

# Behandling af hormonrefraktær metastatisk prostatacancer

Overlæge Lisa Sengeløv, overlæge Ole Peter Klarskov & læge Stellan Karlsson

Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling og Urologisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Skejby, Urologisk Afdeling

Prostatacancer (PC) er over de seneste 15 år blevet diagnosticeret med en stigende hyppighed. I samme periode har dødeligheden af PC i Danmark været næsten stationær med ca. 1.000 dødsfald årligt. Alle patienter med metastatisk PC vil med tiden få hormonrefraktær sygdom, som vil være fatal, hvis de lever længe nok.

Næsten alle, som dør af PC, oplever et terminalt forløb, der er præget af svære almene symptomer og et stort forbrug af sundhedsvæsenets ydelser [1]. De karakteristiske symptomer og fund er træthed, smerter, anæmi, væggtab, frakturer, ureterobstruktion, lymfeødem, infravesikal obstruktion og prostatablødning. Hen ved 10% af alle patienter med diagnosticeret PC får medullær kompression [2]. Progressionshastigheden er individuelt meget forskellig, og forløbet kan strække sig over en årrække, men ved klinisk progression efter endokrin behandling er overlevelsen mediant kun omkring ni måneder. Ved behandling af hormonrefraktær PC (HRPC) prioriteres symptomlindring og livskvalitet højt.

Definitionen på HRPC er kontroversiel. Den rækker fra progression efter førstelinje endokrin behandling til resistens over for alle hormonelle påvirkninger og forudsætter testosteron i kastratniveau.

I det følgende beskrives status for den onkologiske og den understøttende behandling, mens behandling af sygdomskomplikationer ikke berøres.

## Endokrinbehandling

Endokrin manipulation virker livsforlængende og symptomlindrende ved PC. Når den svigter, er muligheden for sygdomskontrol begrænset. Kastrationsstatus bør oprettholdes, da egenproduktion af testosteron kan stimulere sygdommen til opblussen. Er førstelinjebehandlingen medicinsk eller kirurgisk kastration, suppleres med et antiandrogen, som gives så længe, der er målbar effekt. Antiandrogen i førstelinjebehandling seponeres ved progression, og i stedet gives kastrationsbehandling. Har et først anvendt antiandrogen haft god effekt, kan et alternativt antiandrogen forsøges som tredjelinjebehandling. Antiandrogene kan bevirke paradokse stimulerende virkning, og skal seponeres (*withdrawal*-effekt), når sygdommen progredierer.

Som tredjelinje endokrinbehandling kan også parenteral østrogenoterapi forsøges. Effekten ved skift af endokrinbehandling er beskedent og kortvarig med målbar behandlingsgevinst hos under halvdelen. I gunstige tilfælde kan virkningen vare i op til et år. Andenlinjebehandling har endnu ikke vist livsforlængende effekt [2], og det er uafklaret, om tidlig start på andenlinjehormonbehandling er bedre end senere behandlingsskift.

## Prednisolon

Prednisolon kan benyttes i den terminale del af sygdomsforløbet. Det har gavnlige effekter på appetit og almentilstand og fører ofte til en forbedring af patientens humør. Endvidere har prednisolon en potenserende effekt på den samtidige smertebehandling [3].

## Kemoterapi

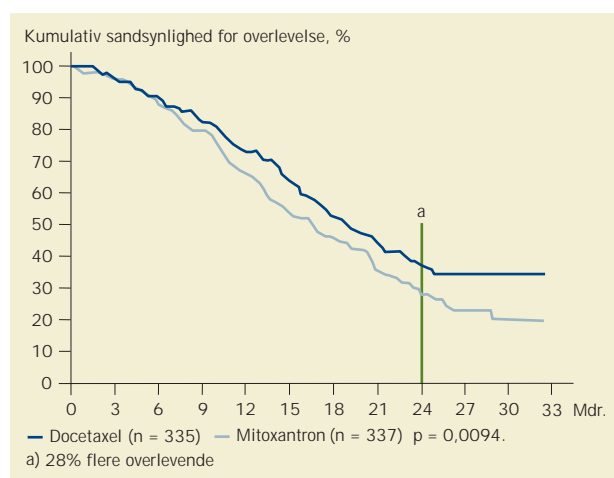
I 1996 blev der publiceret et randomiseret forsøg med prednisolon versus behandling med prednisolon og mitoxantron til patienter med HRPC. Resultaterne af forsøget viste en forlængelse af overlevelsen med tre måneder i den gruppe, der fik kemoterapi, men der var for få patienter i forsøget til, at resultatet var signifikant. Først otte år senere er der kommet resultater af to randomiserede fase III-forsøg med henholdsvis 900 og 1.000 patienter, og i begge studier påvises det, at behandling med docetaxel/prednisolon sammenlignet med mitoxantron/prednisolon respektive docetaxel/estramustin/prednisolon sammenlignet med mitoxantron/prednisolon giver en signifikant forlænget overlevelse på mediant ca. tre måneder [4, 5] (**Figur 1**). Sammenfattende kan man estimere, at kemoterapi giver en levetidsforlængelse på mediant seks måneder sammenlignet med prednisolon alene, hvilket blev bekræftet i data fra et norsk studie af *Fosså* fremlagt ved Prostate Cancer Symposium 2006. Et vigtigt resultat af forsøgene

### Faktaboks

Behandlingen af hormonrefraktær prostatacancer er lindrende og livsforlængende. Behandlingen omfatter

- Andenlinjeantihormonbehandling
- Østrogener
- Prednisolon
- Kemoterapi
- Pallierende strålebehandling
- Understøttende behandling

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Behandling hver tredje uge med docetaxel versus mitoxantron. Figuren er baseret på data fra [5].

var signifikant smertelindring og forbedret livskvalitet i docetaxelgrupperne trods bivirkninger.

Standardbehandlingen i Danmark er docetaxel og prednisolon til patienter med HRPC med metastatisk sygdom, hvis de opfylder kriterierne, dvs. har stigende prostataspecifikt antigen (PSA) ved kastratniveau af testosteron efter behandling (og seponering) af antihormon og en acceptabel lever-, nyre- og knoglemarvsfunktion. Timingen af kemoterapi er ikke helt afklaret, men der er konsensus i Danmark om at vente, til patienten har symptomer af hensyn til risikoen for bivirkninger. Bivirkningerne er træthed, knoglemarvstoksicitet, hårtab, gener fra neglene og gastrointestinale symptomer.

Der er publiceret en del studier med kombinationsbehandlinger med førstelinje- og andenlinjekemoterapi, men der er ikke fundet behandlinger, der har været så virksomme, at de er indført som standardbehandlinger.

### Ekspérimentel behandling

#### Immunterapi

Et antal lovende vacciner (dendritcelle- og helcellevacciner og virusbaserede vacciner) testes i fase III-forsøg, og monoclonale antistoffer og cytokiner testes i fase I-studier. Nukleotidbaseret behandling, der modererer genekspression, testes i prækliniske og kliniske undersøgelser. Endotelinreceptorantagonister har ikke givet behandlingsgevinst i fase III-studier, men nye er på vej. Angiogenesehæmmere f.eks. thalidomid kombineres med kemoterapi, men resultaterne foreligger endnu ikke. Calcitriol har ligeledes været kombineret med kemoterapi, men der var ikke effekt på PSA-respons sammenlignet med kemoterapi alene [6].

#### Pallierende strålebehandling

Pallierende strålebehandling kan anvendes til smertegivende knoglemetastaser, hvis smerterne er morfikkkrævende og ud-

gør en daglig gene. Der gives enkeltfraktioner med doser på 8 gray (Gy), fraktioneret behandling giver ikke bedre effekt [7]. Op til 80% opnår hel eller delvis symptomlindring, og bivirkningerne er ofte meget begrænsede, men afhænger af feltstørrelse og risikoorganer. Behandlingen kan gentages op til 3-4 gange med god virkning.

Injektion af radionukleider (f.eks. strontium) anvendes ikke meget i Danmark, fordi der er nogle uafklarede forhold vedrørende effekten på overlevelsen.

En speciel tilstand med knoglemetastaser er medullær kompression, som opstår hos en ud af ti patienter, der har HRPC. Symptomerne kan være rygsmerte, sensoriske/motoriske udfald, sfinkterforstyrrelser og radikulære smerter. Symptombilledet er dog ofte vagt, hvorfor man ved den mindste mistanke om medullær kompression bør iværksætte akut udredning med magnetisk resonans-skanning. Behandlingen afhænger af kompressionens lokalisation og patientens almentilstand, men skal initieres hurtigst muligt og består af kirurgisk dekompression og/eller strålebehandling i store refrakte doser. Endvidere gives der højdosissteroidbehandling (f.eks. 150 mg dagligt).

Der kan gives pallierende strålebehandling mod prostata på indikationen hæmaturi eller smerter. Der gives større refrakte doser (f.eks. 5 Gy × 5), og bivirkningerne er primært diare.

#### Understøttende behandling

Ældre mænd, som undergår medicinsk eller kirurgisk kastrationsbehandling, er i øget risiko for at få osteoporose, og patologiske frakturer opstår hyppigere hos patienter med HRPC end i baggrundsbefolkningen. Frakturerne opstår oftest i knogler med metastaser. Behandling af den patologiske fraktur foregår efter vanlige principper, herunder osteosyntese. Intravenøs bisfosfonatbehandling med zoledronsyre kan reducere antallet af skeletrelaterede komplikationer med ca. 10% hos mænd med knoglemetastaser [8], og der er dokumenteret smertereduktion hos en del af patienterne. Endvidere har man i et studie dokumenteret, at en enkelt infusion af zoledronsyre hos mænd i gonadotropinfrigørende hormon-analog-behandling havde reduceret tab af knoglemasse ved måling 12 måneder senere.



Almindelig tax  
(*Taxus baccata*).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Behandling af anæmi**

Patienter med HRPC præges typisk af kronisk anæmi, som skyldes bl.a. blodtab, jernmangel og tumorinfiltration i knoglemarven. Patienternes behandling med androgen deprivation spiller også en rolle for udviklingen af anæmi, idet androgener aktiverer hæmatopoietiske stamceller og stimulerer produktionen af erythropoietin. Man har i adskillige studier påvist, at der er en sammenhæng mellem livskvalitet og hæmoglobinniveau, idet en øgning i hæmoglobinniveauet typisk følges af en forbedret livskvalitet [9]. I Danmark er standardbehandlingen af cancerrelateret anæmi i dag blodtransfusion med røde blodlegemer. Et supplement til denne behandling er brugen af erythropoietin (EPO) en behandlingsform, som endnu ikke er godkendt i Danmark, men som er under evaluering.

**Smertebehandling**

For at patienterne opnår så stor smertelindring som muligt, er det vigtigt, at smerteproblematikken håndteres multidisciplinært, så patienterne kan få gavn af de forskellige behandlingsmodaliteter, der er til rådighed (palliativ strålebehandling, analgetika m.m.). Dette kræver en dygtigt koordineret indsats, hvorfor det kan være en fordel, at patienterne tilknyttes en lokal smerteklinik eller et palliativt team, som kan sørge for den basale smertebehandling og henvise til relevante yder-

ligere tiltag. På den måde sikrer man sig, at der er en rød tråd i behandlingen, og samtidig ved patienten, hvem han skal henvende sig til.

Korrespondance: *Lisa Sengeløv*, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: [lisa.sengelov@dadlnet.dk](mailto:lisa.sengelov@dadlnet.dk)

Antaget: 19. december 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Brasso K, Friis S, Juel K et al. Morbidity in patients with clinically localized prostate cancer managed with non-curative intent. A population-based case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2:253-6.
2. Prostatacancerbetænkningen København: Dansk Selskab for Urologi, 2005.
3. Fuse H, Nozaki T, Fujiuchi Y et al. Treatment with prednisolone of hormone-refractory prostate cancer. *Arch Androl* 2006;52:35-3.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
5. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-12.
6. EAU Update Series. Novel Therapies in Advanced Prostate Cancer. 2006; 4:161-70.
7. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
9. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40: 2201-16.

## Stigende prostataspecifikt antigen efter intenderet kurativ behandling

Overlæge Henrik Jakobsen & overlæge Knud Venborg Pedersen

Herlev Hospital, Urologisk Afdeling, og  
Skejby Sygehus, Urinvejskirurgisk Afdeling

Efter intenderet kurativ behandling er måling af prostataspecifikt antigen (PSA) den mest følsomme parameter for behandlingens effekt, uanset om denne er udført som operation, ekstern strålebehandling, brakyterapi eller anden lokalbehandling. En del af de patienter, som behandles med kurativ intention, oplever, at sygdommen recidiverer, enten som et lokalt recidiv, som dissemineret sygdom eller som en kombination heraf. Derfor indgår patienterne i et mangeårigt kontrolforløb, hvor måling af PSA er den primære parameter for behandlingseffekt. Klinisk recidiv vil altid tidsmæssigt forudgå af stigende PSA. Størrelsen af de PSA-værdier, man kan forvente at måle efter behandlingen, vil afhænge af typen af

den givne behandling. For eksempel falder PSA efter veludført operation til umålelige værdier, mens dette ikke nødvendigvis er tilfældet efter strålebehandling eller brakyterapi. Generelt gælder det dog, at vedvarende stigende PSA efter behandling (evt. forudgået af et fald) altid vil være udtryk for recidiv af cancersygdommen.

PSA-recidiv vil langt fra altid være udtryk for behandlingskrævende klinisk progression. Klinisk progression (og ultimativt død) vil i mange tilfælde ligge så langt ude i fremtiden, at det tidsmæssigt kan ligge uden for patientens forventede restlevetid (uden cancersygdom). Det må derfor pointeres, at beslutningen om evt. aktiv intervention ved PSA-recidiv er en klinisk beslutning, som træffes på baggrund af mange parametre, inklusive patientens ønske om aktiv behandling.

### Stigende prostataspecifikt antigen (rediciv) efter radikal prostatektomi

Når alt prostatavæv er fjernet ved radikal prostatektomi, fal-