

6.5 ENDOKRIN TERAPI

Forfatter: KB

Revideret: sept. 2017

Næste revision: sept. 2018

Androgenstimulation er nødvendig for normal udvikling og funktion af prostata og en forudsætning for at prostatacancer (PC) kan opstå. Det vigtigste androgen er testosteron fra testes. Binyrerne producerer androgener, og PC kan i et vist omfang syntetisere androgener. Testosteronproduktionen reguleres via hypothalamus-hypofyse-testes aksens. Hypofysens frigørelse af LH og FSH styres af GnRH fra hypothalamus. LH stimulerer Leydig-cellerne's produktion af testosteron. Cirkulerende testosteron omdannes til østradiol, som sammen med cirkulerende androgener (primært testosteron) udøver et "negativ feedback" på hypothalamus-hypofyse aksens regulering af LHRH og dermed hypofysens sekretion af LH. Testosteron konverteres via 5-alfa-reduktase til dihydrotestosteron (DHT). DHT er det aktive androgen, som via det aktiverede receptorkompleks interagerer med DNA sekvenser og muliggør transskription af androgenafhængige gener og produktion af mRNA, som dernæst koder for specifikke biologiske processer (ekspression af PSA, PAP, vækstfaktorer) og for hæmning af apoptose. Adrenale androgener metaboliseres til testosteron i prostata og andet væv.

Androgen deprivation

Ved androgen deprivation forstås elimination og/eller blokade af androgener. Androgen deprivation kan opnås på følgende vis:

1. Fjernelse af androgenproducerende kirtler: Bilateral orkiektomi
2. Hæmning af gonadotropinsekretion:
 - LHRH agonist
 - LHRH antagonist
 - Østrogener
3. Androgenreceptor-antagonister:
 - Steroide antiandrogener
 - Non-steroide antiandrogener
4. Hæmning af 5- α -reduktase
5. Hæmning af androgensyntese: CYP17 inhibitorer

Kirurgisk kastration

Ved kastration er målet opnået, såfremt testosteronniveauet sænkes til < 50 ng/dl (1.7mmol/l).

Total eller subkapsulær orkiektomi sænker testosteronniveauet effektivt til kastratniveau indenfor 12-15 timer. Subkapsulær orkiektomi og total orkiektomi er fundet ligeværdigt, hvad angår evnen til at opnå effektiv kastration.

Medicinsk kastration - LHRH agonister

Ved kontinuerlig indgift af en LHRH agonist opnås ophør af LH sekretionen, og testosteron-koncentrationen falder til kastratniveau i løbet af 2-4 uger. LHRH agonister er polypeptider og administreres parenteralt im/sc som depotpræparat med 1 til 12 måneders intervaller.

Medicinsk kastration - LHRH antagonist

LHRH antagonist anvendes klinisk til behandling af PC. Degarelix er fundet at være ligeså effektiv som leuprolid, hvad angår testosteron suppression, men uden initial flare. Efter 24 timer er hovedparten af antagonist-behandlede patienter i kastrationsniveau, 96 % efter 3 dage. Antagonisten er således det tætteste, man farmakologisk er kommet en kirurgisk kastration.

Antiandrogener

Antiandrogener er betegnelsen for en gruppe præparater, der kompetitivt blokerer androgenerne på receptorniveau. Steroide antiandrogener (Cyproteronacetat) har molekylestruktur som steroidhormoner. Præparaterne har en dobbelt virkning, hvor en perifer blokering af androgenreceptorerne suppleres med en central anti-gonadotrop effekt. Herved sænkes serumniveau af LH og testosteron og behandling medfører vanligvis tab af seksualfunktion.

Non-steroide antiandrogener er rene androgen-receptor-antagonister. Primært anvendes bicalutamid og flutamid. Testosteron-niveauet sænkes ikke, og seksualfunktionen kan i de fleste tilfælde bevares. Bivirkningerne er primært gynækomasti og brystømhed. Profylaktisk strålebehandling bør gives før behandlingsstart. Osteoporose er ikke et problem ved behandling med non-steroide antiandrogener modsat kastrationsbaseret behandling. Diarre og reversibel lever-toksicitet er observeret. Enzalutamid er et andengenerations antiandrogen med større affinitet for androgen receptoren end f.eks. bicalutamid. Udover den receptorblokerende effekt har enzalutamid en hæmmende effekt på translokationen af receptor-ligand komplekset intranukleært, bindingen til DNA, ligesom forskellige co-aktivatorer hæmmes.

Hæmning af 5- α -reduktase

5- α -reduktase hæmmere (finasterid og dutasterid) i monoterapi har ingen plads i behandlingen af PC, men fundet af en 5- α -reduktase type 3, der synes opreguleret i kastration resistent cancer (CRPC) har skabt fornyet interesse for enzymet som muligt mål i behandling af CRPC.

Hæmning af androgen syntese

PC's evne til at danne androgener kan hæmmes af præparater, der hæmmer cytokrom P450. Ketoconazol er et svampemiddel der hæmmer flere cytokrom P450 afhængige trin i steroidhormonsyntesen. Testosteron bringes i kastrationsniveau i løbet af få timer. Præparatet anvendes ikke rutinemæssigt. Abiraterone er en selektiv inhibitor af CYP 17 (17 α -hydroxylase/17,20 lyase/17,20 desmolase), et cytokrom P450 enzym, der spiller en afgørende rolle i den enzymatiske omdannelse af kolesterol til kønshormoner. Abiraterone blokerer for dannelsen af androgener i testes, binyrer, prostata og i tumurvæv. På grund af samtidig suppression af andre binyrebarkhormoner er substitutionsbehandling med glukokorticoïd nødvendig. Bivirkninger er leverpåvirkning, træthed og kvalme.

Endokrin behandling – bivirkninger

Bivirkningerne af bilateral orkiektomi og den farmakologiske kastration med LHRH agonist / antagonist behandling er næsten identiske. Lokale gener efter subkutan administration forekommer ved LHRH behandling. Libido og potens ophører hos næsten alle. På grund af manglende "negativ feedback" af testosteron, øges sekretionen af endogent LHRH, og ca. 50-60 % af patienterne generes af hedeture. Hedeture kan forsøges behandlet med enten cyproteronacetat i dosering fra 50-150 mg daglig eller østrogener (f.eks. østradiol 1 mg daglig). Behandling med antiadrenerge stoffer som catapressan (50-150 μ g fordelt på to daglige doser) kan forsøges. Vægtøgning med mindsket muskelmasse, øget fedtprocent og udvikling af osteoporose er kendte bivirkninger af kastration. Anæmi med op til 10 % fald i hæmoglobin forekommer hyppigt.

Ændringer i lipidstofskiftet ses efter kastration. Insulinresistens og egentligt metabolisk syndrom med forhøjet blodsukker og serum triglycerid, hyperkolesterolemie og forhøjet BT ses hos kastrerede patienter. Studier har vist øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved kastrationsbehandling. Vægttab, fedtfattig diæt,

rygestop og fysisk træning anbefales for at reducere ovenstående bivirkninger. Patienter med prostatacancer har en øget risiko for osteoporose og kastrationsbehandling øger dette yderligere. Osteoporose medfører øget risiko for fraktur med heraf følgende øget morbiditet og mortalitet. Ved hjælp af DXAscanning patienterne undersøges for osteoporose og ved T-score < -2,5 har patienterne osteoporose og behandling med denosumab 60 mg/6mndr bør iværksættes.

Primær Endokrin Behandling						
Sygdoms-stadie			Endokrin terapi alene	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot / kastration
T	N	M				
T1-2	0	0	Ikke indiceret	Ingen dokumenteret effekt på tid til progression eller på overlevelse. Derimod øget toksicitet.		
T3-4	X/0	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt anti-androgen	Forlænger overlevelse	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	1	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller antiandrogen. Ved påvisning af mikrometastaser i få regionale lymfe-knuder ved med radikal prostatektomi, bør det overvejes at observere med henblik på PSA-recidiv, før endokrin behandling.	Forlænger progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	Any	1	Kastration. Den velinformerede asymptomatiske patient med minimal metastatisk sygdom kan behandles med anti-androgen	Med sigte på at udsætte tiden til progression og dermed hindre/ udsætte tidspunktet for alvorlige metastase-relaterede manifestationer.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Hos symptomatiske patienter: Umiddelbar kastration.	Pallierende, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer i form af spinal kompression, knoglesammenfald, ureter obstruktion og ekstraskelitale metastaser. Cave flare ved GnRH-agonist beh.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix (Firmagon)	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Ved truende/ manifest tværsnits-læsion: Umiddelbar kastration	Reducerer morbiditeten ved spinalkompression.		GnRH antagonist

REKOMMANDATIONER:

- **Kompression af medulla spinalis og andre symptomgivende metastatiske manifestationer (knoglesmerter, patologisk fraktur, lymfødem, venøs stase) afgiver absolut indikation for at påbegynde endokrin behandling. Det er kontraindiceret at anvende LHRH-agonister ved tværsnit**
- **Alle patienter med påviste fjernmetastaser (M1) bør sættes i endokrin behandling**
- **Patienter med lymfeknudemetastaser (N+) synes at have en overlevelsesgevinst ved tidlig start af hormonbehandling. Hos patienter med få positive lymfeknuder og umåleligt PSA, kan PSA stigning formentlig afventes inden endokrin behandling iværksættes – evidensgrundlaget herfor er dog sparsomt.**
- **Hos patienter med lokalavanceret (T3-4), ikke metastaserende (M0) bør strålebehandling i kombination med endokrin neo-og adjuverende behandling betragtes som optimal og forbundet med overlevelsesgevinst. Hvis strålebehandling fravælges, bør tidlig endokrin behandling overvejes**
- **Hos patienter med lokaliseret PCa (T1-2) er neo- og adjuverende endokrin behandling indiceret i forbindelse med strålebehandling af intermediær / høj risiko lokaliserede tumorer. (se afsnit om endokrin behandling og strålebehandling)**
- **I forbindelse med salvage strålebehandling gives 2 års bicalutamid behandling (se afsnit 6.9)**