

Behandling av avancerad prostatacancer

Måndagen den 5 mars anordnade ProLiv Väst två föreläsningar på Handelshögskolan i Göteborg om behandling av avancerad prostatacancer. Inbjudna som föreläsare var professor Jan-Erik Damber samt onkologen Ingela Franck Lissbrant, båda från Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Föreläsningarna genomfördes i samarbete med läkemedelsföretagen Sanofi och Janssen.

Behandlingsalternativ vid återfall

Jan-Erik Damber gick i sin föreläsning igenom de behandlingar som är aktuella vid avancerad prostatacancer. Med lokalt avancerad prostatacancer avses de fall där patienten har fått återfall i sjukdomen efter kurativt syftande behandling med operation eller strålning. En fråga är då om man ska sätta in hormonbehandling direkt när PSA börjar stiga eller om man ska avvakta tills PSA nått en viss nivå.

I en studie som omfattade 1 352 män fann man att det spelade inte någon roll om man satte in behandlingen tidigt eller sent. Tiden för utvecklingen av metastaser var densamma i båda fallen. Däremot lönade det sig att sätta in behandlingen tidigt i de fall PSA-värdet steg snabbt med en kort dubblingstid.

Risken för metastaser

Risken för att utveckla metastaser är större ju högre PSA-värdet är. Risken ökar också om PSA-värdet har en snabb ökning och en kort dubblingstid. *Denosumab*, som är ett nytt läkemedel som används för att förebygga frakturer på grund av benskörhet, har visat sig ha en förebyggande effekt också när det gäller skelettmetastaser för de patienter som har kort dubblingstid för PSA. Läkemedlet är dock ännu inte godkänt för en sådan behandling.

Hormonbehandling

De patientgrupper som är aktuella för hormonbehandling är

- Patienter som har metastaser redan vid diagnosen.
- Patienter med lokalt avancerad sjukdom,

där tumören inte bara finns i prostatan utan även utanför prostatan. Det kan då vara aktuellt med hormonbehandling i kombination med stålning eller kirurgi.

- Patienter som har fått återfall efter kirurgi eller strålning med högt PSA-värde och snabb ökning av detta värde.

De typer av hormonbehandling som finns att tillgå är följande

- Kirurgisk kastration
- GnRH-agonistser (medicinsk kastrering)
- Antiandrogener
- Total androgenblockade (GnRH agonistser + antiandroger)
- Östrogener (kvinnligt könshormon)
- Nya terapier – GnRH blockerare

Kirurgisk kastration innebär att man tar bort testiklarna. Det görs dock mera sällan i dag. I stället handlar det numera i de flesta fall om en medicinsk kastrering. Det sker genom en grupp av läkemedel som kallas GnRH-agonister. De ger en kastrationseffekt som är likvärdig med kirurgisk kastration. Exempel på läkemedel av denna typ är *Zoladex*, *Enanton* och *Procren*.

Kastrationsbehandlingen leder ganska snabbt till att nivån på det manliga könshormonet testosteron går ned, dock inte till noll, eftersom testosteron bildas också i binjurarna. GnRH-läkemedlen används framför allt på patienter som har metastaser och där man vill uppnå en snabb kastrationseffekt.

Biverkningar efter kastrationsbehandling

Kastrationsbehandling är förenad med vissa biverkningar oavsett om den sker kirurgiskt eller medicinskt.

Det handlar om förlust av sexuell lust. Man kan besväras av blodvallningar och svettningar på ungefär samma sätt som kvinnor drabbas efter menopausen. En annan vanlig biverkan är viktuppgång. Man kan också få lägre blodvärdet, minskad muskelmassa och sämre fysisk kapacitet. Det är därför väldigt viktigt att den kastrerade mannen är fysiskt aktiv och rör sig



mycket för att motverka denna effekt. Detta kan till och med förlänga överlevnaden enligt studier som har gjorts.

En mera ovanlig biverkan är att den kognitiva förmågan påverkas. Det förekommer också att mannen drabbas av depression. Osteoporos eller benskörhet är en annan biverkan. Behandlingen medför också en ökad risk för vissa metabola sjukdomar, bl.a. diabetes typ 2, samt hjärt- kärlsjukdomar. Den leder också i slutändan till en ökad dödlighet av annan orsak än prostatacancer.

Nya läkemedel på gång

När hormonbehandlingen inte längre fungerar talar man om kastrationsresistent sjukdom. Det är när PSA-värdet stiger trots att testosteronet ligger på kastrationsnivå. I dessa fall övergår man som regel till kemoterapi, d.v.s. behandling med cytostatika, som Ingela Franck Lissbrant kommer att ta upp i sin föreläsning.

Men det har på senare tid också tillkommit andra läkemedel som kan sättas in vid kastrationsresistent prostatacancer. Dagens Medicin hade nyligen en artikel om nya läkemedel som är på gång. Det framkom där att av alla nya läkemedel som håller på att tas fram är så mycket som 30 procent cancerläkemedel. Det visar att de senaste årens forskning om tumörsjukdomar har haft en effekt. I en tio i topplista av dessa nya läkemedel kom en ny tumörbromsande medicin på andra plats. Det är läkemedlet Abirateron eller *Zytiga*. Som nummer åtta kom en ny form av mild hormonbehandling med det nya läkemedlet *Enzalutamid*.

Zytiga

Att prostatacancer blir kastrationsresistent beror på att tumörcellerna ändrar sig, så att de kan börja producera sitt eget hormon och kan då växa trots att testiklarna inte längre ger ifrån sig något testosteron. Zytiga verkar på det sättet att de stänger av produktionen av testosteron både i binjurarna och inne i cancercellerna.

I en studie med patienter, som genomgått cytostatikabehandling, fann man att detta läke-

medel gav en överlevnadsvinst på 4,6 månader jämfört med de patienter som fått sockerpiller. Detta är ett medelvärde. Många av patienterna hade en längre överlevnad och andra en kortare överlevnad. Och en tredjedel av patienterna i studien svarade inte alls på behandlingen.

Zytiga har tidigare bara varit godkänt för behandling av patienter som genomgått cytostatikabehandling. Nu är läkemedlet också godkänt att användas före en sådan behandling.

I en studie med patienter som blivit kastrationsresistenta och som hade metastaser satte man in Zytiga direkt efter det att patienten blivit kastrationsresistent. Man fann då en ökad överlevnad utan tillväxt av metastas på 8,3 månader jämfört med kontrollgruppen med sockerpiller. Också detta är ett medelvärde. Behandlingen hade också en tydlig effekt

på den totala överlevnaden.

Andra nya tumörbromsande läkemedel

Det cancerläkemedel som kom på åttonde plats i Dagens Medicins tio i topplista, Enzalutamid, är inte godkänt i Sverige ännu, men däremot får det användas i USA för patienter med metastaser och som genomgått kemoterapi. Detta läkemedel tillhör gruppen antiandrogener men är oerhört mycket mera effektivt än de andra läkemedlen i denna grupp. För patienter med metastaser och som inte längre svarar på cytostatikabehandling ger detta läkemedel en överlevnadsvinst i storleken fem månader. Det har också relativt få biverkningar. Man räknar med att läkemedlet ska bli godkänt för användning även i Sverige under det närmaste året.

Ett annat nytt lovande tumörbromsande läkemedel som är på gång heter *Cabozantinib*. I en nyligen avslutad fas III-studie har man sett en påtaglig minskning av tumörtillväxt i metastaser.

Strålande läkemedel förlänger överlevnad

En annan typ av läkemedel mot avancerad prostatacancer är

Forts. på nästa sida



Jan-Erik Damber

Alpharadin, som snart väntas bli godkänt för behandling av spridd prostatacancer. Det är ett radioaktivt alfastrålande läkemedel som testats på patienter med skelettmetastaser. Också här ser man en ökad överlevnad.

Behandling med vaccin

Det pågår också studier med olika typer av vacciner vid behandling av prostatacancer. Syftet med denna typ av behandling är att stärka immunförsvaret så att det angriper och dödar cancercellerna i kroppen. Det handlar alltså inte om vaccination av det slag som syftar till att förebygga olika typer av infektionssjukdomar utan om ett vaccin som ges i behandlingssyfte.

Studier av detta slag pågår även vid Sahlgrenska sjukhuset.

Ett exempel på denna typ av läkemedel är *Prostvac*, som i en mindre fas 2-studie visat en betydande överlevnadsvinst på hela 8,5 månader.

Jan-Erik Damber avslutade med att framhålla att även om varje enskilt läkemedel bara ger en överlevnadsvinst på fyra, sex månader så kan en kombination av dessa läkemedel sammantaget komma att ge betydande vinster i överlevnad, där det kanske handlar om år. Men det kräver att sjukvården lär sig att använda de nya läkemedlen, att kombinera dem på ett bra sätt och att ta reda vilka patientgrupper som passar för behandlingen.

Behandling av avancerad prostatacancer ur onkologens perspektiv

Ingela Franck Lissbrant inledde med att framhålla att utvecklingen när det gäller behandlingen av avancerad prostatacancer har gått otroligt fort på senare tid. För tio år sedan

hade man inte mycket mer att erbjuda än en "handpåläggning" och möjligtvis en kortisonbehandling.

2004 ett magiskt år

2004 är ett magiskt årtal för onkologin. Då kunde man för första gången visa att cellgiftsbehandling med det nya cytostatikaläkemedlet *Docetaxel* hade en symptomlindrande och överlevnadsförlängande effekt på metastaserad prostatacancer.

Cancersjukvården står dock inför en gigantisk utmaning. Det gäller att rätt patient får rätt behandling vid rätt tidpunkt. Men för att kunna svara upp mot dessa krav är det absolut nödvändigt att patienterna involveras i studier i betydligt större utsträckning. I dag är det bara 1 – 2 procent av patienterna som deltar i någon form av studie om behandlingen av avancerad prostatacancer.

Det krävs att sjukvården lär sig att använda alla de nya preparat som har kommit ut både när det gäller effekten av läkemedlen och de biverkningar som är förknippade med behandlingen. Det handlar dessutom i många fall om

mycket dyra läkemedel - som exempel kostar en månads behandling av en patient med det nya läkemedlet Zytiga 30 000 kronor - och därför är det rimligt att myndigheterna ställer krav på en uppföljning när det gäller vilken nytta dessa nya läkemedel har för patienten.

En snabbkurs i tumörbiologi

Innan Ingela Franck Lissbrant gick över till att beskriva hur cytostatikabehandling fungerar fick vi en "snabbkurs i tumörbiologi". I våra kroppar sker ständigt ett utbyte av celler. Det är en helt normal process, som är mycket strikt reglerad. Om celledningen blir okontrollerad leder det till cancer.

Inne i varje cell finns i cellkärnan ett styrsystem som reglerar hur celledningen ska gå till. Det är där vårt DNA finns. Cancer uppkommer när cellkärnans DNA skadas, vilket leder till att celledningen blir okontrollerad. Ingela förklarade detta med att "gasen har hängt sig, bromsen fungerar inte och mekanikern är sjuk". Cancercellen utmärker sig genom sin oförmåga att



Ingela Franck Lissbrant



dö, vilket leder till okontrollerad tillväxt. Den blir okänslig för tillväxthämning. Dessutom lär sig cancercellen att skapa nya blodkärl, så att den kan ta sig ut i blodomloppet och på så sätt sprida sig till andra organ.

Hur fungerar cytostatikabehandlingen?

Cellgifterna fungerar genom att påverka arvs-massan inne i cancercellerna, så att celldelningen hämmas och cellerna dör. Behandlingen ges antingen genom dropp, som patienten får på öppenvårdsmottagningen var tredje vecka, eller med en tablett som patienten tar varje dag. Under behandlingstiden lägger man in pauser för att de friska cellerna i kroppen, som också påverkas av cellgifterna, ska kunna återhämta sig.

Biverkningar efter cytostatikabehandling

Eftersom även de normala cellerna påverkas av cellgifterna medför behandlingen ofta olika former av biverkningar som förlust av hår eller blåsor i munnens slemhinnor. Den ur medicinsk synpunkt farligaste biverkan av cellgiftsbehandling är påverkan på blodmärgen, vilket leder till dåliga blodvärden och hög infektionskänslighet. Det förekommer också att patienten drabbas av diarréer på grund av påverkan på tarmens slemhinnor. Illamående är en annan ganska vanlig biverkan, men det har man lyckats komma till rätta med på senare tid och är i dag inte något stort problem.

Behandling med Docetaxel

Det cellgift som i dag används mest är Docetaxel. Det har i studier visat sig ge en överlevnadsvinst på i genomsnitt tre månader, men det är viktigt att framhålla att detta är ett medelvärde.

Ingela Franck Lissbrant har t.ex. en patient som avslutade sin cellgiftsbehandling för ett och halvt år sedan och som fortfarande är i behandlingspaus.

Docetaxel ger också symptomlindring. Det fungerar också som "dörröppnare" för andra nya läkemedel, som i många fall bara är god-

kända att användas efter avslutad cellgiftsbehandling.

De patienter som får behandling med Docetaxel är män med spridd (metastaserad) prostatacancer, där kastrationsbehandling inte längre fungerar, och där patienten har symptom i form av smärta eller svullnader eller där PSA rör sig mycket snabbt och har kort dubbelringtid. Enligt de nya nationella riktlinjerna för behandling av prostatacancer som Socialstyrelsen håller på att ta fram har behandling med Docetaxel fått en mycket hög prioritet.

Ny studie om användningen av cytostatikabehandling mot avancerad prostatacancer

Ingela Franck Lissbrant redogjorde i sin föreläsning också för en studie som hon lett och som presenterats helt nyligen. Frågeställningen var hur stor andel av alla män som dog i prostatacancer mellan åren 2009 och 2010 som erhölet cytostatikabehandling. Man tittade också på i vilken mån behandlingsfrekvensen påverkades av patientens ålder, samsjuklighet, utbildningsnivå och bostadsort. Studien genomfördes genom en samkörning av två stora register, PCBaSe, som är en databas för klinisk



epidemiologisk forskning om prostatacancer, samt Apoteket Farmacis register 2008-2010, där all cytostatikabehandling finns registrerad på individuell nivå med doser och behandlingsdatum.

Det visade sig att av de 2677 män som dog i prostatacancer under **Forts. på nästa sida**

denna tid erhöll 556 (21 procent) någon typ av cytostatikabehandling under de sista åren av sina liv. Av dessa fick hälften cytostatika under de sista sex månaderna i livet och 20 procent så sent som under de två sista månaderna i livet. En cellgiftsbehandling i ett så sent skede kan starkt ifrågasättas, eftersom behandlingen då i många fall kan göra mer skada än nytta.

Studien visade också att andelen av männen som fått cytostatikabehandling var större bland de som genomgått en primärt kurativ behandling (operation eller strålning), som var yngre än 70 år, som hade mindre samsjuklighet och som hade en hög utbildningsnivå.

Ålder får i sig aldrig vara avgörande för vilken behandling som ska sättas in, men när det gäller cytostatikabehandling är det naturligtvis så att en man som är över 80 år har svårare att klara behandlingen. Men om han i övrigt har god hälsa och är allmänt pigg så finns det ingenting som hindrar att man prövar att ge cytostatikabehandling även till en sådan patient.

Att också utbildningsnivå påverkar i vad mån patienten får behandling med cytostatika är naturligtvis inte bra, men det är viktigt att vi är medvetna om detta så att vi har möjlighet att göra något åt det.

Det fanns också regionala skillnader när det gäller denna typ av behandling. Bl.a. visade studien att Västra Götalandsregionens användning av cytostatikabehandling låg på en ganska låg nivå. I dag har dock frekvensen av cytostatikabehandlingen i regionen ökat högst avsevärt.

Slutsatsen är att studien tyder på en underbehandling av män mellan 70 och 80 år med avancerad prostatacancer och som för övrigt är friska. Dessutom ges behandlingen i många fall för sent. Slutligen finns det geografiska skillnader när det gäller denna typ av behandling som inte är acceptabla.

Nya läkemedel

Ingela Franck Lissbrant kom också in på de nya läkemedlen som är på gång. *Cabazitaxel* är ett nytt sådant cytostatikaläkemedel som är en vidareutveckling av *Docetaxel*. Det ges till män

med metastaserad, kastrationsresistent prostatacancer som inte längre svarar på behandling med *Docetaxel*. Enligt en studie ger det 2,4 månaders överlevnadsförlängning i genomsnitt. Även detta läkemedel är, som all cytostatikabehandling, förenat med biverkningar som trötthet, infektionskänslighet och diarré. Behandling med *Cabazitaxel* ges för närvarande inte inom Västra Götalandsregionen. Det beror på att kostnaderna anses vara för höga i förhållande till den effekt som läkemedlet ger.

Zytiga är ett annat nytt läkemedel som har kommit under senare tid. Det har varit mycket omdiskuterat på grund av de höga kostnaderna för läkemedlet och på många håll i landet har man inte fått använda det. Västra Götalandsregionen är en av de få regioner i landet som har haft i gång behandling med *Zytiga* under hela förra året. Det ger en genomsnittlig överlevnadsvinst på 4,8 månader. Biverkningar före-



Några medarbetare vid den uroonkologiska mottagningen

kommer i form av trötthet, ödem (svullna ben), kaliumbrist och i några fall diarré.

Ingela Franck Lissbrant berörde också de nya läkemedlen *Enzalutamid* och *Alpharadin*, som Jan-Erik Damber var inne på.

Hur arbetar man vid den uroonkologiska mottagningen på Sahlgrenska sjukhuset?

Avslutningsvis berättade Ingela Franck Lissbrant, nu tillsammans med urologsjuksköterskan Christina Hansson, om arbetet vid den uroonkologiska mottagningen på Sahlgrenska sjukhuset.

En viktig del är den multidisciplinära konfe-



rensen, som man har en gång varje vecka och som innebär att alla kompetenser finns samlade på ett ställe. På dessa konferenser deltar alla onkologer och urologer som är i tjänst och där har man en gemensam genomgång av de fall som är anmälda till konferensen. Det gäller både botande behandling och behandling av avancerad prostatacancer. Man har också särskilda mottagningar för män med avancerad prostatacancer som får cytostatika, hormonbehandling eller strålbehandling och dessutom en särskild mottagning för män med avancerad prostatacancer som får strålbehandling i smärtlindrande syfte.

Ordnat införande av nya läkemedel

I Västra Götalandsregionen har man ett särskilt system för införande av nya dyra läkemedel som kallas "ordnat införande". En ansökan om ett sådant ordnat införande gjordes 2012 för läkemedlet Zytiga. Ansökan omfattade 70 patienter vid Sahlgrenska sjukhuset och för detta beviljade regionen 42 miljoner kronor. För att följa upp effekten av läkemedlet och göra en utvärdering av biverkningar har man öppnat en särskild mottagning för de män som får behandling med Zytiga.

Utvärderingen har visat att 65 – 70 procent av patienterna har nytta eller god nytta av be-

handlingen, medan 30 – 35 procent inte svarar alls på behandlingen. Biverkningarna är i allmänhet milda. Det kan handla om trötthet och svullna ben. Men många patienter upplever att de blivit betydligt piggare av behandlingen. En biverkan är kaliumbrist och påverkan på levern. Det är därför viktigt att dessa patienter följs upp noga.

Nytt klinikregister

Ingela Franck Lissbrant avslutade sin föreläsning med att berätta att man på Sahlgrenska sjukhuset och i övriga Sverige planerar att inrätta ett särskilt klinikregister för alla patienter med avancerad prostatacancer, där alla behandlingar skall följas upp på ett ordnat sätt. Utmaningen är att *rätt patient får rätt behandling vid rätt tidpunkt*. Och för det krävs det mera forskning, både ute i laboratorierna och genom kliniska studier. Och viktigast av allt: vi måste öka patienternas delaktighet i vården.

Åke Lindgren
Referent