

# Behandling av avancerad prostatacancer

Principen för endokrin behandling av prostatacancer är att strypa tillförseln av androgen till cancercellerna. Detta kan ske genom att eliminera testosteronproduktionen i testiklarna, som svarar för 92–95 procent av mannens androgen, och uppnås med bilateral orkektomi eller medicinsk kastration genom behandling med GnRH-analoger, östrogen, progesteron eller cyproteronacetat. En annan väg är att blockera cancercellernas receptorer för androgen, vilket sker med steroidal antiandrogen (SAA) och icke steroidal antiandrogen (ISAA). Denna behandling kan teoretiskt blockera cancercellerna också för den lilla fraktion androgen, ca 5–6 procent, som framför allt bildas i binjurarna men också i perifera vävnader.

Flutamid, nilutamid och bicalutamid utgör vår arsenal av ISAA, och cyproteronacetat är vårt viktigaste steroidal antiandrogen. Den medicinska kastrationen åstadkommes genom påverkan på hypotalamus–hypofysaxeln med nedreglering av utsöndringen av LH, som initierar testosteronproduktionen i testiklarna. Cancerceller i prostata innehåller även receptorer för GnRH-analoger, östrogen och progesteron [1, 2], vilket givit förhoppning om att man också skulle kunna få en direkt effekt på cancercellerna av dessa farmaka. Sådana effekter har påvisats i djurförsök [3] och i viss mån även på patienter.

## Effektiv terapi saknas

Endokrin behandling är en palliativ terapi. Tumörsjukdomen svarar oftast primärt med regression, men närmare 100 procent av tumörerna progredierar åter om patienten lever tillräckligt länge.

Adenokarcinomet i prostata är en multiklonal och multipotent tumör som sannolikt redan tidigt utvecklar hormonoberoende cellkloner vilka överlever den endokrina terapin. Tumören har

neuroendokrina celler som kan producera hormon- och enzymliknande ämnen vilka sannolikt kan utgöra parakrina tillväxtfaktorer [4]. Man har påvisat en uppreglering av och mutationer i androgenreceptorn under endokrin terapi, vilket bl a lett till att cancerceller till och med kan bli beroende av de farmaka, främst ISAA, som används mot dem [5]. Genom att sätta ut behandling-ens erhålls då en temporär regression av tumören (endocrine withdrawal response). Den s k hormonresistenta canceren som recidiverar efter endokrin behandling är den som så småningom leder till döden. Den kan i någon mån påverkas av andra endokrina och kemoterapeutiska behandlingar, men vi saknar ännu en verkligt effektiv terapi.

## Vilken behandling är bäst?

En central plats i denna frågeställning intar den lilla androgenfraktion som bildas utanför testiklarna och som således inte påverkas av kastration. I

## SERIE Prostatacancer

början av 1980-talet hävdade Labrie och medarbetare att det var nödvändigt att också eliminera denna fraktion för att få en optimal effekt av endokrin terapi [6]. Denna s k totala androgenblockad utgjordes av den dyrbara kombinationen GnRH-analog och ISAA. Konceptet hade prövats och förkastats på 1960-talet, men sedan såväl pilotstudier som randomiserade undersökningar [7, 8] visat fördelar med kombinationsbehandlingen blev denna snabbt »den gyllene standarden» för endokrin behandling, åtminstone i USA [9].

Eftersom andra studier inte kunde visa någon fördel med total androgenblockad jämfört med enbart orkektomi eller GnRH-analog, har en het debatt rasat. Stora ansträngningar har gjorts för

## Sammanfattat

- Vid avancerad prostatacancer, dvs då tumören metastaserat, är farmakologisk behandling främsta alternativet.
- Farmakologisk behandling, huvudsakligen av endokrin art, kan inte slå ut tumörsjukdomen helt utan är en »bromsbehandling». Främsta effekten är att cancercellernas tillgång till androgen stryps.
- Prostatacancer celler innehåller receptorer för androgen, men också för östrogen, progesteron och GnRH m m. En viss direkt effekt på cancercellerna anses kunna uppnås genom behandling med dessa hormoner. Detta har också kunnat ses i den kliniska verksamheten.
- Endokrin behandling kan ges efter flera principer. Alla ger upphov till olika biverkningar som inte sällan sänker livskvaliteten.
- Inget av de endokrina behandlingsalternativen framstår som klart överlägset med hänsyn till anticancereffekt.
- I väntan på nya mer effektiva behandlingsprinciper har den kliniska forskningen under senare år bl a koncentrerats på att använda tillgängliga terapiresurser på ett optimalt sätt.
- Målet är att i möjligaste mån bevara livskvaliteten utan att att kompromettera överlevnaden. Detta kan göras genom avaktande symtomstyrd behandling, genom behandling med periodvisa uppehåll eller genom successivt upptrappad behandling.

## Författare

P O HEDLUND

överläkare, docent, urologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

E-post: phe@kir.ks.se

att bringa klarhet. En metaanalys av alla kända jämförande studier med total androgenblockad, 22 studier med sammanlagt 5 710 patienter, kunde inte visa någon fördel med kombinationsbehandlingen [10, 11]. En senare amerikansk studie med 1 387 patienter visade ingen skillnad mot orkektomi [12], och en skandinavisk studie, SPCG-5 med 915 patienter, visade inte heller någon skillnad mellan total androgenblockad och östrogen [13]. Även om en uppdatering av metaanalysen till 27 studier med 8 275 patienter, varav 5 875 avlidna, har visat en ca 2–3 procent bättre 5-årsöverlevnad för kombinationsbehandlingen (ej signifikant) så tycks nu luften åter ha gått ur konceptet total androgenblockad [14].

Nu fokuseras i stället intresset på endokrina terapiformer som, utan att göra avkall på anticancereffekten, kan ge en bättre livskvalitet. En viktig frågeställning blir då om behandling med ISAA är lika effektiv som kastration, eftersom den till stora delar undviker kastrationsyndromet (se nedan).

Stora studier har gjorts under 1990-talet, framför allt med bicalutamid i jämförelse med kastration. Även om slutresultaten ännu inte är helt klara tycks dessa studier visa att bicalutamid är något underlägsen vid avancerad cancer med skelettmastaser men likvärdig vid icke metastaserad, lokalt avancerad sjukdom [15]. Flera mindre studier pågår där flutamid jämförs med total androgenblockad. Preliminära data tyder på att monoterapi kan ha en ganska likvärdig anticancereffekt, men slutresultaten är inte klara.

### När skall behandlingen startas?

En fråga som i hög grad berör livskvaliteten vid endokrin terapi av prostatacancer är huruvida behandlingen skall startas tidigt, då patienten är utan symptom av sin cancer, eller om man, utan att för den skull kompromissa med överlevnaden, kan vänta tills symtom debuterar. På 1960-talet lanserades idén att avvakta med den palliativa endokrina behandlingen tills det fanns något att »palliera», dvs symptom, och att patienten således fram till dess kunde besparas behandlingens bieffekter. Under 1990-talet tycker man sig skönja en viss svängning i denna attityd, och en del data har framkommit [16–19] som åtminstone av vissa urologer tolkas som att tidig endokrin terapi kan förlänga överlevnaden. Teorin skulle vara att man på ett tidigt stadium har större möjlighet att bromsa upp den maligna kaskaden som i senare utvecklingsskede ger en accelererande dedifferentiering och en mer aggressiv tumör. Ett motargument är att man genom tidig endokrin behandling slår ut de hormon känsliga

cellerna och banar väg för de hormonresistenta. Tidig eller sen symptomstyrd endokrin terapi med bicalutamid analyseras i en världsomspännande studie omfattande 8 100 patienter, vilken pågått sedan fyra år. Denna, den hittills största randomiserade studien i världen rörande prostatacancer, kommer att ge oss svar först om ytterligare 8–10 år.

### Det nya perspektivet

Frågan om tidig eller sen endokrin behandling är högaktuell idag då prostatacancer presenterar sig i ett nytt perspektiv. Till följd av en utbredd analys av prostatacancer antigen, PSA, kommer prostatacancer att upptäckas i tidigare stadier. En del av dessa patienter får kurativ behandling. Många har dock en alltför avancerad men symptomfri tumör och ställs inför alternativet att starta endokrin terapi eller att vänta och se hur cancer utvecklas och påbörja sin behandling först senare när symptom uppkommer. Dessa män med tidig cancer har en lång förväntad överlevnad, vilket ytterligare aktualiserar frågan om de under denna tid skall underkasta sig endokrin behandling med dess biverkningar.

### Kastrationssyndromet

De önskade effekterna av endokrin terapi har stor betydelse vid dagens val av behandling, och de viktigaste skall därför beröras mer ingående. Kastration återverkar på ett flertal sätt på individen [20].

*Nedsatt libido och impotens* är de mest kända biverkningarna. Dessa inträffar ofta inte direkt efter behandlingens start. Många män kan fortsätta sin sexuella aktivitet i några månader eller kanske ett par år och får på så sätt en värdefull anpassningstid [21]. Efter två år är de flesta kastrerade män impotenta även om enstaka individer kan upprätthålla samlivet avsevärt längre. I högre åldrar tycks intellektuella och psykologiska faktorer spela större roll för libido och potens än testosteronet, som är den väsentliga drivkraften hos yngre män. Med intrakavernös prostaglandininjektion kan erektion framkallas hos kastrerade män, men deras avsaknad av libido leder oftast till att såväl man som kvinna avstår från samlivet.

*Försämrad intellektuell prestationsförmåga och vitalitet, psykologiska förändringar* med tendens till depression och nedsatt initiativkraft är andra effekter av kastration som för många män och deras familjer har mycket större betydelse än förlust av den sexuella förmågan. Minskad muskelstyrka och ökad fetma av feminin typ kan ytterligare förstärka inaktivitet och social isolering hos dessa män. De icke sexuella delarna i kastrationssyndromet förbises

ibland av läkare, som kanske alltför lättvindigt rekommenderar ett kastrationsalternativ till äldre män som inte längre är sexuellt aktiva. Den åldrande mannen har ofta behov av sitt testosteron för bevarad livskvalitet.

*Blodvallningar och svettningar* kommer i attacker och kan vara mycket besvärliga. Dessa klimakterieliknande symptom uppkommer framför allt efter orkektomi och behandling med GnRH eller ISAA och beror på störningar i hypotalamiska temperaturcentra [22]. Denna sk flush kvarstår i oförändrad intensitet i mer än fem år hos 50 procent av dem som får den, men kan framgångsrikt behandlas med östrogen och andra steroida könshormon. Östrogenbehandling kan också ge upphov till vissa värmefenomen, men dessa är av ett något annorlunda slag med ihållande värmekänsla och viss tendens till svettning.

### Andra biverkningar

*Svullnad av bröstkörteln, gynekomasti, och ansamling av fett, lipomasti*, förekommer framför allt vid behandling med östrogen och ISAA, och kan vara mycket generande för vissa män [23]. Strålbehandling av bröstkörtlarna före hormonterapi start kan minska tendensen till gynekomasti och även lipomasti. I ett fåtal fall finns psykologiska skäl för en kirurgisk ablation.

*Kardiovaskulära komplikationer* med ischemisk hjärtsjukdom, slaginfall, venös tromboembolism och vätskeretention med ödem, hypertoni och hjärtinkompensation förekommer främst vid östrogenbehandling [24], men också i mindre utsträckning i samband med progesteron- eller cyproteronacetatbehandling. Man har funnit att den kardiovaskulära toxiciteten hänger samman med peroral behandling, vilken leder till att östrogenet ackumuleras i levern och förändrar metabolismen. Därvid sker en kraftig stegring av koagulationsfaktor VII, en sänkning av antitrombin III och andra förändringar som förklarar den kardiovaskulära morbiditeten [25]. Om östrogen däremot tillförs parenteralt i form av månatliga injektioner av polyestradiolfosfat kan den kardiovaskulära toxiciteten till största delen undvikas utan att anticancereffekten minskar [13, 26–28].

På senare år har man blivit mer observant på att kastration, såväl genom orkektomi som genom behandling med GnRH-analog och ISAA-terapi, kan ge *anemi* som kan uppträda redan inom 3–6 månader [29, 30]. Detta fenomen, som beskrevs redan på 1940-talet, uppkommer inte vid behandling med östrogen.

*Utveckling av osteoporos* är en annan effekt av orkektomi och GnRH-

analoger. Kliniskt betydelsefull osteoporos uppkommer först efter relativt långvarig behandling, vilket kan förklara att vi inte är vana att se den i vår kliniska vardag. I den behandlingsrutin som varit rådande har kastration tillgripits först vid symtomgivande prostatacancer då överlevnaden är relativt kort. Om strategin ändras till tidig endokrin terapi med långa behandlingsperioder kommer osteoporos att få stor klinisk betydelse. Osteoporos uppkommer inte vid behandling med östrogen och såvitt känt inte heller vid monoterapi med ISAA [31, 32].

*Gastrointestinala biverkningar* med illamående och diarré uppkommer framför allt vid behandling med ISAA [23] men i någon mån också vid östrogenterapi. I sällsynta fall leder de till att behandlingen avbryts. En reversibel *leverpåverkan* med moderat stegring av ALAT är relativt vanlig vid ISAA [33], framför allt vid flutamidbehandling. Allvarlig levertoxicitet är mycket ovanlig, men ett fåtal fall av fatal leverinsufficiens har beskrivits såväl vid behandling med SAA som vid ISAA. Kontroll av leverenzym rekommenderas i behandlingens tidiga skeden eftersom en eventuell levertoxicitet vanligen uppkommer under de första 6–12 månaderna.

### Behandling och livskvalitet

Biverkningar vid endokrin terapi uppkommer i mycket olika intensitet hos olika män, utan att vi kan förklara det eller förutse det före behandlingen. Vi vet att män med tidigare kardiovaskulär sjukdom löper stor risk att få tillbaka denna under peroral östrogenterapi. Vi vet däremot inte varför vissa män drabbas så hårt av intellektuella och mentala förändringar efter kastrationen medan andra förblir till synes opåverkade.

Det individuella kravet på livskvalitet och reaktionen på olika biverkningar är givetvis också mycket varierande. Impotens kan vara en katastrof för vissa, men helt betydelslös för andra. Många patienter och deras familjer vill framför allt känna att mannen får den mest effektiva behandlingen med den bästa möjligheten till lång överlevnad, medan andra kan vara beredda att ge ett visst avkall på överlevnad om livskvaliteten bibehålls. Denna heterogenitet hos patienterna gör det särskilt svårt att göra livskvalitetsstudier. Valet av terapi blir vanligtvis ett individuellt val baserat på en diskussion mellan läkare och patient där för- och nackdelar prövas och där det kan bli läkarens uppgift att söka förutse vilken terapi som passar bäst för patienten och hans hustru. En sådan bedömning blir till exempel särskilt påtaglig om man vill föreslå pati-

enten att avvakta utan behandling. Läkaren själv som person och hans förmåga att skapa trygghet och tillförsikt hos patienten har ofta en stor del i patientens livskvalitet.

Nedan diskuteras några behandlingsmodeller med anknytning till livskvalitet.

### Tidig eller sen endokrin terapi?

Jag har redan tidigare berört denna frågeställning, som aktualiserats under de senaste åren. Den gäller emellertid inte bara den icke symtomgivande tumören med begränsad utbredning och långsam tillväxt hos män med mindre än tio års förväntad överlevnad, som kanske aldrig hinner få några besvär av sin cancer. Idag ser vi många patienter som efter kurativ behandling har säkra tecken på kvarvarande tumör, synlig endast genom ett PSA-värde som överstiger 0,05 nmol/l. Vi vet att det kan ta 10–15 år innan dessa tumörer progredierar till fjärrmetastaser och symtom, men patienterna kan ha en förväntad överlevnad på 20–25 år. Här önskar man sig mycket solida data för att starta en behandling som sänker livskvaliteten. Tyvärr innebär prostatacancerens långdragna förlopp att det tar mycket lång tid att få resultat av studier. Hur klarar patienten av att leva med sin cancer utan att få behandling för den, och vad innebär det för familjen? Givetvis blir en del patienter oroliga, inte minst genom kontakt med vänner och anhöriga med avancerad symtomgivande, kanske terminal prostatacancer. Det skall påpekas att en sådan oro hos patienten givetvis är ett symtom som vid behov skall åtgärdas genom att man startar behandling.

### Intermittent endokrin terapi

Detta koncept, som prövades flyktigt redan på 1970-talet, har aktualiserats under 1990-talet, främst av kanadensiska grupper [34].

Behandlingsmodellen innebär att man för patienter som svarar speciellt bra på endokrin terapi kan göra uppehåll med behandlingen. Under ett sådant uppehåll, som kan vara i upp till 12–18 månader, återfår patienten ofta libido och potens och slipper även i övrigt ur kastrationssyndromets grepp. Cancersjukdomen aktiveras successivt, och vid stegring av PSA till en viss nivå startas behandlingen på nytt. Om tumören återigen svarar bra och PSA går ner till låg nivå kan ett nytt terapiavbrott göras.

En sådan behandling, som sker periodvis, utvecklas olika hos olika män. En del upplever en påtagligt förbättrad livskvalitet under avsevärda tidsperioder, medan andra känner en osäkerhet under de behandlingsfria intervallen

och lider av att vänta på den kommande PSA-stegringen. Det har framförts att intermittent behandling till och med skulle kunna förlänga tiden till hormonresistens genom att tumörceller mognar ut till hormon känsliga apoptosbenägna celler under behandlingsuppehållets testosteronpåverkan. Det måste framhållas att denna teori baseras enbart på djurförsök och att den intermittenta behandlingen tills vidare skall betraktas som experimentell. Flera randomiserade studier pågår. Det kliniska intrycket är att patienter med stor tumörbörda och aggressiva tumörer definitivt inte är lämpade för intermittent terapi [35]. I USA har man framför allt tillämpat den hos patienter med PSA-recidiv efter kurativ behandling [36].

### Eskaleringsmodellen

Den mest aktuella behandlingsprincipen torde idag vara den s k step-up-strategin. Den innebär att endokrin terapi startas med livskvalitetsbevarande alternativ för att senare eskaleras till kastration [37, 38]. Vanligen startar man med ISAA för att vid progress gå vidare till orkektomi, GnRH-analog eller östrogen.

Här finns teoretiskt sett en osäkerhet om huruvida tumörer svarar adekvat på kastration efter den tidigare antiandrogena terapin och om överlevnaden komprometteras. I bicalutamidstudierna hade patienter med skelettmetastaser en något sämre överlevnad i bicalutamidgruppen jämfört med kastrationsgruppen, men allt talar för att behandlingarna blir likvärdiga när det gäller lokalt avancerad sjukdom utan metastaser [15].

Som en utvidgning av step-up-strategin har föreslagits att inleda behandlingen med finasterid som monoterapi hos symptomfria patienter, vilket ger en PSA-sänkning även om en klinisk effekt av denna terapi vid prostatacancer ännu så länge inte har visats.

### Behandling av hormonresistent prostatacancer

Det första tecknet på att tumören blivit resistent mot den endokrina terapin är en, oftast symtomlös, stegring av PSA. Kliniska tecken på tumörprogress utvecklas efter olika tidsintervall, efter 3–24 månader eller längre.

Att tumören progredierar under den primära endokrina behandlingen behöver inte betyda att den är resistent mot all hormonterapi. Ofta får man en ny remission med en annan endokrin terapiform, även om effekten här vanligtvis blir mindre god och av kortare duration.

Den hormonresistenta prostatacancer bekämpas stegvis med olika endokrina och ibland kemoterapeutiska mo-

daliteter, palliativ strålbehandling, analgetika, antiemetika, blodtransfusioner, sedativa m m. Denna behandling, som i mycket liknar andra palliativa strategier vid maligna sjukdomar, ställer stora krav på den ansvarige läkaren eller snarare på de olika personer som ingår i vårdlaget. Här kan personliga egenskaper, läkekonst samt omsorg och medmänsklighet bli de viktigaste hörnstenarna när det gäller att på bästa möjliga sätt leda och stödja patienten och hans familj under sjukdomens olika skeden.

### Konklusion

Trots intensiv forskning världen över tvingas vi konstatera att framstegen, sedan Huggins och Hodges lanserade den endokrina terapin i början av 1940-talet, varit begränsade. Endokrin terapi är fortfarande en palliativ terapi. Vi letar idag intensivt efter andra vägar att slå ut adenokarcinomet på farmakologisk väg. Under tiden söker vi anpassa den endokrina terapin till en optimal livskvalitet.

Vi kan därvid hämta viss kunskap från den forskning om mannens åldrande som nu intensifieras. Denna forskning har bl a visat att mental och intellektuell livskvalitet hos mannen är starkt relaterade till muskelstyrka och även till östradiolnivån, vilken i sin tur är relaterad till mannens testosteronproduktion.

### Referenser

1. Brolin J, Skoog L, Ekman P. Immunohistochemistry and biochemistry in detection of androgen, progesterone, and estrogen receptors in benign and malignant human prostatic tissue. *Prostate* 1992;20:281-95
2. Enmark E, Gustafsson JÅ. Nyupptäckt östrogenreceptor. *Läkartidningen* 1998;95:1945-9.
3. Landström M, Bergh A, Tomic R, Damber JE. Estrogen treatment combined with castration inhibits tumor growth more effectively than castration alone in the Dunning R3327 rat prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1990;17:57-68.
4. Abrahamsson PA, Alummetts J, Falkmer S, Grimelius L, Wadström LB. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. *Pathol Res Pract* 1987;182:298-307.
5. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998;34(suppl 3):18-23.
6. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacoursière Y, Monfette G et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma. Combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982;5:267-75.
7. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
8. Denis LJ, Whelan P, Newling D, Depauw M, Carneiro de Moura JL, Bono A, members of the EORTC GU Group and EORTC

Data Center. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: A phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993;42:119-29.

12. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
13. Hedlund PO, Haukaas S, Rasmussen F, Salo J, Varenhorst E. Parenteral estrogen vs combined androgen deprivation in the treatment of advanced prostatic cancer. The first results of the SPCG-5 Study. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33(suppl 200):11. Abstract No.5.
14. Iversen P. Combined androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer – an overview. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:249-54.
16. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
17. Bolla M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(suppl 1):23-6.
20. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999;36 (suppl 2):20-6.
25. Henriksson P, Blombäck M, Bratt G, Edhag O, Eriksson A, Vesterqvist O. Effects of oestrogen therapy and orchiectomy on coagulation and prostanoid synthesis in patients with prostatic cancer. *Med Oncol* 1989;6:219-25.
28. Mikkola, AKK, Ruutu ML, Aro JLV, Rannikko SAS, Salo JO on behalf of the Finnprostate Group. Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. *Br J Urol* 1998;82:63-8.
29. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostatic cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;79:933-41.
31. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Carlström K. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995;57:97-9.
34. Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. *Cancer* 1993;71:2782-90.
37. Schröder FH. Endocrine treatment of prostate cancer – Recent developments and the future. Part 1: Maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *BJU Int* 1999;83:161-7.

*En fullständig referenslista kan erhållas från P O Hedlund, urologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm*

### Summary

#### Treatment of advanced prostatic cancer

P O Hedlund

*Läkartidningen* 2000; 97: 3466-9

In advanced prostate cancer when the tumor has metastasized, endocrine therapy is the primary treatment alternative. Endocrine therapy

was introduced 60 years ago by Huggins and Hodges in the form of castration or estrogen treatment. Unfortunately we must now concede that no decisive breakthrough in the pharmacological treatment of prostate cancer has occurred since that time. We do have several different endocrine treatment alternatives at our disposal today – all with varying advantages and drawbacks. We do, however, eagerly await new therapeutic options for the pharmacological eradication of prostatic adenocarcinoma. Today our interest is focused on methods of tailoring endocrine therapy in ways that offer the individual patient an optimal combination of quality of life and anticancer efficacy. The various opinions and research results which inform current strategies of endocrine therapy are described briefly.

*Correspondence:* P O Hedlund, Dept of Urology, Karolinska sjukhuset, SE 171 76 Stockholm, Sweden.

*E-mail:* phe@kir.ki.se