



Behandling af fremskreden prostata cancer

10-02-11

Hvad gør man når PSA stiger til trods for at man er blevet enten kirurgisk eller medicinsk kastreret?

Det første man gør, er at sikre sig at man virkelig er blevet sufficient kastreret, dvs. at testosteron-niveauet i blodet er kommet ned under helst 20 nanogram/dl. ($= < 0,69 \text{ mmol/l}$)

Tidligere sagde man 50, men i dag vil man helst bringe testosteron under 20.

Vi ved at, at 37,5 % af mænd med prostatacancer ikke kommer under 20, og at 12,5 % kommer ikke under 50.

Kastration rammer nemlig kun den testosteron, der produceres i testiklerne, men testosteron produceres også i binyrerne og i cancercellerne selv.

90 % af det cirkulerende testosteron i blodet er bundet til et proteinstof i blodet SHBG, (seksualhormon-bindende globulin) medens det frie testosteron trænger ind i prostatacancer cellerne og omdannes irreversibelt til DHT (dihydrotestosteron) ved hjælp af enzymet 5-alfa-reduktase.

DHT har en langt større affinitet (bindingsevne) - 2 – 5 gange højere - til den såkaldte androgen receptor (AR) end testosteronet selv. DHT har desuden en mindst 50 x større bindingsevne til AR end kendte anti-androgener som f.eks Casodex.

DHT har ydermere 10 gange højere evne til at stimulere androgen receptorernes signalering til cellekernen om at intensivere væksten.

Og nu kommer det interessante:

Hvis man måler DHT hos kastrerede mænd med prostatacancer finder man i mange tilfælde, at dette ikke er reduceret, men forbliver i normalområdet til trods for et lavt testosteron.

Dette betyder naturligvis, at man for det første kan spørge sig selv, om det overhovedet nytter noget at kastrere, når dette hos

mange ikke bringer DHT niveauet ned.

For det andet betyder det, at man hos sådanne mænd med normalt DHT naturligvis må bringe dette ned i et ufarligt område med 5-alfa reduktase hæmmeren Avodart, som hæmmer begge de to isoenzymer, man kalder 5-alfa-reduktase.

0,5 mg Avodart daglig reducerer DHT til 4 % af det oprindelige niveau.

På Humlegaarden måler vi såvel testosteron som dihydrotestosteron (DHT), så vi kan se, hvem der har det største behov for Avodart behandling.

Man har derfor udviklet den såkaldte ADT-3 behandling med Zoladex, 5-alfa reduktasehæmmer (Avodart), og et anti-androgen som Casodex. Så man hæmmer på alle niveauer.

Imidlertid er det et problem, at der ofte sker en forstærkning (amplifikation) af androgenreceptor genet, således at androgenreceptoren udvikler hypersensitivitet over for selv ganske små mængder DHT og testosteron. Dette betyder at canceren vokser næsten uanset hvor høj koncentrationen af T og DHT er.

Et andet problem er, at kastrationen kun rammer den testosteron, som produceres i testiklerne, men ikke testosteron som kommer fra binyrerne og fra cancercellerne selv. Her kan man supplere med svampemidlet Nizoral (=ketoconazol) og med binyrebarkhormonet prednison i lille dosis for at nedsætte binyrernes produktion af androgener.

Det er derfor vanskeligt at give en 100% effektiv behandling af hormonfølsomme prostatacancere, hvilket viser sig i et stigende PSA trods ADT 3 behandling. Vi må derfor glæde os over, at der er andre lovende måder at behandle på, nemlig f.eks med lav dosis metronomisk kemoterapi i form af KEES protokollen eller en modifikation af denne, hvor cancercellens hormonfølsomhed ikke betyder noget.

Man kan naturligvis også behandle med den eneste konventionelle kemoterapi, som har vist dokumenteret effekt i prostatacancer, nemlig Taxotere, som imidlertid kun forlænger den mediane overlevelsestid med 2 – 3 mdr.

Af andre muligheder er angiogenesehæmmeren Celebex, kosttilskud som granatæble, resveratrol, og Cool Cayenne,

Noskapin, vitamin D3 samt mistelteninjektioner.

Endvidere kommer der en mere universel testosteronhæmmer på markedet inden længe, nemlig Abirateron, som forventes at blive tilladt i Danmark inden for det næste års tid.