där man kommer att registrera alla patienter som opereras antingen på vanligt sätt med öppen kirurgi eller med robot. Och där kommer man att jämföra resultaten när det gäller livskvalitet, sjukskrivning, blodförluster, potens m.m. Om några år räknar man med att kunna ge svar på vilken operationsmetod som ger bästa resultat.

*Forts. nästa sida*

## Vad finns att göra vid återfall i sjukdomen efter operation eller strålning?

Hur många patienter botas då genom kirurgi? Man räknar med att cirka 70 procent av patienterna blir botade om sjukdomen är lokaliserad, d.v.s. inte spridd, vid tidpunkten för behandlingen. Men om man tittar på alla som har opererats eller strålats så finner man att mellan 30 – 35 procent av patienterna får återfall. Det betyder dock inte att alla får en utveckling mot en aggressiv cancer. Många återfaller i en snäll form av cancer och kan leva många år med sin sjukdom.

Om patienten får återfall efter en kirurgisk behandling så är det i princip strålning som gäller. Vad som är nytt här är att man har kommit fram till att strålning ska sättas in så tidigt som möjligt efter återfallet. När det gäller risktumörer, d.v.s. stora tumörer som växer nära kapseln på prostatan, bör man till och med stråla innan patienten fått återfall i PSA. Ett dilemma här är dock att man i ett antal fall kommer att stråla patienten i onödan med de biverkningar som strålningen kan medföra. Strålning efter operation medför också som regel svårare biverkningar än när man strålbehandlar tumören i prostatan direkt från början.

Ett sätt att komma till rätta med detta är att utveckla känsligheten på PSA-provet, så att man i ett mycket tidigt skede kan se om patienten håller på att få ett PSA-återfall. Med de nya mätmetoder som håller på att utvecklas kan man mäta PSA-värden mycket exakt, så att man till och med kan mäta PSA som ligger under 0,01.

## Hormonella behandlingar

Vid metastaserande eller spridd prostatacancer är det hormonell behandling som är standardbehandlingen. Den är också aktuell vid lokalt avancerad sjukdom, ibland i kombination med strålning. Vidare sätts hormonbehandling in vid PSA-återfall efter operation eller strålning.

De hormonbehandlingar som används i dag är följande:

- Kirurgisk kastration
- GnRH-agonister, såsom Zoladex, Enanton, Propen

- Antiandrogener, såsom Casodex
- Kombinerad androgen blockad
- Östrogenbehandling
- GnRH-antagonister

De läkemedel som ingår i gruppen GnRH-agonisterna blockerar hypofysens produktion av hormoner till testiklarna så att produktionen av testosteron upphör, vilket gör att man får en medicinsk kastrering. I början får man ta dessa läkemedel i kombination med en antiandrogen, t.ex. Casodex, eftersom patienten får en s.k. flare, d.v.s. en stegring av testosteronet, under den första månaden. Nu har det emellertid kommit ett helt nytt hormonellt läkemedel, Degarelix, som tillhör gruppen GnRH-antagonister eller GnRH-blockerare. Detta läkemedel har en omedelbar effekt på patientens testosteron och sänker testosteronet till noll inom loppet av ett dygn. Detta är särskilt bra för patienter som kommer till behandling med smärtor av sina metastaser.

Degarelix är godkänt i Europa men ännu inte i Sverige. Ett godkännande kommer dock säkerligen under hösten. Degarelix kommer bara att ges med månatliga depåer.

## Går det att förebygga prostatacancer?

Eftersom testosteron har en så avgörande betydelse vid behandlingen av prostatacancer är det naturligtvis logiskt att fråga sig om man kan förebygga uppkomsten av prostatacancer genom att hämma produktionen av aktiva könshormoner. För några år sedan kom en studie i USA som gällde läkemedlet Proscar. Detta läkemedel används som bekant för att minska volymen på prostatan för patienter som har besvär med vattenkastningen. Denna studie visade att risken för prostatacancer för de män som medicinerades med Proscar sjönk. Nu har det kommit en ny studie som gäller ett läkemedel i samma grupp som Proscar och som heter Dutasteride. Den omfattade 8 000 män, som alla hade vänt sig till en urologmottagning med anledning av förhöjda PSA-värden i nivåer mellan 3 och 10. Samtliga män hade genomgått en biopsi som inte visade på någon cancer. Av dessa män lottades en grupp till att få läkemedlet, medan en annan grupp fick sockerpiller, d.v.s. placebo. I båda grupperna togs bio-



psier på samtliga män efter två respektive fyra år. Resultaten från studien har nyligen lagts fram och det visade sig då att de män som fick Dutasteride hade i genomsnitt 23 procent lägre risk att få prostatacancer.

### **Vad har man att erbjuda för behandlingar när cancertumören har blivit hormonresistent?**

Jan-Erik Damber gick avslutningsvis in på de behandlingar som står till buds när patienten inte längre svarar på hormonbehandling, d.v.s. när cancern har blivit hormonrefraktär. De patienter som drabbas av detta kan delas in i två grupper. Den ena gruppen gäller patienter som har fått hormonbehandling för spridd cancer men där patienten får ett stigande PSA eller drabbas av smärta eller viktminskning. Den andra gruppen består av patienter som har fått hormonbehandling för PSA-återfall efter operation eller strålning och som kommer tillbaka med stigande PSA men utan några symptom.

Vad har man då att erbjuda dessa patienter? Ja, vad som i dag kan erbjudas är behandling

med cytostatika. I första hand handlar det då om läkemedlet Taxotere. I dag vet man att denna behandling förlänger livet för patienten med i genomsnitt tre månader. Men detta är ett medelvärde. Många patienter svarar mycket bra på detta läkemedel och kan få en förlängning av livet flera år, medan andra kanske inte alls svarar på behandlingen.

Jan-Erik Damber kom också in på ett helt nytt hormonläkemedel som håller på att tas fram och som heter Abirateron. Medlet verkar på det sättet att det stoppar all produktion av testosteron, inte bara det som bildas i testiklarna utan också det testosteron som produceras i andra delar av kroppen, inklusive själva cancertumören.

Det nya läkemedlet har hittills prövats i ett antal mindre studier som visat på positiva resultat. I höst planerar man att starta en studie där flera hundra personer ska ingå, bland annat kommer ett antal patienter i Göteborg att ingå. Målgruppen är patienter där den vanliga hormonbehandling inte längre har någon effekt.

Ett annat mycket lovande nytt läkemedel vid hormonrefraktär prostatacancer är Alpharadin. Läkemedlet använder radiumisotoper som söker upp och dödar cancercellerna i skellettmetastaserna. Fas II-studien av läkemedlet har visat att det kan förlänga överlevnaden med 41 procent. Efter två år levde 30 procent av patienterna genomfört med 13 procent av de patienter som fått placebo. Risken att dö minskade med 53 procent jämfört med placebo-patienterna. Läkemedlet genomgår för närvarande en fas III-undersökning.

Referent  
*Åke Lindgren*

### **Faktaruta**

- Gleasonskalan bygger på en analys av tumörens cancerceller utifrån en skala från 1 – 5, där 1 och 2 står för en mera beskedlig cancer, 3 för en medelaggressiv cancer, 4 för en mera uttalat aggressiv cancer och 5 för en mycket allvarlig och aggressiv cancer med dålig prognos. Patologen adderar så värdet på den vanligaste celltypen i tumören med värdet på den celltyp som är näst vanligast. Om båda dessa värden är 3 utgör Gleasonvärdet alltså summan av  $3 + 3 = 6$ .
- Metastaserande prostatacancer innebär att cancern har bildat dottertumörer.
- Fas II och Fas III är olika stadier av undersökningar som ett läkemedel genomgår innan det kan godkännas.
- Placebo – verkningslöst medel. Deltagarna i en läkemedelsstudie vet inte om han får det riktiga läkemedlet eller det verkningslösa medlet – placebo.

**Föreläsningen finns inspelad** på DVD-skiva, som finns för utlåning till våra medlemmar. Den kan beställas hos Åke Lindgren på telefon **031-13 79 30** eller via e-post ***ake.lindgren36@bredband.net***.