

Moderne behandling av prostatakreft med fjernmetastaser

Behandlingen av prostatakreft med fjernmetastaser har hatt en rivende utvikling i de senere år. Behandlingsvalgene er avhengig av metastaseutbredelse, pasientens allmenntilstand og ønsker samt behandlingsresponsen. Vi presenterer en oversikt over de nyeste mulighetene for systemisk behandling av pasienter med metastaserende prostatakreft.

I takt med økende insidens av lokalisert prostatakreft har andelen pasienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet sunket fra 25 % til 7 %, mens det samlede antall pasienter med fjernmetastaser har vært stabilt (~ 400/år) siden 1980-årene (1). Femårs relativ overlevelse for pasienter med fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet har steget fra 19 % (perioden 1981–85) til 34 % (perioden 2011–15) (1). Prostatakreft spres først og fremst til regionale lymfeknuter og skjelett, men spredning til lever, lunger, peritoneum, binyrer og hjerne kan forekomme.

Standardbehandlingen av ikke-metastaserende prostatakreft er radikal prostatektomi eller strålebehandling. Enhver stigning i nivået av prostataspesifikt antigen (PSA) etter radikal prostatektomi er tegn på fornyet tumoraktivitet. Residiv etter radikal strålebehandling mistenkes dersom PSA-nivået har steget med minst 2 nmol/l over nadir i forbindelse med strålebehandlingen (2, 3). Ved mistanke om fornyet tumoraktivitet bør fastlegen henvise pasienten til spesialisthelsetjenesten (2, 3).

Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft starter for de aller fleste med en *kastrasjonsfølsom fase*, som gjennomsnittlig varer i tre år (4). I denne fasen hemmes sykdomsutviklingen ved å fjerne testostero- ners vekststimulerende effekt ved hjelp av kirurgisk eller medikamentell kastrasjon. Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går dermed over i *kastrasjonsresistent fase*. PSA-stigning er ofte første tegn på dette, eventuelt radiologisk påvisning av økende fjernmetastaser, før pasientene får symptomer.

I motsetning til for 10–15 år siden finnes det i dag flere livsforlengende behandlinger for pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft: nye hormonbehandlinger, cytostatika, isotoper og immunterapi (3).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft er foreløpig ikke oppdatert på de nyeste behandlingalternativene

ved metastatisk prostatakreft (2). Vi ønsker derfor å gi en oversikt over de seneste mulighetene for systemisk behandling av denne pasientgruppen, med utgangspunkt i internasjonale retningslinjer og de mest betydningsfulle nyere studiene (3, 5, 6). Lokalbehandling av metastaser omtales kort.

Behandling av pasienter med fjernmetastaser

Behandlingsmålet er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde (antall/beliggenhet, PSA-nivå), allmenntilstand og respons på behandling utover kastrasjon.

Vi beskriver to behandlingsalgoritmer for systemisk behandling av metastatisk prostatakreft: én for kastrasjonsfølsom fase (fig 1) og én for kastrasjonsresistent fase (fig 2).

Kastrasjonsfølsom fase

Behandlingsprinsippet i kastrasjonsfølsom fase er å fjerne androgenstimulering av kreftcellene ved å hemme den testikulære testosteronproduksjonen og dermed senke androgennivået i blodet, såkalt androgen-deprivasjonsterapi (ADT). Aktuell androgen-deprivasjonsterapi er kirurgisk eller medikamentell kastrasjon (fig 1). Antiandrogenbehandling, som blokkerer androgenreseptorer, anbefales prinsipielt ikke som monoterapi ved metastatisk prostatakreft, men kan vurderes av spesialist ved uttalte bivirkninger av kastrasjonsbehandling (2, 3). Behandling i denne fasen initieres i spesialisthelsetjenesten og kan fortsettes i primærhelsetjenesten.

Kirurgisk kastrasjon, orkiektomi, bør brukes hvis en meget rask reduksjon av testosteronnivået er ønskelig (2, 3). Et terapeutisk fall i nivå oppnås allerede første døgn. Orkiektomi er imidlertid blitt mindre aktuelt etter at medikamentell kastrasjon ble tilgjengelig.

Medikamentell kastrasjon med analoger til gonadotropinfrigjørende hormon (luteinizing-hormone releasing hormone, LHRH) – goserelin og leuprorelin (Zoladex, Eligard, Enanton, Procren) – er den mest brukte systemiske førstelinjebehandling av meta-

Henriette Veiby Holm

holm.henriette@gmail.com
Kirurgisk avdeling
Bærum sykehus

Alv A. Dahl

Nasjonalt kompetansesenter for seneffekter etter kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Olbjørn Harald Klepp

Kreftavdelingen
Helse Møre og Romsdal

Sophie D. Fosså

Nasjonalt kompetansesenter for seneffekter etter kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

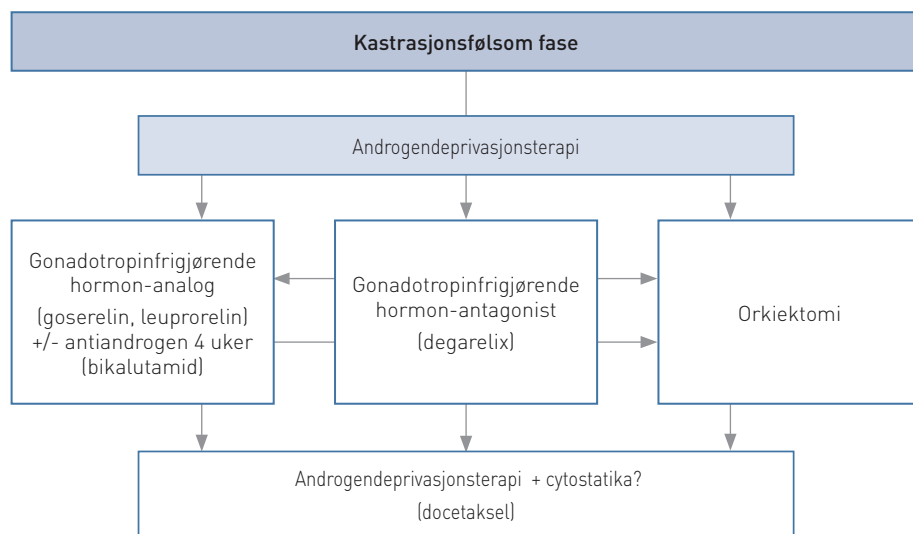
 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Målet med behandling er å opprettholde sykdomskontroll og akseptabel livskvalitet lengst mulig, både i kastrasjonsfølsom og kastrasjonsresistent fase

I tillegg til kastrasjonsbehandling i den kastrasjonsfølsomme fasen bør tidlig bruk av cytostatika vurderes

I kastrasjonsresistent fase står valget mellom cytostatika og nyere hormonbehandling, men optimal rekkefølge og behandlingsstart bør individualiseres



Figur 1 Vårt forslag til behandlingsalgoritme for kastrasjonsfølsom metastatisk prostatakref. I den kastrasjonsfølsomme fasen består behandlingen av medikamentell eller kirurgisk kastrasjon og cytostatika tidlig hos pasienter med utbredte metastaser og god allmenntilstand

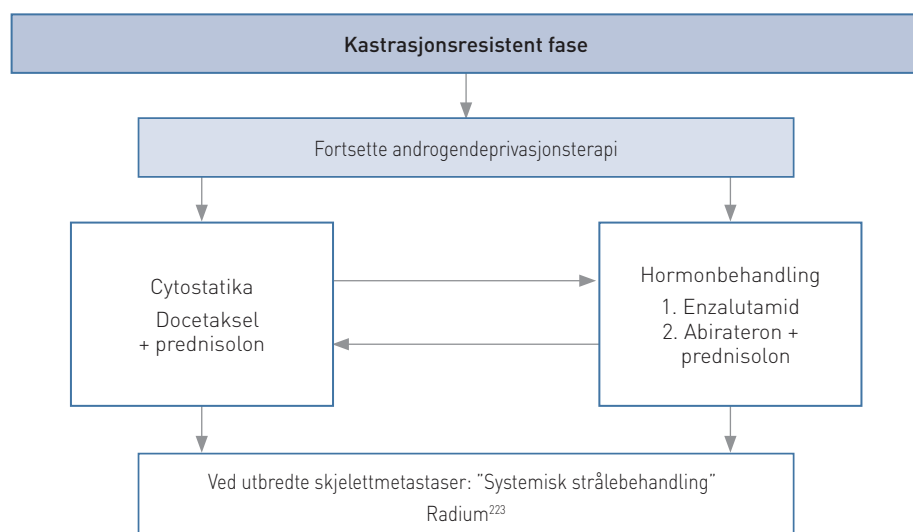
statisk prostatakref (2). Injeksjonspreparatene gis månedlig eller hver 3.–6. måned.

Gonadotropinfrigjørende hormon-analoger gir først en stigning av testosteronnivået, noe som kan gi akutt forverring av den kliniske tilstanden, en oppblussing (flare reaction) (3). Dette ses særlig ved utbredte skjelettmetastaser eller urinveisobstruksjon. Fall i serum-testosteron til kastrasjonsnivå (< 0,7–1,7 nmol/l) oppnås først etter 2–4 uker. I denne perioden bør man legge til antiandrogen behandling med bicalutamid tabletter (Casodex) for å motvirke oppblussing.

Et alternativ er gonadotropinfrigjørende hormon-antagonisten degarelix (Firmagon),

som fører til kastrasjonsverdier av serumtestosteron etter tre dager uten oppblussingsreaksjon (3). Injeksjonene med gonadotropinfrigjørende hormon-antagonist administreres månedlig og kan gi irritasjon på injeksjonsstedet.

Under androgendeprivasjonsterapi skal PSA-nivået kontrolleres av fastlegen hver 3.–6. måned, og ved stigende nivå henvises pasienten tilbake til spesialist. Dersom man finner at testosteronverdiene ikke ligger på kastrasjonsnivå, kan det være aktuelt å bytte gonadotropinfrigjørende hormon-analog eller utføre orkiektomi. Ved å fjerne antiandrogen fra pågående androgendeprivasjonsterapi



Figur 2 Vårt forslag til behandlingsalgoritme for kastrasjonsresistent metastatisk prostatakref. Når pasienten blir kastrasjonsresistent, står valget mellom cytostatika eller annengenerasjons hormonbehandling, eventuelt isotopbehandling ved ytterligere progrediering

kan man få en mangelrespons (withdrawal response) hvor PSA-nivået faller (ses hos 15–20%) (7).

I valg av behandling må livskvaliteten veies opp mot bivirkningene. Typiske bivirkninger ved kastrasjonsbehandling er redusert libido, ereksjonssvikt, hetetokter, redusert vitalitet, depresjon og kognitiv reduksjon samt metabolske endringer (osteoporose, metabolsk syndrom). Vår erfaring er at pasienter som er godt informert på forhånd aksepterer bivirkningene, men hos noen få kan de være alvorlige og plagsomme.

Fastlegen har en viktig rolle for å oppdage og forebygge en del av disse bivirkningene. Blodtrykk, blodsukkernivå og serum-lipider bør kontrolleres årlig. Bentetthetsmålinger og medikamentell forebygging av osteoporose bør vurderes ved androgendeprivasjonsterapi gjennom flere år (3). Pasienten må oppmuntres til å følge Helsedirektoratets anbefalinger for kosthold og fysisk aktivitet (8).

Det finnes alternativer til konvensjonell androgendeprivasjonsterapi som bør vurderes i spesialisthelsetjenesten og diskuteres med noen pasienter: total androgenblokkade (androgendeprivasjonsterapi kombinert med antiandrogen) og intermitterende androgendeprivasjon. Disse alternativene er avhengige av sykdomsforløp og symptomer (3).

To studier har vist at tidlig bruk av docetaksel (Taxotere) sammen med androgendeprivasjonsterapi allerede i kastrasjonsfølsom fase gir økt overlevelse hos pasienter med metastatisk prostatakref sammenlignet med androgendeprivasjonsterapi alene (5, 6). Disse studiene viste en gjennomsnittlig overlevelsesgevinst på henholdsvis 14 og 15 måneder i gruppene som fikk docetaksel i tillegg til androgendeprivasjonsterapi. I begge studiene fant man størst effekt hos dem med mest avansert sykdom.

Induksjonsbehandling med docetaksel bør vurderes innen tre måneder etter oppstart av kastrasjonsbehandling hos de fleste pasienter med nylig diagnostisert metastatisk prostatakref (3). Cytostatikabehandling skal administreres ved kreftpoliklinikk i regi av onkolog.

Kastrasjonsresistent fase

Kastrasjonsresistens innebærer PSA-stigning eller progrediering av metastaser mens serum-testosteron er på kastrasjonsnivå (< 0,7–1,7 nmol/l). Disse pasientene bør henvises til onkolog. Tidligere la man til prednisolon i denne fasen, noe som ga smertelindring og PSA-respons uten livsforlengelse. I løpet av de siste 15 år er det kommet flere nye livsforlengende legemidler (3). Tidspunkt for oppstart og valg av medikamenter må være basert på pasientens allmenntilstand og ønsker, effekter og bivirkninger.

Kastrasjonsbehandlingen fortsettes i den kastrasjonsresistente fasen (fig 2) (2, 3). To typer cytostatika (docetaxsel, kabazitaxsel) og to alternative hormonbehandlinger (enzalutamid, abirateron) har vist seg å være effektive som tilleggsbehandling i denne fasen (2, 3, 9, 10).

Kabazitaxsel (Jevtana) er foreløpig ikke godkjent for bruk i det offentlige helsevesen i Norge, ut fra en sentral kostnad-nytte-vurdering. I det nasjonale handlingsprogrammet omtales docetaxsel som førstevalg ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakrefte. Midlet gis vanligvis som intravenøs infusjon med 1–3 ukers mellomrom i 12 uker, sammen med prednisolon. De som har god respons, fortsetter i ytterligere 2–3 måneder, og de kan ha nytte av flere runder med docetaxsel ved ny progrediering. Ved kyndig styring kan slik behandling gi livsforlengelse og bedret livskvalitet, også hos eldre pasienter.

De nye hormonbehandlingene representerer likeverdig annenlinjebehandling. Begge tas som tabletter daglig. Enzalutamid (Xtandi), et «superantiandrogen», er anbefalt som førstevalg i Norge ut fra helseøkonomiske vurderinger (2). Abirateron (Zytiga) hemmer binyrenes androgenproduksjon og kombineres med prednisolon. Disse hormonbehandlingene gis først i denne fasen dersom pasienten er asymptomatisk, ikke ønsker eller ikke kan få cytostatika. Det har vært en klinisk endring på dette feltet de siste årene, som ennå ikke gjenspeiles i de nasjonale retningslinjene (2, 3).

Tidligere var docetaxsel eneste medikament med dokumentert overlevelsesgevinst ved kastrasjonsresistent metastatisk prostatakrefte, og på grunn av bivirkningene var det vanlig å avvente slik behandling hos pasienter med langsom asymptomatisk progrediering. Nå er medikamentell tumorkontroll i asymptomatisk fase mulig med ingen eller få bivirkninger (9, 10). Fordeler er økt overlevelse, forlenget tid til funksjonstap og opiakrevende smerter samt senere oppstart med cytostatika. Dårlig respons på den primære kastrasjonsbehandlingen er derimot et argument for tidlig bruk av cytostatika. Rekkefølgen i valg av medikamenter tilpasses imidlertid alltid individuelt, i regi av erfaren onkolog.

Hos pasienter med multiple skjelettmetastaser kan isotopbehandling med radium²²³ (Xofigo) være aktuelt. Det er en slags systemisk «strålebehandling» som kan gi overlevelsesgevinst og symptomlindring – med moderate bivirkninger (11, 12). Isotopbehandling gis intravenøst hver fjerde uke inntil seks ganger. Behandlingen kan gjentas under overvåkning av benmargsfunksjonen. Strålehygieniske tiltak må ivaretas fordi pasientens kroppsvæsker er radioaktive den første uken etter infusjonen.

I Norge er immunterapi foreløpig bare

aktuelt i kliniske studier. Sipuleucel-T (Provenge) er godkjent i USA som første terapeutiske kreftvaksine ved metastatisk prostatakrefte, men den er ikke tilgjengelig i Europa (3).

Behandling av lokale hendelser

Både sykdommen og behandlingen kan føre til plagsomme og alvorlige hendelser som det er viktig å ta hensyn til og tidlig informere pasienten om.

Skjelettsmerter kan behandles med palliativ strålebehandling, steroider og opiater. Ved mistanke om truende ryggmargsskade bør MR-undersøkelse tas raskt. Behandlingen består i tilfelle av umiddelbar administrasjon av høydose steroider kombinert med kirurgi og/eller strålebehandling (2, 3).

Skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargsskade, kirurgi/stråling av skjelett) kan forebygges med zoledronsyre (Zometa, intravenøs infusjon, offentlig førstevalg) eller denosumab (Xgeva, subkutan injeksjon) (2, 3, 12). Doseringsintervaller og tidspunkt for oppstart med slik behandling er dårlig definert, men det er vanlig å starte ved symptomgivende skjelettmetastaser og gi behandling hver tredje måned. Ved bruk av zoledronsyre eller denosumab bør pasienten først vurderes av tannlege, siden det er risiko for osteonekrose i kjeveben (1–11 %) (3, 13, 14). Pasientene bør bruke kalsium og vitamin D under behandlingen (3).

Obstruksjon av urinveier eller tarm må avlastes ved palliativ kirurgi, drenerasje (nefrostomi, JJ-stenter, blærekateter) eller strålebehandling. Ved blødninger kan kirurgi, strålebehandling eller embolisering være aktuelt.

Henriette Veiby Holm (f. 1977)

er ph.d. og lege i spesialisering i kirurgi og urologi ved Bærum sykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Alv A. Dahl (f. 1944)

er forskningsrådgiver og professor emeritus ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Olbjørn Harald Klepp (f. 1944)

er spesialist i onkologi og professor emeritus ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Tidligere var han avdelingsjef ved kreftavdelingene i Trondheim og i Ålesund. Han er medforfatter på tidligere nasjonale retningslinjer, lærebokkapitler og andre publikasjoner om prostatakrefte.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sophie D. Fosså (f. 1941)

er spesialist i onkologi, professor emerita ved Universitetet i Oslo og pensjonert overlege. Hun er seniorforsker ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet, og ved Kreftregisteret. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2015 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2016. www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015-special-issue.pdf [4.1.2017].
2. Solberg A, Angelsen A, Berge V et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakrefte. Helsedirektoratet, 2015. www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/prostatakrefte/forord [4.1.2017].
3. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 630–42.
4. Omlin A, Pezaro C, Mukherji D et al. Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms. *Eur Urol* 2013; 64: 300–6.
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–77.
7. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76: 1428–34.
8. Østergren PB, Kistorp C, Bennedæk FN et al. The use of exercise interventions to overcome adverse effects of androgen deprivation therapy. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 353–64.
9. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66: 815–25.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
12. Vignani F, Bertaglia V, Buttigliero C et al. Skeletal metastases and impact of anticancer and bone-targeted agents in patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 61–73.
13. Vehmanen L, Suojanen J, Kontio R et al. High frequency of osteonecrosis of the jaw among denosumab-treated prostate cancer patients. *Acta Oncol* 2017; 56: 104–6.
14. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420–32.

Mottatt 22.3. 2016, første revisjon innsendt 11.10. 2016, godkjent 13.3. 2017. Redaktør: Inge Rasmus Grooten.