

12. ENDOKRIN TERAPI

Forfatter: AR + KB

Revideret: maj 2015

Næste revision: september 2015

Det tidligere kapitel om endokrin behandling af prostatacancer er i den aktuelle udgave af de nationale retningslinjer delt i 2 kapitler, hvoraf det første gennemgår baggrunden for og principperne bag endokrin behandling, og det andet kapitel gennemgår den praktiske tilgang til den endokrine behandling.

1. Androgener og prostata

Prostata har androgenreceptorer i epitel og stroma og androgenstimulation er nødvendig for normal udvikling og funktion af prostata og en forudsætning for at prostatacancer (PC) kan opstå. Siden Huggins' introduktion af endokrin behandling af PC, har endokrin behandling været anvendt alene og i kombination med andre behandlinger i alle stadier af sygdommen.

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 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 diffunderer ind i prostatacellerne og konverteres via 5-alfa-reduktase til dihydrotestosteron (DHT). DHT er det aktive androgen med høj affinitet til androgen-receptorerne, der medierer androgenvirkningen på cellerne. 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 - programmeret celledød. Andre hormoner, f.eks. prolaktin, væksthormon og østrogener påvirker vækst og celfunktion i prostata, men deres virkningsmekanismer og betydning er ufuldstændigt beskrevet.

ACTH regulerer tilsvarende produktionen af steroid hormoner i binyrebarken. Adrenale androgener (primært androstendion og dehydroepiandrosteron) metaboliseres til testosteron i prostata og andet væv.

Androgen deprivation

Ved androgen deprivation forstås elimination og/eller blokade af androgener. I den umodne prostata stimulerer androgener DNA syntese og celleproliferation. Senere vedligeholder androgenerne celleantallet og undertrykker samtidig et genetisk program for apoptose. Elimineres eller blokeres androgenstimulationen aktiveres apoptose i prostataceller og DNA syntese ophører og celledød indtræffer.

2. Endokrine behandlingsprincipper

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

2.1. Kastration

Ved kastrationsbaseret behandling stiler man mod at sænke testosteronniveauet for at opnå apoptose. Kastrationsniveau har traditionelt været opgivet som 50 ng/dl (1.7mmol/l), men med mere moderne målemetoder er middelkoncentrationen af testosteron efter bilateral orkiektomi fundet at være 15 ng/dl.

2.1.1. Kirurgisk kastration - Bilateral orkiektomi

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. Morbiditeten efter indgrebet er ikke belyst i nyere undersøgelser, men hæmatom og infektioner er kendte bivirkninger, som formentlig ses hyppigere ved subkapsulær orkiektomi. Den psykiske belastning i forbindelse med indgrebet har formentlig tidligere været undervurderet, og er måske højere end hos patienter, der behandles med LHRH agonister.

2.1.2. Medicinsk kastration - LHRH agonister

Ved kontinuerlig indgift af en LHRH agonist opnås, efter en kortvarig stimulation af hypofysens gonadotropinsekretion ("flare"), en paradoksalt effekt med nedregulering af hypofysens LHRH receptor og ophør af LH sekretionen, hvilket fører til fald af testosteronkoncentrationen til kastratniveau. Behandling med LHRH agonist medfører en "farmakologisk kastration", og kastratniveau af testosteron opnås i løbet af 2-4 uger. LHRH agonister er polypeptider og administreres derfor parenteralt im/sc som depotpræparat med 1 til 12 måneders intervaller.

2.1.3. Medicinsk kastration - LHRH antagonist

To LHRH antagonister er i klinisk anvendelse til behandling af PC. Kun degarelix (Firmagon^R) er registreret i Danmark. Præparatet findes som et 1 månedes depot til subkutan injektion. Degarelix er fundet at være ligeså effektiv som leuprolid (en LHRH agonist) hvad angår testosteron suppression igennem 12 måneder, 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. LHRH antagonist har tendens til længere tid til PSA progression.

2.1.4. Østrogener

Østrogener har flere virkningsmekanismer; LH og FSH nedreguleres via et negativt feed-back på hypofyse-hypothalamus akse, kastrationsniveau opnås afhængigt af dosis, samtidig inaktiveres androgener, der er en

direkte supprimerende effekt på Leydig cellerne og en cytotoxisk effekt på prostatas epitel.

Østrogenbehandling i tabletform (diethylstilbestrol (DES) har været anvendt. Behandlingen er billig og lige så effektiv som kastration. Bivirkninger er ophørt seksualfunktion og feminisering med gynækomasti. Strålebehandling af mammae kan reducere gynækomasti. Hedeture ses kun sjældent. Alvorligst er en dosisafhængig øget risiko for kardiovaskulær morbiditet/mortalitet som følge af den hyperkoagulabilitet, der er en konsekvens af østrogenerns effekt på leverens produktion af koagulationsfaktorer. Alder > 75 år, overvægt, kardiovaskulær anamnese og EKG forandringer er alle faktorer som indebærer større kardiovaskulær risiko ved peroral østrogenbehandling. Parenteral indgift af polyøstradiolfosfat, hvor høj østrogen koncentration i porta-gebetet undgås, er forbundet med mindre kardiovaskulær toksicitet.

2.1.5. Kastrationsbaseret behandling - bivirkninger

De endokrine bivirkninger 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 fra LHRH-neuronerne. Den involverede adrenerge transmitter påvirker termoregulationscentret og ca. 50-60 % af patienterne generes af hedeture. Det steroide antiandrogen cyproteronacetat, som har gestagen effekt, kan anvendes i dosering fra 50-150 mg daglig. Østrogen (f.eks. østradiol 1 mg daglig) har ligeledes effekt. Behandling med antiadrenerge stoffer som catapressan (50-150 µg fordelt på to daglige doser) kan forsøges, men effekten synes tvivlsom. Sertralin er rapporteret at have effekt.

Vægtøgning med mindsket muskelmasse, øget fedtprocent og udvikling af osteoporose er kendte bivirkninger af kastration og øger risikoen for frakturer. Anæmi med op til 10 % fald i hæmoglobin forekommer hyppigt.

Ændringer i lipidstofskiftet ses 3 måneder efter kastration. Insulinresistens og egentligt metabolisk syndrom med forhøjet blodsukker og serum triglycerid, hyperkolesterolemie og forhøjet BT ses oftere hos kastrerede patienter. To studier har vist øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved kastrationsbehandling. I det ene påvistes samtidig signifikant øget risiko for diabetes mellitus. Hvorvidt dette manifesteres i øget kardiovaskulær *mortalitet* er uafklaret, men synes ikke observeret i flere store studier. Vægttab, fedtfattig diæt, rygestop og fysisk træning anbefales for at reducere ovenstående bivirkninger.

2.2 Antiandrogener

Antiandrogener er betegnelsen for en gruppe præparater, der kompetitivt blokerer androgenerne på receptorniveau. Antiandrogener gives som tabletter og opdeles med baggrund i den kemiske struktur i to grupper:

2.2.1. Steroide antiandrogener

har en molekylestruktur som steroidhormoner og en vis gestagen effekt. Præparaterne har derfor en dobbelt

virkning, hvor en perifer blokering af androgenreceptorerne suppleres med en central anti-gonadotrop effekt; derfor sænkes serumniveau af LH og testosteron og behandling medfører vanligvis tab af seksualfunktion

Cyproteronacetat er sammenlignet med østrogenbehandling og synes at føre til ligeså gode resultater. I monoterapi fører cyproteronacetat til kortere progressionfrihed og overlevelse sammenlignet med LHRH agonister. Cyproteronacetat er veldokumenteret som beskyttelse mod "flare", ligesom den gestagene effekt benyttes i behandling af hedeture. Steroide antiandrogener er ikke indiceret som led i total androgen blokade, idet en metaanalyse har vist ringere overlevelse hos patienter, der blev behandlet med kastration + steroidt antiandrogen sammenlignet med patienter der kun blev behandlet med kastration.

2.2.2. Non-steroide antiandrogener

er karakteriseret ved at være rene androgen-receptor-antagonister. Man anvender primært *flutamid* og *bicalutamid*. Testosteron-niveauet sænkes ikke, og seksualfunktionen kan i de fleste tilfælde bevares. Da det negative feedback af testosteron blokeres under behandling, ses op til 60 % stigning i serumtestosteron, testosteronniveauet forbliver dog generelt inden for normalområdet.

Bivirkningerne er primært gynækomasti og ømhed af mammae hos patienter, der behandles mere end 6 mdr. Gynækomastien skyldes øget serum østradiol som følge af perifer aromatisering af testosteron.

Profylaktisk strålebehandling kan reducere gynækomastien med ca. 50 %, mens virkningen på bryst-ømheden er mindre udtalt. Antiøstrogen og aromataseinhibitorer kan forsøges. Rutinebehandling med antiøstrogener frarådes, da de kan interferere med effekten af et antiandrogen ved at øge testosteronproduktionen via et mindsket *negativ feedback af østrogen* på hypofyse/hypothalamus.

Osteoporose synes er ikke et problem ved behandling med non-steroide antiandrogener modsat kastrationsbaseret behandling. Diarre og reversibel lever-toksicitet er observeret.

Xtandi er et nyt anden generations antiandrogen med større affinitet for androgen receptoren end f.eks. bicalutamid. Udover den receptorblokerende effekt har Xtandi en hæmmende effekt på translokationen af eceptor-ligand komplekset intranukleært, bindingen til DNA, ligesom forskellige co-aktivatorer hæmmes. Xtandi er veltolereret, med træthed som væsentligste bivirkning. Om denne beskedne toksicitet får betydning i fremtidige behandlingsvalg, er endnu for tidligt at vurdere.

2.3 Hæmning af 5- α -reduktase

5- α -reduktase hæmmere (finasterid og dutasterid) er vist at reducere risikoen for biopsidetekteret PC med 20-24 %. 5- α -reduktase hæmmere i monoterapi har ingen plads i behandlingen af manifest PCa. 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 PCa behandling.

2.4 Hæmning af androgen syntese

PC's evne til fra steroidhormoner 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. Suppressionen af testosteron synes ikke at kunne vedligeholdes mere end få måneder, og præparatet anvendes ikke i 1. linie behandling.

Abiraterone er en mere selektiv oral 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 tumorvæv.

På grund af samtidig suppression af andre binyrebarkhormoner er substitutionsbehandling med glukokorticoid nødvendig. Bivirkninger er leverpåvirkning, træthed og kvalme.

REKOMMANDATIONER:

- **Kompression af medulla spinalis og andre symptomgivende metastatiske manifestationer (knoglesmerter, patologisk fraktur, lymfødem, venøs stase) afgiver absolut indikation for at påbegynde endokrin behandling. Ikke 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**
- **Endokrin behandling er ikke indiceret hos patienter med lokaliseret PCa (T1-2). Undtagelse er neo- og adjuverende endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling af intermedier / høj risiko lokaliserede tumorer. (se afsnit om endokrin behandling og strålebehandling)**

[Link til EAU-guideline kapitel 12](#)