

Er alle gonadotropinanaloger likeverdige ved prostatakreft?

Sammendrag

Bakgrunn. Ved bruk av gonadotropinanaloger hos pasienter med prostatakreft tar man sikte på suppresjon av leydigcellens funksjon, slik at man oppnår serum-testosteronverdier tilsvarende nivået etter kirurgisk kastrasjon. Manglende effekt kan ha uheldige konsekvenser for sykdommens kliniske forløp.

Materiale. Ved Radiumhospitalet blir serum-testosteronnivå rutinemessig målt hos pasienter som får gonadotropinanaloger og utvikler progredierende prostatakreft.

Resultater og fortolkning. Måling av serum-testosteronnivå avslørte utilstrekkelig androgensuppresjon hos to pasienter med prostatakreft under behandling med leuprorelin. Etter at leuprorelin ble skiftet ut med goserelin, hadde begge serum-testosteronnivåer innenfor området for kirurgisk kastrasjon (< 1,7 nmol/l). Det er nødvendig med gjentatte målinger av serum-testosteronnivået hos pasienter med prostatakreft som får leuprorelin for å oppnå medikamentell kastrasjon. Dette bør måles første gang senest tre etter behandlingsstart. Diagnosen hormonresistent prostatakreft forutsetter at pasientens serum-testosteronnivå er i området tilsvarende kastrasjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Sophie D. Fosså

s.d.fossa@klinmed.uio.no
Fagområdet Klinisk kreftforskning
Enhet for langtidsstudier
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0310 Oslo

Suppresjon av androgener er førstevalg når en pasient med prostatakreft skal starte systemisk behandling på grunn av langtkommen sykdom eller er i en adjuvant situasjon. Målsettingen er å redusere androgenenes vekststimulerende effekt på kreftcellene. Dette oppnås ved å stanse testosteronproduksjonen og/eller, hos pasienter som bruker antiandrogener, ved å hindre kreftcellene i å ta opp testosteron. Nesten komplett opphør av androgenproduksjonen kan oppnås ved kirurgisk kastrasjon (bilateral orkiektomi) eller ved å hemme hypofysens produksjon av luteiniserende hormon (LH) medikamentelt. I dag er det mest vanlig å gi gonadotropinanaloger som blokkerer LH-syntesen via kompetitiv hemming av hypofysens gonadotropinreseptorer. Slike medikamenter kalles LH-RH-analoger. De appliseres subkutan med én eller tre måneders mellomrom. Etter to-tre ukers bruk vil leydigcellens funksjon være undertrykt hos de fleste, og pasientene har da serum-testosteronverdier som på gruppenivå er sammenliknbare med verdiene etter kirurgisk kastrasjon (1, 2). I dag brukes kirurgisk kastrasjon bare unntaksvis i Norge.

Det er i dag vanlig å gi pasienter med prostatakreft tremåneders depot-LH-RH-analoger. Følgende preparater finnes på det norske markedet for injeksjon hver tredje måned: goserelin (Zoladex Depot 10,8 mg, Astra Zeneca), leuprorelin (Procren Depot 11,25 mg, Abbott), leuprorelin (Enanton Depot 11,25 mg, Orion). Hos de fleste er langtids-effekten av disse tre preparatene på endokrin funksjon og klinisk tilstand sammenliknbar med effekten av kirurgisk kastrasjon (3–8), selv om direkte sammenlikninger bare er gjort for depotpreparatene som gis med én måned mellomrom (enmånedssprøyte). For goserelin det imidlertid vist at tremåneders depotsprøyten fører til samme serum-testosteronnivå som enmånedssprøyten (9).

Våre egne og andres observasjoner (10) kan tyde på at det ikke alltid oppnås ønsket androgensuppresjon ved bruk av depotpreparatet av leuprorelin gitt med tre måneders mellomrom. Dette illustreres ved to pasienthistorier.

Materiale

Pasient 1. Mannen fikk diagnosen lokoregional avansert prostatakreft i mai 2004, da han var 60 år gammel (tab 1). I juni 2004 ble det startet behandling med leuprorelin (Enanton depot 11,25 mg) og et antiandrogen per os (Casodex, Astra Zeneca, 50 mg daglig peroralt, gitt i fire uker). Nivået av prostataspesifikt antigen i serum (PSA) var på det tidspunkt 64 µg/l. Ved rutinekontroll i september samme år var PSA-nivået økt til 162 µg/l. Serum-testosteronnivået var samtidig 12,9 nmol/l. Etter kontakt med Radiumhospitalet ble pasienten i oktober 2004 satt over på Zoladex Depot 10,8 mg. Deretter har serum-testosteronnivået gått ned til verdiene etter kastrasjon, og PSA-nivået er blitt redusert til 15 µg/l (desember 2004).

Pasient 2. Mannen gjennomgikk radikal prostatektomi i 1997, 64 år gammel (tab 2). På grunn av skjelettmastaser og økende PSA-nivå (87 µg/l) ble det i juli 2001 startet opp med leuprorelin (Procren Depot 11,25), med initialt god respons på PSA-verdien (minimumsverdi 0,4 µg/l). På grunn av økende skjelettsmerter til tross for behandling med en LH-RH-analog ble han i april 2003 inkludert i en eksperimentell studie for utprøving av Taxotere hos pasienter med hormonresistent prostatakreft, definert som sykdomsprogrediering til tross for adekvat androgensuppresjon. Serum-PSA var på det tidspunktet 75 µg/l. Resultatet av serum-testosteronprøven ble først klart noen dager etter inklusjonen i studien, og viste en verdi på 9,0 nmol/l. I mai 2003, omtrent sju uker etter den siste leuprorelininjeksjonen, hadde PSA-nivået steget til > 200 µg/l, og



Hovedbudskap

- Hos pasienter med prostatakreft som bruker leuprorelin bør serum-testosteronnivå kontrolleres en til to ganger under behandlingen for påvisning av tilfredsstillende androgensuppresjon, første gang senest tre måneder etter behandlingstart
- Diagnosen «hormonresistent prostatakreft» (progredierende sykdom til tross for adekvat androgensuppresjon) forutsetter at man har forsikret seg om at serum-testosteronnivået er i området tilsvarende kirurgisk kastrasjon

Tabell 1 PSA-nivå, serum-testosteronnivå og klinisk tilstand hos pasient med prostatakreft under behandling med leuprorelinacetat og goserelinacetat. Pasient 1

Dato	Behandling	PSA (µg/l)	Testosteron (nmol/l)	Diagnose/tiltak
15.6. 2004	Leuprorelin (start)	64	Ukjent	Lokalavansert prostatakreft
23.09.04	Leuprorelin	162	12,9	
6.10. 20004	Goserelin (start)	Ukjent	Ukjent	Kontakt med Radiumhospitalet
19.10. 2004	Goserelin	78	1,6	
5.11. 2004	Goserelin	29	1,0	
7.12. 2004	Goserelin	15	Ukjent	Fortsetter med goserelin

Tabell 2 PSA-nivå, serum-testosteronnivå og klinisk tilstand hos pasient med prostatakreft under behandling med leuprorelinacetat og goserelinacetat. Pasient 2

Dato	Behandling	PSA (µg/l)	Testosteron (nmol/l)	Diagnose/tiltak
6.7. 2001	Leuprorelin (start)	87	Ukjent	Metastaserende prostatakreft
15.9. 2002	Leuprorelin	0,4	Ukjent	
25.3. 2003	Leuprorelin	75	Ukjent	
15.4. 2003	Leuprorelin	161	9,0	Hormonresistent prostatakreft? NEI
22.5. 2003	Leuprorelin	205	6,4	
28.5. 2003	Goserelin (start)	224	9,6	
12.6. 2003	Goserelin	283 ¹	1,2	
8.7. 2003	Goserelin	117	< 0,5	
16.10. 2003	Goserelin	256	< 0,5	Hormonresistent prostatakreft Strålebehandling

¹ Forbigående oppblussing i 2–3 uker, noe som ofte ses etter start av behandling med et gonadotropinanalogue

serum-testosteronnivået ble i to prøver målt til henholdsvis 6,4 nmol/l og 9,6 nmol/l.

Pasienten startet deretter med goserelin (Zoladex Depot 10,8 mg), som fem uker senere hadde ført til verdier av serum-testosteron som etter kastrasjon. Testosteronverdien holdt seg på dette nivået, til tross for at PSA-verdien steg fra oktober 2003, en indikasjon på utvikling av hormonresistent prostatakreft.

Diskusjon

Selv om våre to pasienter antakelig representerer unntak, illustrerer begge historiene at det ikke alltid oppnås tilstrekkelig suppresjon av leydigcellens funksjon ved bruk av leuprorelin hos pasienter med prostatakreft, verken i den initiale fasen eller under langtidsbruk. Dette er i overensstemmelse med tidligere observasjoner (3, 10). Avhengig av hvordan man definerer tilstrekkelig androgenprivasjon basert på nivå av serum-testosteron, oppnår 3–12% av pasientene ikke tilsiktet effekt av leuprorelin sprøyter gitt med tremånedersintervaller. Dette har vært kjent lenge når det gjelder enmånedssprøyte med medikamentet (4). Man har derfor i enkelte tilfeller måttet gi dobbelt dose av leuprorelin eller gjøre kirurgisk kastrasjon.

Det har ikke vært mulig å identifisere årsakene til manglende androgensuppresjon hos de enkelte pasienter, og det foreligger ikke relevante farmakokinetiske studier hos

de få der det er manglende suppresjon ved bruk av leuprorelin. Vi kan ikke utelukke at våre to pasienter midlertidig har hatt serum-testosteronverdier på kastrasjonsnivå, men at effekten av depotinjeksjonen ikke har vart lenge nok. Etter flere konferanser med pasientenes sykehusleger og fastleger er vi imidlertid sikre på at pasientene har fått korrekt dosering av leuprorelin. Andre forklaringsmuligheter er interaksjoner med andre medikamenter eller individuelle biologiske variasjoner i hypofyse-testis-aksen. Overvekt og ung alder har også vært diskutert som mulige årsaker til redusert effekt av leuprorelin (10). Vi har ikke nøyaktig vekt på våre pasienter, men de så ikke spesielt overvektige ut under de polikliniske konsultasjonene.

I det uroonkologiske miljø diskuteres det om pasienter med prostatakreft absolutt kontinuerlig må holdes på serum-testosteronverdier tilsvarende nivået etter kastrasjon. Erfaringene med antiandrogen monoterapi tilsier at delvis hemming av cellens testosteronopptak kan gi tilstrekkelig klinisk effekt i lange perioder hos pasienter med ikke-metastaserende sykdom, selv om serum-testosteronnivået er i normalområdet (11). I metaanalyser er det heller ikke påvist at såkalt maksimal androgen blokade statistisk sett er mer effektivt enn medikamentell eller kirurgisk kastrasjon alene (12). Valg av en LH-RH-analog i behandling av prostatakreft har som målsetting å oppnå et serum-

testosteronnivå som gir effektiv veksthemming av de maligne cellene. Våre tidligere kliniske resultater (13) tyder på at dette kan oppnås med en serum-testosteronverdi $\leq 2,8$ nmol/l. Dette er imidlertid en noe høyere verdi enn det som vanligvis ses etter kirurgisk kastrasjon ($\leq 1,7$ nmol/l).

De publiserte data (3, 7) og observasjonene hos våre to pasienter tilsier at man bør kontrollere pasientenes serum-testosteronnivå senest 12 uker etter start av behandling med en LH-RH-analog gitt med tre måneders mellomrom. Helst bør en slik test utføres allerede etter 4–6 uker, for å sikre at tilstrekkelig androgensuppresjon er oppnådd. Kontroller av serum-testosteronnivået bør også gjøres flere ganger under langtidsbehandling, spesielt hvis det ikke oppnås klinisk effekt. Serum-testosteronnivået bør *alltid* analyseres før en pasient skal starte behandling for hormonresistent prostatakreft. Nødvendigheten av serum-testosteronkontroller gjelder alle LH-RH-preparater, men i særlig grad leuprorelin. Disse anbefalingene er i tråd med anvisningene i Felleskatalogen 2004 for Enanton (Orion). Der heter det at serum-testosteronnivå «kan følges som mål på behandlingsrespons». Liknende anbefalinger er ikke nedfelt i Felleskatalogen når det gjelder de to andre LH-RH-analogene som er registrert i Norge.

Etter anbudsrunde og statlig rabattavtale er Procren Depot 11,25 mg 8% billigere enn Zoladex Depot 10,8 mg. I tillegg har Procren Depot 11,25 mg fordelene av å være tilgjengelig som væske i en ferdig blandet sprøyte som teknisk er lettere å sette enn tilfellet er med det solide implantatet av Zoladex Depot 10,8 mg. Disse to preparater synes imidlertid ikke å være likeverdige hos *alle* pasienter, og det er et åpent spørsmål om de nevnte fordelene av Procren Depot oppveier de medisinske ulemper forbundet med leuprorelin, noe som våre to pasienthistorier er eksempler på. Nødvendigheten av flere kontroller av serum-testosteronnivået under behandling med leuprorelin bør vurderes når økonomiske betraktninger gjøres gjeldende ved valg av gonadotropinanalogue.

Våre observasjoner av de to pasientene har sammen med publiserte data (3, 7) ført til følgende retningslinjer ved Radiumhospitalet:

- Goserelin er førstevalg hos pasienter med prostatakreft som i rutinebehandling starter med LH-RH-analogue.
- Pasienter som innlegges i Radiumhospitalet mens de bruker leuprorelin, fortsetter med dette preparatet såfremt serum-testosteronnivået ligger i området som svarer til kastrasjon.
- Alle pasienter som henvises til Radiumhospitalet pga. hormonresistent prostatakreft, får målt serum-testosteronnivå. Hvis nivået ikke svarer til kastrasjon, diskuteres skifte av LH-RH-preparatet, ev. kirurgisk kastrasjon eller tilleggsbruk av orale antiandrogener.

Manuskriptet ble godkjent 11.5. 2005.

Litteratur

1. Debruyne FM, Denis L, Lunglmayer G et al. Long-term therapy with a depot luteinizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) in patients with advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1988; 140: 775–7.
2. Bergström I, Gustafsson H, Sjöberg K et al. Changes in bone mineral density differ between gonadotrophin-releasing hormone analogue- and surgically castrated men with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 148–52.
3. Heyns CF, Simonin M-P, Groscurin P et al; For the South African Triptolin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 226–31.
4. O'Brien A, Hibberd M. Clinical efficacy and safety of a new leuprorelin acetate depot formulation in patients with advanced prostatic cancer. *J Int Med Res* 1990; 18 (suppl 1): 57–68.
5. Ahmed SR, Grant J, Shalet SM et al. Preliminary report on use of depot formulation of LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) in patients with prostatic cancer. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290: 185–7.
6. Jocham D. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. *Urol Int* 1998; 60: 18–24.
7. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cooperative Group and EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998; 33: 144–51.
8. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67: 502–8.
9. Dijkman GA, Debruyne FMJ, Fernandez del Moral P et al. A randomised trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10.8 mg Depot, administered every 12 weeks, to that of the Zoladex 3.6 mg Depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1995; 27: 43–6.
10. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726–9.
11. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al. A randomised comparison of «Casodex»™ (Bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447–56.
12. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–8.
13. Fosså SD, Høst H, Aakvaag A. Serum-testosteronspiegel bei der hormonellen Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Akt Urol* 1982; 13: 273–6.