

**Osteoporosbehandling och fraktrrisk i samband  
med kastration vid prostatacancer.**

Student

**Martin Henricson**

Handledare

**Andreas Josefsson**

Institutionen för Urologi



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2013

# Innehållsförteckning

Sida

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Bakgrund</b> .....	2
Prostatan .....	2
Prostatacancer .....	2
Diagnosticering .....	3
Anamnes .....	3
Status .....	4
PSA .....	4
Biopsi .....	5
Skelettmetastaser .....	6
Behandlingsöversikt .....	7
Osteoporosprofylax .....	10
<b>Mål/syfte</b> .....	12
<b>Material och Metoder</b> .....	12
Databas .....	13
Statistik .....	14
<b>Etik</b> .....	15
<b>Resultat</b> .....	15
Frakturer .....	16
Osteoporosprofylax .....	17
Skelettscintigrafi .....	17
Dexamätning .....	18
Samsjuklighet .....	18
Tabeller och diagram .....	19
<b>Diskussion</b> .....	22
<b>Styrkor och svagheter</b> .....	26
<b>Tack</b> .....	26
<b>Referenser</b> .....	27
<b>Populärvetenskaplig sammanfattning</b> .....	28

## **Abstract**

### **Background**

Approximately 10,000 people are diagnosed with prostate cancer every year in Sweden. For those with a metastasised disease castration through orchiectomy or chemically by LHRH agonist might be an option. It has previously been shown that this treatment increases the risk of osteoporosis and fractures for this group of patients. This paper is a retrospective study of medical records regarding the prevention and treatment of osteoporosis associated with castration through LHRH agonist and orchiectomy in patients with prostate cancer.

### **Aim**

To investigate the extent to which patients at Sahlgrenska hospital got fractures and which patients are treated for osteoporosis in connection with castration treatment through LHRH agonist or orchiectomy. To see how osteoporosis is diagnosed and treated and whether there are any predispositional factors that could help identify patients that would benefit from osteoporosis prophylaxis.

### **Method**

Studying the medical records of 316 patients who underwent castration treatment through LHRH agonist or orchiectomy at Sahlgrenska in 2007 or 2008. The amount and type of fractures, whether the patients have undergone examinations such as bone densitometry scans and/or bone scintigraphy as well as the patients' overall health and use of medications.

### **Result**

Osteoporosis was prevented or treated in connection with castration treatment in just seven out of 316 cases at Sahlgrenska in 2007 and 2008. The risk of fracture after castration is considerably higher than in the normal population in the corresponding age group, 24,9 per 1000 person years in this material compared to 9 per 1000 person years. At present no specific guidelines for treatment and prevention of osteoporosis in connection with castration are in place at Sahlgrenska.

### **Conclusion**

There is scope to co-ordinate the criteria for prevention of osteoporosis and thereby an opportunity to lower the fracture rate in those patients. As this is a retrospective study of medical records with relatively limited material more research could be carried out in this area.

## **Bakgrund**

### **Prostatan**

Prostatan är en exokrin körtel stor som en hasselnöt med en volym på ca 20 cc, vilken omsluter första delen av uretran inferiort om urinblåsan. Prostatan består av 20-30 tuboalveolära körtlar. Körtelstrukturen delas in i tre zoner, transitionszonen, centrala zonen och perifera zonen. Dessa strukturer är inbäddade i ett fibromuskulärt stroma vilket är en massa bestående av bindväv och glatt muskulatur<sup>1</sup>.

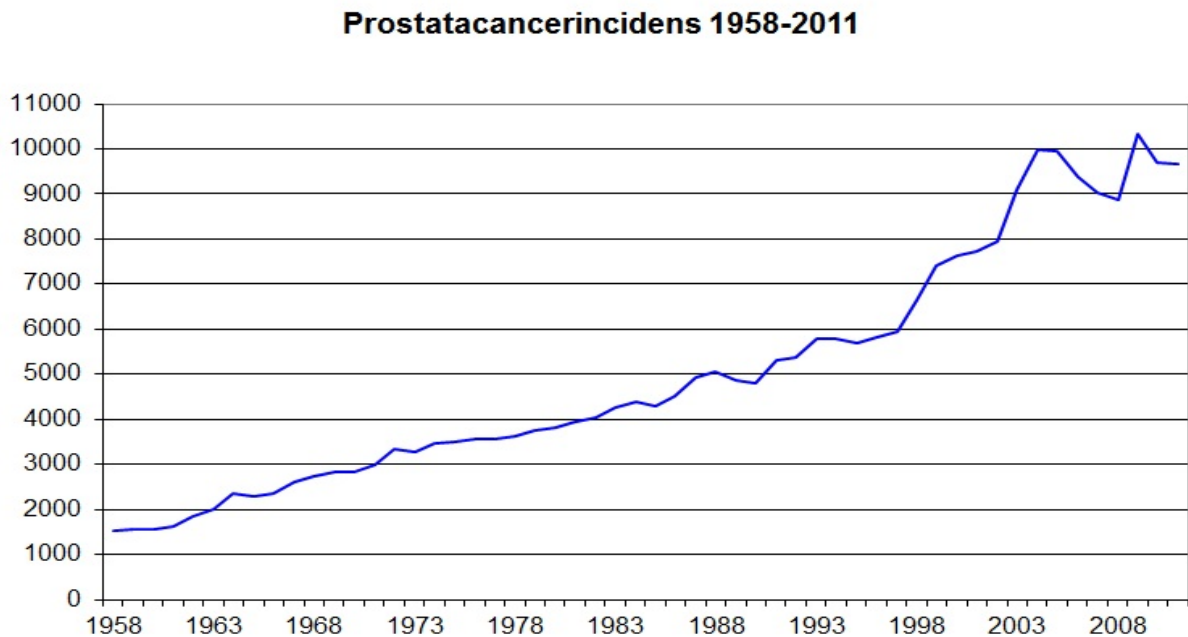
Prostatans funktion är att utsöndra sekret i samband med ejakulationen. Sekretet pressas fram genom aktivitet i det fibromuskulära stromat och består av substanser som ökar spermernas mobilitet och enzymer som har till funktion att göra ejakulatet mer flytande, ett av detta är prostataspecifikt antigen (PSA). PSA är en viktig beståndsdel i mannens sädesvätska för att underlätta spermernas framkomlighet och därigenom underlätta befruktningen<sup>1</sup>. Benign prostatahypertrofi (BPH) är vanligt hos äldre män, nära varannan man över 60 har en förstorad prostata. Detta kan ge upphov till lower urinary tract symptoms (LUTS) vilket delas upp i lagringssymtom vilket innebär svårigheter för urinblåsan att lagra urinen samt tömningssymtom vilket innebär att blåsan inte kan tömma urinet på ett tillfredsställande sätt.

### **Prostatacancer**

Prostatacancer är Sveriges vanligaste cancerform. Den drabbar män och år 2011 diagnosticerades 9663 män med prostatacancer. Antal dödsfall samma år var 2375 vilket gör att just denna cancertyp skördar flest dödsoffer i riket.<sup>3</sup>

Prevalensen för prostatacancer var 75 650 den 31 december 2009. Av dessa hade 41 068 män fått diagnosen under åren 2005-2009<sup>3</sup>. Det föreligger predisponerande faktorer för att få

prostatacancer som följer vårt moderna levnadssätt. Bland annat misstänker man riskfaktorer som intag av mättat fett och fysisk inaktivitet<sup>8</sup>. Enligt diagrammet nedan kan man se en tydlig ökning av incidensen genom åren. Denna ökning beror främst på att man idag hittar fler patienter tidigare pga bättre diagnostiska metoder.



**Figur 1.** Prostatacancerincidens i Sverige 1958-2011 [www.prostatacancer.nu/fakta.php?fact=14](http://www.prostatacancer.nu/fakta.php?fact=14)

## Diagnosticering

### Anamnes

Symtomen kommer ofta sent då tumören har växt tillräckligt mycket för att uretra ska påverkas. Det är på grund av den ofta sena symtomdebuten där män helt utan tidigare symtom söker sjukvården med långt gången metastaserande cancer. Den debuterar då ofta med smärtor i rörelseapparaten på grund av metastasering. Debuten kan också bestå av miktionsbekymmer så som sveda, trängningar, nocturi och inkontinens. I och med PSA-testning hittas idag många tumörer innan de hunnit ge några symtom. Detta är både på gott och ont då studier visat att en masscreening inte skulle gagna varken patienter eller sjukvård<sup>4</sup>.

Resultatet skulle bli att man skulle hitta fler tumörer där en intervention i form av operation och/eller läkemedelsbehandling skulle initieras på många tumörer som aldrig skulle hinna ge varken symtom eller ett kortare liv. Det finns emellertid delade uppfattningar om detta då "Göteborgsstudien" visar på förbättrad överlevnad om screening införs och då i tidig ålder<sup>9</sup>. Trots att anamnesen givetvis är viktig så diagnostiseras närmare 50% av all prostatacancer utan klinisk misstanke och ca 30% hos asymtomatiska män.

### **Status**

Rektalpalpation är en viktig undersökningsmetod. I denna undersökning söker man bl.a. efter assymetri, knöligheter och konsistensavvikelser. Man ska dock ha i åtanke att även långt framskriden cancer kan ha normala palpationsfynd och att endast 50% av positiva fynd innebär en malignitet.<sup>10</sup> Transrektal ultraljudsundersökning (TRUL) kan ge mycket värdefull information som ett komplement till rektalpalpationen. TRUL kan ses som "urologens förlängda finger" och ger säkrare information i bedömningen av prostatans storlek, dess inre struktur, suspekta förändringar samt möjlighet att inrikta biopsier mot specifika områden.

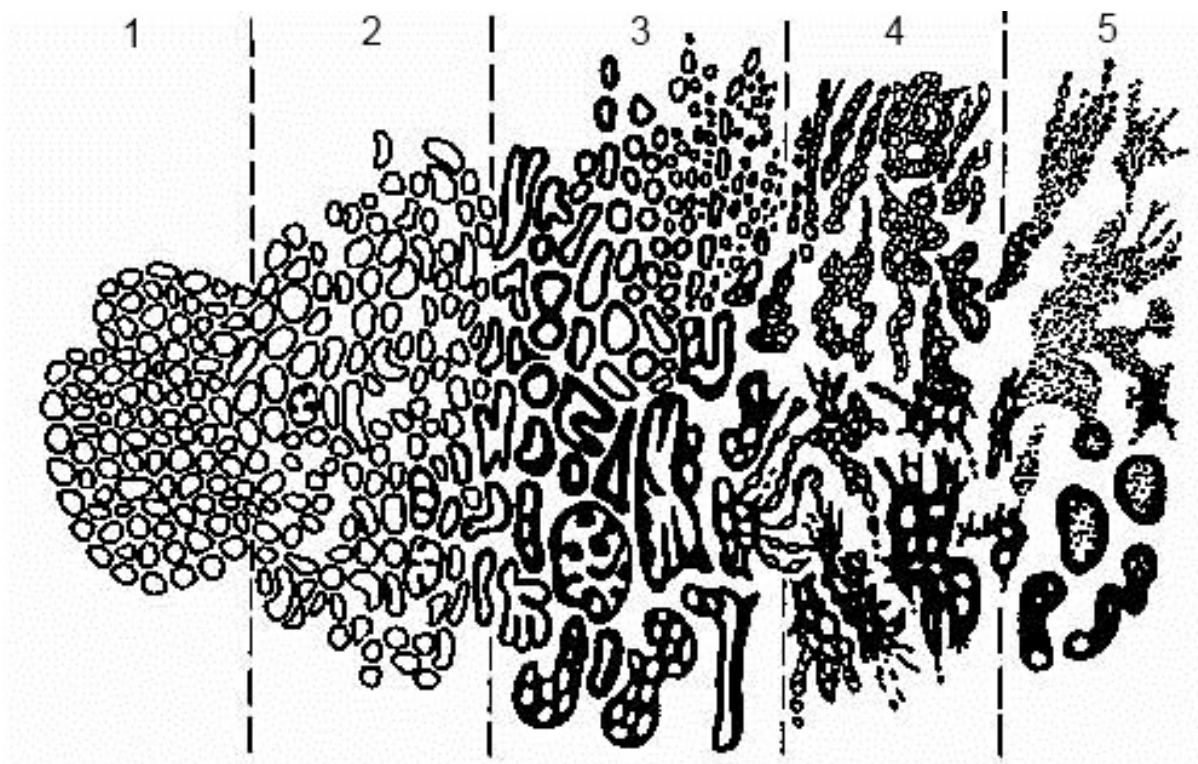
### **PSA**

PSA kan mätas med ett enkelt blodprov då PSA normalt till en liten del läcker ut i blodbanan, enheten är ng/ml. En cancercell läcker mer PSA än normala celler i prostatan, detta gör PSA till en markör för prostatacancer. Detta värde är dock inte exklusivt för cancer, ett förhöjt värde på PSA kan även bero på benign prostataförstoring eller vid prostatit. Normalt ökar PSA-värdet med stigande ålder och således finns ingen skarp gräns mellan frisk och sjuk. PSA finns i blodet i två former, fritt och bundet till proteiner. En sänkt kvot mellan fritt/total-PSA på under 0,20 stärker cancermisstanken medans en kvot däröver pekar på BPH<sup>6</sup>. I

Sverige screenas inte den manliga befolkningen rutinmässigt då detta inte otvetydigt ger gynnsamma effekter på utfallet<sup>4</sup>.

## Biopsi

För att fastställa diagnosen prostatacancer krävs även en biopsi. Tidigare omnämndes TRUL vilken ger en relativt suddig bild av vilken tumörtyp det handlar om. Biopsin görs ofta med ultraljudsledd mellannålsbiopsi. Denna biopsi följer en standardmall men med möjlighet att rikta undersökningen mot specifika områden. Vävnadsprovet analyseras i mikroskop för att resultera i en gradering av canceren med hjälp av Gleasonskalan som går från 1-5. Ett lågt värde visar att cellerna är högt differentierade, d.v.s. att de morfologiskt är lika ursprungsvävnaden medan grad 5 innebär låg differentiering och således morfologiskt mindre likt normalt prostatavävnad. Värdet anges i Gleason och bygger på två Gleasongrader t.ex. 3+4. Vid biopsi är det den vanligaste och den farligaste Gleason graden som räknas och efter operation är det den vanligaste och den näst vanligaste graden som räknas<sup>2</sup>.



**Figur 2.** Morfologiska skillnader vid gradering.

Källa: <http://prostatacancer.nu/fakta.php?fact=17>

## Skelettmetastaser

Metastaser i skelettet är den vanligast förekommande lokalen. Vid misstanke om metastaser görs i första hand en skelettscintigrafi för att se vilka områden som eventuellt är drabbade.

Falskt positiva fynd kan ses vid genomgången fraktur, inflammation eller artros. I tveksamma fall kompletteras undersökningen med röntgen för att finna eventuella metastaser.<sup>10</sup>

## Stadieindelning

TNM är ett internationellt system för att avgöra stadiet för en cancer.

- T står för tumör och avser primärtumören.
- N beskriver statusen för lymfkörtlar och i prostatafallet gäller det lymfkörtlarna strax intill prostatan.
- M anger förekomst eller avsaknad av metastaser

Efter varje bokstav anges ett tal mellan 0 och 4 vilket beskriver spridningen på respektive nivå. 0 är det mest gynnsamma och T0 betyder ingen cancertumör, N0 ingen cancer i närliggande lymfkörtlar, M0 inga metastaser och MX, förekomst av fjärrmetastaser ej utredd.

T-nivåerna ser ut på följande vis för en klinisk bestämning av prostatacancer<sup>8</sup>:

T1 Tumör som inte är palpabel eller påvisbar med ultraljud eller annan radiologisk metodik
T1a Tumör i < 5 % av det undersökta vävnadsmaterialet vid en TUR-P
T1b Tumör i ≥ 5 % av det undersökta vävnadsmaterialet vid en TUR-P
T1c Tumör identifierad vid nålbiopsi (vanligen utförd på grund av förhöjt PSA)
T2 Palpabel eller synlig tumör begränsad inom prostatakörteln.
T2a Tumören engagerar hälften eller mindre än en lob
T2b Tumören engagerar mer än hälften av en lob men inte båda loberna
T2c Tumören engagerar båda loberna
T3 Tumör som når utanför prostatakörteln prostatakapseln.
T3a Extrakapsulär utbredning
T3b Tumör som invaderar ena eller båda sädesblåsorna
T4 Tumör fixerad till eller invaderande närliggande strukturer andra än sädesblåsar: Blåshals, externa sfinktern, rektum, levatormuskulatur eller bäckenvägg.

**Figur 3.** T-nivåer vid gradering med TNM

Källa: <http://prostatacancer.nu/fakta.php?fact=15>



## **Behandlingsöversikt**

1941 visade Higgins and Hodges de första positiva effekterna av kirurgi samt estrogenbehandling både vad avser tumörstorlek och metastaser<sup>7</sup>.

För att prostatacancern ska kunna växa krävs tillgång på androgener. Man mäter således behandlingseffekten genom att observera testosteronnivåer i blodet medans effekten på sjukdomen mäts med PSA. Testosteronnivåerna kan sänkas till kastrationsnivåer genom att ta bort testiklarna kirurgiskt. Andra alternativ är genom läkemedelsinducerad kastration eller att med läkemedel hämma androgenernas effekt på receptornivå i prostatan med kompetitiv hämning. Dessa metoder kan kombineras för att uppnå fullständig androgenblockad. Anledning till att man i större utsträckning försöker undvika kirurgisk kastrering är att möjligheten till reversibilitet uppenbarligen försvinner<sup>7</sup>. En klar fördel med operation är givetvis att testosteronnivåerna genast sänks maximalt vilket ger en patient med metastaserad cancer en snabb symtomlindring.

## **Kurativt syftande behandling**

Kurativt syftande behandling är indicerad vid icke metastaserande cancer och där patienten har en förväntad överlevnadstid på mer än 10 år beräknat utifrån övriga sjukdomar och riskfaktorer.

- Radiakal prostatektomi
  - o Görs ofta med robotassistans laparoskopiskt men även med öppen kirurgi.
- Extern strålbehandling
  - o Ges under 8 veckor ibland kombinerat med hormonell terapi.
- Extern strålbehandling och brakyterapi
  - o Extern strålbehandling under 5 veckor, implantationer av radioaktiv isotop samt hormonell terapi.

- Brakyterapi
  - o Permanent implantat av jodisotop. Görs endast vid lågrisktumörer utan betydande prostataförstoring.

### **Hormonell behandling vid icke metastaserande prostatacancer**

Behandlingen består av Antiandrogen (bikalutamid/Casodex) och ger ofta ömmande gynekomasti varför en engångsdos strålning mot bröstvävnaden ges före behandlingsstart. Denna behandling leder ofta till regress och minskning av symtombilden. Behandlingen förbättrar överlevnaden vid lokalt avancerade tumörer. Vid lågrisktumörer brukar man avstå från denna terapi då biverkningarna ofta är jobbigare för patienten än naturalförloppet.

### **Hormonell behandling vid metastaserande prostatacancer**

Detta är kemisk kastrering och syftar till att sänka testosteronnivåerna vilket bidrar till en minskad tumörväxt då tumören är androgenberoende. Vanligaste läkemedlet på SU är Leuprorelin (Procren) som är en GnRH-analog. Dessa läkemedel är ca 70 ggr potentare än kroppens eget GnRH och ger initialt en ökning av testosteronproduktionen varför man ger ett så kallat flair-profylax innan behandlingsstart. Utan detta profylax skulle tumörcellerna få ytterligare fart och en patient med skelettmetastaser skulle med största sannolikhet få svåra skelettmärtor. Flair-profylaxet innebär antiandrogenbehandling en månad innan behandlingsstart. Patienter som står på behandling med GnRH-analoger får en rad biverkningar, bland annat förlust av libido, värmevallningar, viktuppgång samt efter en tid även osteoporos. Även depressiva episoder är vanligt då detta är en behandling för en allvarlig sjukdom med många påfrestande biverkningar som påverkar livet på många nivåer.

Behandling med GnRH-antagonist ger en omedelbar kastration utan flair. Denna

behandlingsform är indicerad för patienter med mycket uttalade symptom från metastaserad sjukdom där kastrationseffekten är viktig att få så fort som möjligt, men eftersom den bara finns i 1 månadersberedning byts detta preparat oftast ut till GnRH-analog inom de närmaste månaderna.

Initialt ses ofta en god behandlingseffekt vilken efter några månader upp till flera år avtar.<sup>21, 23</sup>

Detta tillstånd kallas hormonresistent prostatacancer och kräver terapi i form av Cytostatika (Docetaxel) eller enzymhämmare (Zytiga) för att minska testosteronproduktionen. Zytiga registrerades 2011 med indikationen metastaserande prostatacancer i progress under eller efter behandling med docetaxel. Indikation för kastrationsresistent metastaserande prostatacancer som inte fått cytostatika registrerades 2012. Det peroral antiandrogenet enzalutamid (Xtandi) har kliniska effekter liknande Zytiga men är en hämmare av androgenreceptorn till skillnad från Zytiga som hämmar tumörernas egna testosteronproduktion<sup>20</sup>. Enzalutamid förväntas vara tillgängligt i Sverige under 2014.

Läkemedelsklass med exempel	Mekanismer
<b>Oestrogen agonister:</b> diethylstilboestrol	Hämning av GNRH sekretion, som inhiberar LH sekretion och testosteronproduktion
<b>GNRH agonister:</b> buserelin goserelin histrelin leuprorelin	Hämning av GNRH sekretion, som inhiberar LH sekretion och testosteronproduktion
<b>GNRH antagonists:</b> abarelix cetorelix degarelix	Direkt inhibering av GNRH
<b>Antiandrogener (steroidala):</b> cyproterone acetate megesterol acetate medroxyprogesterone	Hämning av testosteronproduktionen genom negativ feedback på hypofys och hypothalamus.
<b>Antiandrogener (nonsteroidala):</b> bicalutamide flutamide	Kompetitiv hämning av androgenreceptorn i målvävnaden.
<b>Andra:</b> ketoconazole	Inhibition av cytochrom P450 hydroxylase för adrenal och testikulär steroidproduktion

**Figur 4.** Översikt av hormonella behandlingsprinciper

## Osteoporosprofylax

Att patienter vilka har kastrerats löper en ökad risk att drabbas av frakturer är numera ett faktum<sup>5</sup>. Detta beror bl.a. på metastasering som destruerar benvävnaden. Risken för frakturer ökar i och med den kastrationsinducerade osteoporosen genom att behandlingen påverkar det endokrina systemet.<sup>22</sup> Patienter behandlade med GnRH-agonister eller orkidektomi har en markant ökad risk för frakturer som leder till inläggning, främst höftledsfrakturer, medan patienter behandlade med antiandrogener inte löper någon ökad risk för frakturer. Det är visat att risken att drabbas av en osteoporosrelaterad fraktur under GnRH-behandling är 7,88 per hundra personår jämfört med 6,51 i matchade kontroller<sup>11</sup>. Detta gäller för icke metastaserande prostatacancer. Vid metastaserande sjukdom är risken för frakturer givetvis ännu större. Slutsatsen drogs att det möjligen finns vinster både för patienten samt ekonomiskt genom att göra bentäthetsmätningar och starta profylaktisk osteoporosbehandling vid längre tids medicinering med GnRH-agonister. Därför har de senaste åren flera sjukhus initierat behandling för att förebygga osteoporos och därmed frakturer i samband med kastration<sup>13</sup>.

I regionalt cancercentrum syd finns tydliga riktlinjer när behandling mot osteoporos ska initieras, dessa rekommendationer är<sup>15</sup>:

- Risk för osteoporos ska värderas och påvisad osteoporos ska behandlas.
- Zoledronsyra eller Denosumab bör ges till patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer och mer än ett halvt års förväntad överlevnad vid osteolytiska metastaser, genomgången patologisk fraktur eller mycket utbredd skelettmetastasering. Värdering av tandstatus ska göras och eventuell tandsanering utföras före behandlingen. Tillskott av vitamin-D och Kalcium ska ges, S-Kalcium ska följas.
- Bisfosfonater (Zoledronsyra) som i.v. infusion var tredje vecka minskar risken något

för patologiska frakturer och kotkompressioner hos patienter med kastrationsresistent, skelettmetastaserad prostatacancer. Sannolikt är behandlingen av störst värde vid osteolytiska metastaser och vid mycket utbredd skelettmetastasering.

- Denosumab (XGeva och Prolia) är en human monoklonal antikropp. Prolia har indikationen osteoporos och administreras var 6e månad. Xgeva har indikationen att förebygga skelettrelaterad händelse och administreras var 4e vecka<sup>17</sup>. Om Xgeva ska ha indikationen osteoporos ska även den administreras subcutant var 6e månad. Den är något mer effektivt än Zoledronsyra och går bra att använda även vid nedsatt njurfunktion, Zoledronsyra blir betydligt billigare under 2013 då dess patent löper ut.

Valet av Zoledronsyra vid osteolytiska metastaser är på grund av att den effektivt hämmar osteoklastaktiviteten samt att det binder till hydroxyapatit och därmed minskar benresorptionen. Den har hög affinitet till ben samt en mycket lång halveringstid. Man kan dock inte vänta sig någon effekt förrän efter 2-3 månader<sup>14</sup>. Denosumab bidrar även till en förlängd tid till första skelettrelaterade händelse jämfört med Zoledronsyra<sup>18</sup>. Man har sett att vid kastrationsresistent prostatacancer har överlevnadstiden utan benmetastaser ökat med 4,2 månader. Men också att tiden till första skelettrelaterade händelsen förlängdes med 5 månader jämfört med Zoledronsyra.<sup>16</sup> I detta sammanhang definieras en skelettrelaterad händelse som en patologisk fraktur, kotkompression eller tumörinducerad hyperkalcemi.

Vad gäller frakturer som orsakar inläggning på sjukhus har det visats att risken att drabbas av en sådan fraktur nästan är densamma för patienter med prostatacancer utan endokrin behandling som för normalpopulationen i samma ålder. Skillnaden hos patienter i åldersspannet 65-74 år är endast 9,2 respektive 9,0 per 1000 personår. För samma grupp efter behandling med GnRH-agonist är siffran 18 per 1000 personår<sup>5</sup>.

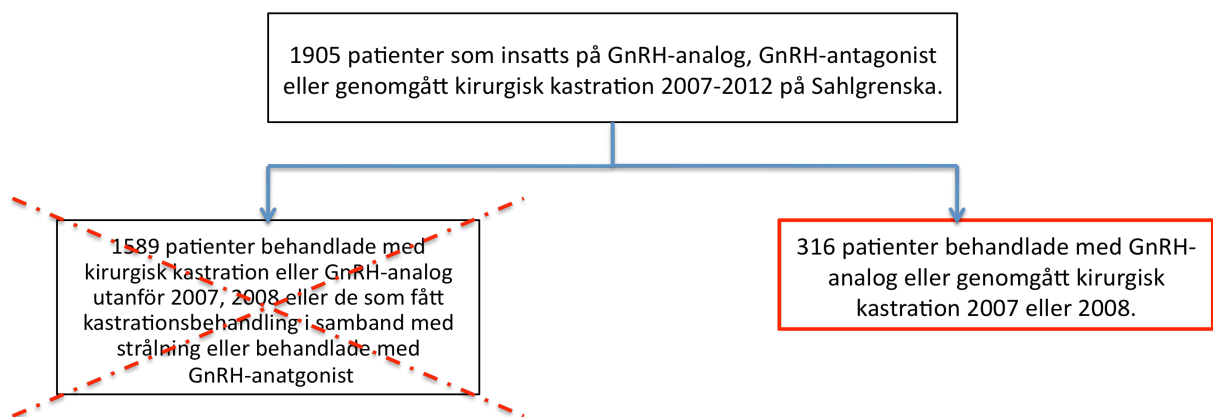
## Mål/Syfte

Målet med detta arbete är att se huruvida frakturrisik och frakturfrekvens är relaterat till osteoporos hos patienter behandlade med GnRH-agonister eller har genomgått orchidektomi på Sahlgrenska 2007 och 2008. Samt för att få insikt i hur frekvent osteoporos förebyggs, och hur eventuell behandling sker och på vilka indikationer.

## Material och metoder

### Datainsamling

Detta är en retrospektiv journalstudie där patientmaterialet är hämtat ur Melior samt ur nationella prostatacancerregistret. Detta resulterade i 316 patienter behandlade med GnRH-analog eller orchidektomi enligt nedan.



**Figur 5.** Urvalsmetodiken för patientmaterialet

1905 patientjournaler har granskats för att fastställa kastrationsdatum. De som genomgått kastration 2007 eller 2008 utgör grundmaterialet i denna studie. Dessa 316 patienter har granskats genom att observera följande:

- Om de fått någon fraktur, dessa uppgifter söktes i röntgenutlåtanden i journalsystemet Melior vilket är anslutet till Sahlgrenska universitetssjukhuset.

- Om frakturen var före eller efter behandlingsstart med GnRH-analog.
- Om det i röntgenresultat framgått om frakturen varit vanlig, osteoporosrelaterad eller patologisk.
- Vilka klinfysiska undersökningar de genomgått i form av skelettscintigrafi eller bentäthetsmätningar och vad dessa visat i form av fynd och progress.
- Vilka osteoporosförebyggande läkemedel som använts och när dessa sattes in.  
Grunden för detta var både patienternas läkemedelshistorik i journalsystemet men också granskning av varje enskilt besök på urologen då t.ex. Zoledronsyra ges som injektion.
- Om patienterna har fyllt i en hälsodeklaration vid något av sina besök på urologen och vad dessa innehållit gällande, aktuella sjukdomar, vårdtillfällen, läkemedel, rökning, BMI samt om patienten haft hjälp i form av hemtjänst eller distriktssköterska.

## **Databas**

Dessa uppgifter har förts in i Microsoft Access, denna kvalitetsdatabas är registrerad i Västra götalandregionen och finns på en lösenordsskyddad stationär dator på Urologen Sahlgrenska. Forskningsmaterialet är samlat i en relationsdatabas och är uppdelat i tabeller relaterade till varandra. Begreppet relationsdatabas innebär att det finns ett samband mellan de olika tabellerna i databasen. Varje tabell innehåller en primärnyckel, d.v.s. ett unikt index som används för att koppla samman tabellerna. Värdet i primärnyckelfältet måste vara unikt och kan bestå av allt från en parameter till en kombination av olika parametrar. För att kunna koppla en tabell till en annan krävs att nyckeln även finns i den andra tabellen. I denna databas är personnummer primärnyckel i alla tabeller. I de fall samma person förekommer flera gånger i samma tabell är personnumret kombinerat med andra parametrar för att skapa ett unikt index. Tabellerna är skapade med referensintegritet vilket innebär att vissa regler

måste följas när man matar in/registerar eller tar bort poster i tabellerna. I denna databas innebär det att man inte kan lägga till individer i de ämnesrelaterade posterna om individen inte finns i grundtabellen. Tar man bort en post i grundtabellen tas den även bort i de andra ämnesrelaterade tabellerna. De flesta parametrar i tabellerna registreras med hjälp av fasta val, d v s ingen fritext. Detta för att underlätta vid analys av materialet

Innan vi skapade databasen gick vi noga igenom vilka krav vi hade på databasen och vad vi ville kunna få fram och analysera. På så sätt skapade vi stommen för databasen. Därefter har vi kontinuerligt lagt till fler tabeller och justerat i de befintliga.

Huvudtabellen består av grunduppgifter på patienter som erhållit kastrationsbehandling på Urologen, SU/Sahlgrenska mellan 2007 och 2012. Till denna tabell är olika tabeller kopplade enligt ovan nämnda kriterier. Datainsamling till de olika tabellerna har skett dels via granskning av patientjournaler och dels via samkörning med register från Regionalt cancercentrum.

## **Statistik**

För att sammanställa insamlade data har vi använt oss av informationen i Microsoft Access som vi sedan bearbetat i Excel och SPSS. T-test har använts för jämförelse vid normalfördelade variabler. Mann-Whitney U test har använts för icke normalfördelade variabler. Kategoriska data har jämförts med Chi-square-test. Multivariat logistisk regressionsanalys har genomförts för att testa binära utfall av kategoriska data (ss t.ex att testa risk att få fraktur efter kastrationsbehandling beroende på om de fått kirurgisk kastrationsbehandling eller medicinsk kastrationsbehandling och beroende på Gleason score grupper). Ett p-värde på  $<0,05$  har ansetts som statistiskt signifikant.



## **Etik**

Det finns i dagsläget ingen generell lagstiftning i forskningsetiska frågor vilket det gör i vissa andra EU-länder. En forskningsetisk granskning måste emellertid föregå all klinisk prövning av läkemedel och teknisk apparatur. Reglerna gällande när ett etiskt godkännande krävs är statuerade enligt följande i lagen om etisk prövning paragraf 2 2003:460 enligt:

”Ett vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund. Undantaget är sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grund-, eller avancerad nivå”.

Detta projekt är en kvalitetsstudie på avancerad högskolenivå och kräver således ingen etisk granskning. Det krävs dock en forskningshuvudman, tillika min forskningshandledare, som övervakar projektet och som bär det huvudsakliga ansvaret samt att projektet måste godkännas av verksamhetschefen.

## **Resultat**

Av de 316 män som genomgick kastrationsbehandling på Sahlgrenska åren 2007 och 2008 fick 270 kastration som primär behandling, 37 fick det på grund av PSA-relaps efter operation/strålning och 7 fick det på grund av PSA-relaps efter antiandrogenbehandling.

(Tabell 1) Av samtliga 316 män som genomgick kastrationsbehandling fick 280 st medicinsk kastration och resterande 37 män genomgick kirurgisk kastration. (Tabell 3)

Medelålder i hela den studerade population var 75 år vid diagnos och tiden från diagnos till kastration var i medel 40 dagar (range 1-841). Det ses ingen skillnad i ålder vid kastration på de patienter som behandlades med läkemedel jämfört med de som opererades, dessa hade båda en medelålder på 77,5 år. (Tabell 2) Däremot hade 24% av de med Gleason score 8-10 fått kirurgisk kastration och 7% av de med Gleason score 5-7. Tid från diagnos till kastration

var i genomsnitt betydligt kortare för de som genomgick operation jämfört med läkemedelsgruppen, 12 månader resp. 40 månader. (Tabell 2) Antal män som avlidit under studietiden fram till 2012-12-31 är 196 patienter (62%) med en genomsnittlig tid från kastration till död på 896 dagar (range 18-2175). (Tabell 7)

## **Frakturer**

I hela materialet på 316 patienter är det totalt 71 patienter som fått en eller flera frakturer, av dessa är det 47 som erhållit en fraktur efter kastrationsbehandling. Av patienterna i detta material är det 66 % av frakturerna som erhållits efter kastrationsbehandling.

Frakturfrekvensen efter kastration är 14,9% vilket motsvarar 42 per 1000 personår. Den genomsnittliga uppföljningstiden för patienterna är 1300 dagar (ca 3,6 år) i denna studie. För motsvarande åldersgrupp med prostatacancer utan kastration i åldern 60-80 år är frakturnrisken 9,0 per 1000 personår och för de med kastration med GnRH-analog 18 per 1000 personår enligt tidigare studier<sup>16</sup>. (Tabell 3 och Figur 6)

De behandlade med orchidektomi löper en statistiskt signifikant större risk att drabbas av en fraktur efter kastration än de som behandlats med GnRH-analog, 34% resp. 12 %. P-värde <0,001 (Tabell 5) Vid en multivariat logistisk regressionsanalys var kastrationstyp en oberoende prediktiv faktor för frakturnrisk efter kastration även när Gleason score och ålder togs med i analysen. När det gäller relationen mellan kastrationsdatum och fraktur så är medeltiden från behandlingsstart till benbrott 981 dagar eller ca 2,7 år. (Tabell 6)

Av de som ådragit sig en fraktur avled 29 under uppföljningstiden. Den procentuella fördelningen mellan grupperna gällande död och fraktur/ej fraktur ses ingen skillnad, 62% resp. 62%. (Tabell 7) Tid från kastration till död var i genomsnitt 1068 dagar för de som fick

fraktur efter kastration och 849 dagar för resterande gruppen vilket ej var en signifikant skillnad (Tabell 7). Det var inte heller någon statistiskt signifikant skillnad i PSA-värdet vid kastration mellan dem som de som ådragit sig en eller flera frakturer jämfört med de som inte fick någon fraktur. (Tabell 8). PSA-värde vid kastration för de båda grupperna, operation/GnRH-analog var ej heller detta statistiskt signifikant. (Tabell 9)

### **Tumörkaraktistika och fraktur**

Gleason score för hela gruppen respektive för de som frakturerat efter kastration visar att det som frakturerat generellt har ett högre Gleason score(8-10) med frakturer i 23,5% av fallen jämfört med Gleason score 5-6 och 7 vilka har 18,2% resp. 9,8%. Denna skillnad är inte statistiskt signifikant. Det kliniska T-stadiet (cT) var fördelat enligt följande; de med icke palpabel tumör (T1a och T1c) hade lägst frekvens av frakturer (7,8%), de med palpabel tumör eller och de med stora tumörer vid genomgången hyvling av prostatan hade högst frekvens av fraktur efter kastration (26,8%) och män med kliniskt lokalt avancerade tumörer hade en 14%-ig risk att få en fraktur efter kastration. Dessa skillnader var statistiskt signifikanta mellan icke palpabla och palpabla tumörer ( $p < 0,05$ ). Förekomst av fraktur i gruppen med metastaser är inte statistiskt signifikant. (Tabell 10)

### **Osteoporosbehandling**

I totalt 7 fall har patienter behandlats mot osteoporos, fördelningen är 5 patienter med Kalk/D-vitamin, 1 med bisfosfonat + kalk/D-vitamin och 1 patient med Xgeva(monoklonal antikropp. (Tabell 11)

### **Skelettscintigrafier**

På Patienter som genomgått kastrationsbehandling kemiskt eller genom operation har

skelettscinigrafi gjorts för att finna metastaser i skelettet. Totalt har det gjorts 472 undersökningar varav 189 hade ett utlåtande ”många metastaser” eller ”superscan. Det är 103 unika patienter vilka genomgått en skelettscintigrafi efter kastration. Av dessa var det 29 patienter med ett utlåtande ”många skelettmetastaser” eller ”superscan” av de scintigrafier som gjorts närmast efter kastrationsdatum. Av dessa 29 patienter var det 7 som frakturerat efter kastration och som hade ett utlåtande på scintigrafi ”många metastaser” eller ”superscan”. (Tabell 12)

Vid jämförelse av PSA för det som genomgått/ej genomgått någon skelettscintigrafi fann vi att de som genomgått en eller flera undersökningar hade ett lägre PSA än de som ej genomgått undersökningen, men detta var inte statistiskt signifikant. (Tabell 13)

### **Dexamätning**

Dexamätningar är enligt tidigare beskrivet ett sätt att mäta graden av osteoporos. Dessa mätningar har gjorts i 17 av totalt 317 fall och fördelningen i T-score var mellan -2,3 och 2,1 med ett medelvärde på -0,46. vilket enligt nationella riktlinjer inte inger någon indikation på att initiera behandling mot osteoporos. (Tabell 13)

### **Samsjuklighet**

Korrelationen mellan frakturer och annan sjuklighet där vi valt att söka med patienternas egenifyllda hälsodeklaration som grund. Här har patienterna själva fått ange aktuella sjukdomar där vi i resultatet observerat om de har diabetes, hjärtsjukdom, högt blodtryck, röker samt vilka andra läkemedel de använder. I detta material har vi ej haft möjlighet att utreda om samsjuklighet påverkar frakturnrisken på grund av otillräckligt ifyllda hälsodeklarationer.

## Tabeller och diagram

**Tabell 1.** Fördelning mellan kastrationsorsaker

Fördelning kastrationsorsak	Antal(n)	% av hela gruppen
Primär kastrationsbehandling	270	88,6
PSA-relaps efter operation/strålning	37	11,7
PSA-relaps efter antiandrogen	7	2,2
Okänt	2	0,6
SUMMA	316	

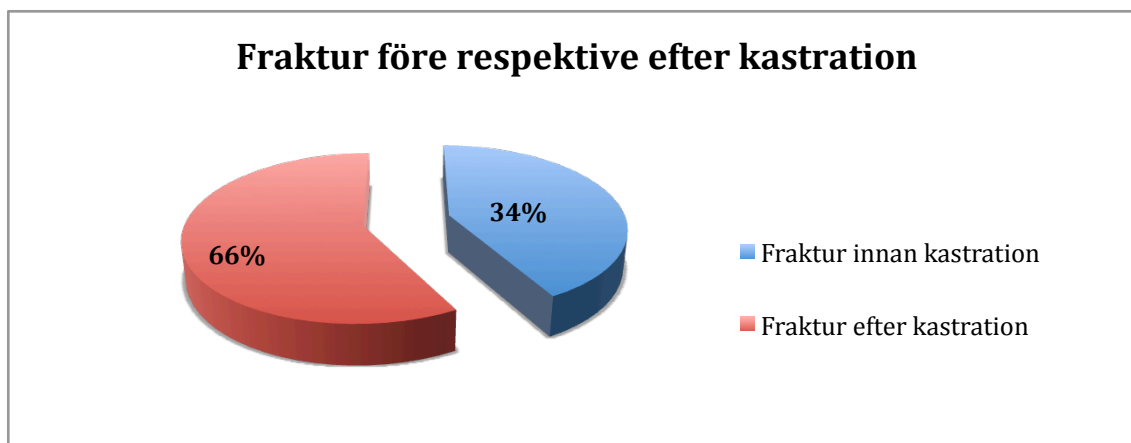
**Tabell 2.** Åldersfördelning för diagnos, kastrationstyp samt tid mellan dessa.

Hela gruppen	Min	Max	Medel	Median
Ålder vid diagnos (år)	51	94	75	77
Ålder vid kastration (år)	40	95	77,8	78,9
Tid mellan diagnos och kastration (månader)	1	841	40	
GnRH-analog				
Ålder vid kastration (år)	40	95	77,5	78,9
Tid mellan diagnos och kastration	1	841	40	
Orchidektomin				
Ålder vid kastration (år)	71	90	77,5	80,4
Tid mellan diagnos och kastration (månader)	1	137	12,03	

Tabell 2

**Tabell 3.** Fördelning av frakturer/frakturlokal och kastrationsmetod samt röntgenfynd

Frakturer i samband med kastrationsbehandling	(n)
Totalt antal patienter	316
Totalt antal frakturer	71
Totalt antal frakturer efter kastration	47
Totalt antal kastrerade med GnRH-analog	280
Totalt antal frakturer efter kastration med GnRH-analog	34
Totalt antal kastrerade med orchidektomi	37
Totalt antal frakturer efter kastration med orchidektomi	13
Totalt antal lårbensfrakturer	27
Totalt antal patologiska frakturer enligt röntgen	17



**Figur 6.** Frakturfrekvens före respektive efter kastrationsbehandling

**Tabell 4.** Frakturincidens årsvis 2007-2013

Årtal	Antal frakturer	Antal döda	Antal levande	Incidens (%)
2007	3	0	316	1,0
2006	4	0	316	1,3
2007	3	14	302	1,0
2008	7	40	262	2,7
2009	7	37	225	3,1
2010	10	26	199	5,0
2011	9	42	157	5,7
2012	7	29	128	5,5
2013	4	8	120	3,3

**Tabell 5.** Frakturfrekvens för de behandlade med Orchidektomi resp. GnRH-analog

	Ej fraktur(n)	Fraktur(n)	Totalt(n)	% av tot	P-värde
GnRH-analog	244	34	278	12	
Orchidektomi	25	13	38	34	<0,001
Totalt	269	47	316		

**Tabell 6.** Tid från kastration till första fraktur

Tid kastration till första fraktur	Min	Max	Medel
Tid(dgr)	9	2155	981

**Tabell 7.** Tid till död från kastration samt antal döda under uppföljningstiden

	Ej fraktur	Fraktur efter kastr.	Totalt
Patienter(n)	269	47	316
Död under uppföljningstiden(n)	167	29	196
Andel i respektive grupp(%)	62%	62%	62%
Medeltid från kastration till död(dgr)	849	1068	896

**Tabell 8.** PSA vid kastration fraktur/ej fraktur

	Ej fraktur(n=186)	Fraktur(n=38)	P-värde
PSA (Medel +-SD/Std Error mean)	370+-1399/102	292+-663/108	0,51

Tabell 8

**Tabell 9.** PSA vid kastration för orcidetomi respektive GnRH-analog för de med fraktur

	Orchidektomi(n=32)	GnRH-analog(n=192)	P-värde
PSA (Medel+-SD/Std error mean)	466+-761/135	338+-1373/99	0,94

**Tabell 10.** Tumörkaraktistika och frakturrisik

Gleason score	n=antal	Frakturer	% av hela gruppen	P-värde
5-6	52	8	15,4	
7	89	8	8,9	
8-9-10	121	23	19,0	0,13
<b>cT (Tumör)</b>				
1a, 1b, 1c	53	6	11,3	
2	80	20	25,0	0,039 *
3+4	92	13	14,1	
<b>M (Metastaser)</b>				
M0	75	8	10,6	
M1	64	11	17,2	0,65
X	134	22	16,4	

\* Den statistisk signifikanta skillnaden var mellan grupp 1a-1c och 2, dvs det var vanligare med frakturer i den grupp som hade en palpabel tumör än de som hade en icke palpabel tumör.

**Tabell 11.** Osteoporosbehandling, antal patienter samt preparat

Läkemedel	Antal patienter
Kalk+D-vitamin	5
Alendronat + Kalk+D-vitamin	1
Xgeva(monoklonal antikropp)	1

**Tabell 12.** Antal scintigrafier totalt och unika, scintigrafifynd samt antal frakturer

	Scintigrafier(n)	Unika Patienter(n)	%
Samtliga utlåtanden	472	103	
Många metastaser eller superscan	189	29	
Många metastaser eller superscan + fraktur		7	6,7*

\* % av totala antalet unika patienter.

**Tabell 13.** Skillnader i PSA för de med en genomförd/ej genomförd skelettscintigrafi

	Scint närmast före kastration (n=33)	Ej Scint (n=191)	P-värde
PSA(Medel +-SD/Std error mean)	441 +- 1062/185	+342-1342/97	0,3

**Tabell 14.** Antal bentäthetsmätningar(DEXA) samt z-score.

Dexamätningar	Antal och Z-score
Totalt (n)	17
Z-score min-max	-2,30 - +2,10
Z-score medel	-0,46

## Diskussion

Tidigare studier och denna visar att det är bortom allt tvivel att frakturrisken ökar efter kastration jämfört med en obehandlad kontrollgrupp. Att förebygga osteoporos i samband med kastrationsbehandling skulle således kunna ge stora vinster för patienter och sjukvård.

Den största studien som gjorts på detta område har tittat på förekomsten av frakturer efter insatt kastrationsbehandling genom att samköra slutenvårdsregistret med nationella prostatacancerregistret (Thorstensson et.al.<sup>5</sup>). Vid jämförelsen mellan resultaten från deras studie har Thorstensson et al använt sig av de patienter som fått behandling med GnRH-analog direkt vid diagnos (dvs den information som är tillgänglig i cancerregistret). Enligt vårans genomgång av journaler missar de vid en sådan approach 161 av 309, dvs 52%.

Dessutom har Thorstensson et.al.<sup>5</sup> har sökt frakturer i slutenvårdsregistret och i vår kvalitetsdatabas har vi som tidigare nämnt hämtat uppgifterna ur röntgenutlåtanden, vilket



inte är beroende av att det har registrerats som en diagnos i slutenvårdsregistret. De frakturer som missas i denna studien (men även av Thorstensson et al) är frakturer som diagnostiserats på vårdcentral där röntgen har gjorts på röntgenavdelning som ej är ansluten till Sahlgrenska.

Frakturfrekvensen efter orchidektomi ter sig vara betydligt högre än hos de som behandlats på kemisk väg. Då blir en naturlig följdfråga vad detta beror på? Kan det vara så att dessa patienter hade en mer spridd sjukdom och ett sämre utgångsläge? Trots att det i klinisk vardag är de med sämst utgångsläge som oftare får kirurgisk kastration, visar sig detta kliniska antagande inte vid en multivariatanalys med hänsyn till PSA-värde vid kastration eller tumörkaraktistika hos dessa patienter. Det bör dock påpekas att det endast är 12% som får kirurgisk kastrationsbehandling i detta material, vilket gör att det är svårt att dra några säkra slutsatser från dessa resultat.

Då man på flera kliniker nationellt och internationellt förebygger osteoporosrelaterade frakturer i samband med kastrationsbehandling är det ett intressant fynd att jag i mitt studiematerial endast funnit 7 patienter som fått någon typ av behandling mot osteoporos på Sahlgrenska. Vid en jämförelse med t.ex. Region syds riktlinjer där en av indikationerna för osteoporosprofylax är ”mycket utbredd skelettmetastaser” vilket i denna studie skulle innebära att minst 29 patienter skulle vara kandidater för denna behandling. Därtill kommer andra indikationer som en viss tids kortisonbehandling m.fl.

Av de 47 personer som har erhållit en fraktur efter initierad kastrationsbehandling hade 7 st en skelettscintigrafi som visade på ”många skelettmetastaser” eller ”superscan”, det är givetvis en omöjlighet att finna ut dessa patienter innan fraktur. Det är dock en intressant tanke att få veta hur frakturfrekvensen skulle sett ut om de 29 (28%) patienter med en patologisk

skelettscintigrafi skulle fått någon typ av osteoporosförebyggande behandling. En annan aspekt gällande detta är givetvis vad detta skulle kosta samt vad det skulle innebära för patienten.

Ytterligare en aspekt till osteoporosförebyggande behandling är hur patienterna själva skulle ställa sig till eventuellt behandling med Zoledronsyra vilken har en biverkningsprofil med skelettsmärter, anemi, myalgi och illamående. Eller med Denosumab med biverkningar i form av viss andningspåverkan, diarré och i ovanliga fall osteonekros i käken<sup>17</sup>. Hur dessa biverkningar ter sig i verkligheten låter jag vara osagt men att det är en faktor att ta i beaktande känns troligt.

Dexamätningar är enligt tidigare beskrivet ett sätt att mäta graden av osteoporos. Dessa mätningar har gjorts i 17 av totalt 317 fall och fördelningen i T-score var mellan -2,3 och 2,1 med ett medelvärde på -0,46, vilket enligt nationella riktlinjer inte inger någon indikation på att initiera behandling mot osteoporos<sup>12</sup>. Dessutom är väntetiden för att genomgå en sådan undersökning 4-6 månader på Sahlgrenska i nuläget. Viktigt i detta sammanhang är att analysera patientens livsstil och önskemål gällande aktivitetsnivå och därmed risk för frakturer. I nuläget görs bentäthetsmätningar i så liten utsträckning att de i detta sammanhang känns försumbara. När det kommer till vad patienterna själva tycker om fler kontakter med sjukvården, vilket bentäthetsmätningar skulle innebära. Det finns data som tyder på att detta inte är önskvärt då det blir en påminnelse om sjukdomen. Detta gäller bl.a. patienter som tillfrågats om livskvalité efter orchidektomi jämfört läkemedelsinducerad kastration. Där ansåg de som genomgått kirurgisk kastration att de hade bättre livskvalité jämfört läkemedelsgruppen som ständigt behövde vara på sjukhus för administrering av läkemedel<sup>19</sup>.

Eftersom många patienter, främst i slutskedet av sin sjukdom, går på kortisonbehandling bör kanske denna grupp erhålla förebyggande behandling mot osteoporos? Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer bör patienter som stått på kortison mer än 3 månader få denna behandling<sup>12</sup>. I mitt material var det endast en av patienterna med fraktur efter kastrationsbehandling som behandlades med kortison. Detta är förmodligen inte en avspegling av verkligheten då dessa fakta är grundade på patienternas egenifyllda hälsodeklarationer vilka jag funnit i många fall inte är överensstämmande med verkligheten. Detta gäller även annan samsjuklighet så som diabetes och hjärtsvikt, högt blodtryck där vi inte hittade några samband mellan dessa sjukdomar och de som erhållit en eller flera frakturer efter kastrationsbehandling.

Hur skulle ett flödesschema på urologen Sahlgrenska kunna se ut för att förebygga frakturer på grund av GnRH-analogbehandling eller orchidektomi? I detta material framgår det i en minoritet av fallen i röntgenutlåtanden om det rör sig om patologiska-, osteoporosrelaterade eller vanliga frakturer, får vi helt utgå från vad vi vet. Att det görs skelettscintigrafier för att hitta skelettmetastaser. Att det inte görs kompletterande datortomografiundersökningar rutinmässigt och att det är endast sju fall där osteoporos aktivt förebyggts samt att det endast gjorts ett fåtal benthetsmätningar, vilka i största utsträckning inte remitterades från urologen. Alla dessa undersökningar går givetvis inte att göra på samtliga patienter då det skulle bli oerhört kostnadsineffektivt och tidsödande. Men att i större utsträckning initiera behandling mot osteoporos i de fall där triaden en scintigrafi med utbredd metastasering, kortisonbehandling och en beräknad överlevnadstid på mer än 6-12 månader.

Eventuella vinster med att förhindra frakturer står givetvis i ekonomisk proportion till vad behandling och undersökningar kostar på ena sidan samt vad patienten kan besparas i form av

mänskligt lidande på den andra.

## **Styrkor och svagheter**

Att det inhämtade materialet gällande samsjuklighet och övriga läkemedel inhämtades från egenifyllda hälsodeklarationer. Detta ger inte en avspegling av verkligheten då dessa var bristfälliga i både antal och innehåll. Detta skulle kunna förebyggas genom att istället för hälsodeklarationer använda sig av journalanteckningar och läkemedelshistoriken i samband med kastrationen.

I denna studie har vi inte några egna uppgifter om frakturfrekvensen i samma friska åldersgrupp att jämföra med som kontroll. För detta ändamål har vi förlitat oss på tidigare studier<sup>5</sup>.

Det finns en annan felkälla när det kommer till antal frakturer. Detta är möjligheten att patienter har vårdats för frakturer på andra sjukhus och därmed inte finns tillgängliga i de studerade journalerna.

## **Tack**

Jag vill tacka min handledare Andreas Josefsson för bra handledning med rak och produktiv feedback längs arbetets gång. Jag vill även tacka min klasskamrat Lisa Berglin för hjälpen med informationsinsamlingen och bra idéer. Avslutningsvis ett stort tack till Helene Ahlgren för många timmars arbete med vår eminenta databas och för att du stått ut med alla ändringar fram och tillbaka för att få den som vi ville.

## Referenser

1. Marieb E.N. Mallatt J and Wilhelm P.B. Human Anatomy 5<sup>th</sup> edition. 2008.
2. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. The Journal of urology 2010;183:433-40.
3. [www.Socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer](http://www.Socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer)
4. Gerald L. Andriole, E. David Crawford et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. JNCI J Natl Cancer Inst (2012)
5. A. Thorstenson et al. Incidence of fractures causing hospitalisation in prostate cancer patients. European Journal of Cancer 48 (2012) 1672–1681
6. <http://prostatacancer.nu/fakta.php?fact=11>
7. Hammerer and Madersbacher. Landmarks in hormonal therapy for prostate cancer. BJU international 2012.
8. [www.internetmedicin.se/dyn\\_main.asp?page=606](http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=606)
9. Hugosson et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010; 11: 725–32
10. Urologi. J-E Damber och R Peeker. 2012
11. Matthew R Smith et al. Risk of Clinical Fractures After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer
12. [www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/osteoporos2007\\_bokm.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/osteoporos2007_bokm.pdf)
13. [www.skane.se/Upload/Webbplatser/TumörReg/Skelettmetastaser/Skelmet%202003.pdf](http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/TumörReg/Skelettmetastaser/Skelmet%202003.pdf)
14. [www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf)
15. [www.skane.se/rcc](http://www.skane.se/rcc)
16. Should the Denosumab Metastasis Prevention Trial Change Practice for Men with Nonmetastatic Prostate Cancer? Philip J. Saylor and M. Dror Michaelson. The Oncologist February 2012 vol. 17 no. 2 288-290
17. [www.fass.se/LIF/product?6&userType=0&nplId=20100612000161](http://www.fass.se/LIF/product?6&userType=0&nplId=20100612000161)
18. Karim Fizazi et.al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet, volume 377, pages 813-822.
19. Tom Pickles et.al Surgical orchiectomy: Time to revisit Issue: BCMJ, Vol. 45, No. 5, June 2003, page(s) 216-2
20. Sumanta K Pal et.al. Expert opinion on pharmacotherapy, 04/2013 vol 14. Enzalutamide for the treatment of prostate cancer.
21. J.G.M Klijn et.al. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1984, vol 20. LHRH-agonist treatment in metastatic prostate Carcinoma.
22. Tammela, Teuvo. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. vol 92. Endocrine Treatment of Prostate Cancer
23. B Seruga, I.F Tannock. Annals of oncology 2008, vol 19. The Changing face of hormonal therapy for prostate cancer.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

I Sverige diagnostiseras årligen ca 10000 personer med prostatacancer. För de som har en spridd sjukdom kan det bli aktuellt med kastrering genom operation eller på kemisk väg med läkemedel. Detta innebär en påverkan på kroppens hormonella system med nära obefintliga testosteronnivåer som följd. Det är tidigare visat att denna patientgrupp har en ökad risk för att drabbas av benskörhet och därmed frakturer. Detta arbete är en retrospektiv journalstudie gällande förebyggande och behandlande av benskörhet i samband med kastrationsbehandling hos dessa patienter.

Vi har undersökt i vilken utsträckning patienter på Sahlgrenska drabbas av frakturer och behandlas mot benskörhet i samband med kastrationsbehandling. Hur dessa patienter utreds och om det finns några predisponerande faktorer som skulle kunna hjälpa till att finna de patienter som skulle dra nytta av behandling för att förebygga och behandla benskörhet.

Vi granskade 316 patienters journaler vilka genomgått kastrationsbehandling med på Sahlgrenska 2007 eller 2008. Observationerna har bestått av antal frakurer och av vilken typ, undersökningar i form av bentäthetsmätningar och skelettscintigrafier, läkemedelsanvändning samt övrig sjuklighet.

Det var ett intressant fynd att i endast 7 av 316 fall har benskörhet förebyggts eller behandlats i samband med kastrationsbehandlingen. Frakturrisken efter kastration mätt i antal frakturer är betydligt högre än hos normalpopulationen i samma ålderskategori vilket är överensstämmande med tidigare studier. Några specifika behandlingsriktlinjer finns i dagsläget inte på Sahlgrenska för att behandla och förebygga osteoporos i samband med kastration.

Slutsatsen drogs att det möjligen finns utrymme för en samordning av kriterierna för förebyggande av osteoporos och i och med det en möjlighet att sänka frakturfrekvensen hos dessa patienter.