

Systemisk behandling av prostatekreft

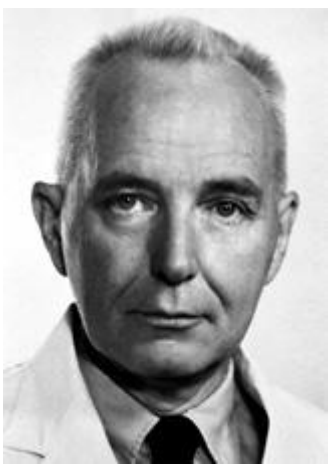
Arne Stenrud Berg. Overlege phd.
Onkologisk poliklinikk, Drammen sykehus

Prostatatkreft – handlingsprogram (nasjonal faglig retningslinje)

EAU guidelines (European Association of Urology)

Cancer in Norway

Nasjonalt kvalitetsregisteret for prostatakreft



Charles Huggins
1901-77

Antihormonell behandling

Produksjonshemmere

- Zoladex, Eligard, Enanton, Pamorelin, Firmagon
- Orchiektomi
- Zytiga
- Femar/Aromasin/Arimidex

Signalhemmere

- Casodex
- Xtandi/Erleada/Nubeqa
- Tamoxifen/Fulvestrant



George Beatson
1848-1933

Kastrasjonsresistens skyldes ofte oppregulering av intracellulær hormonsignaler

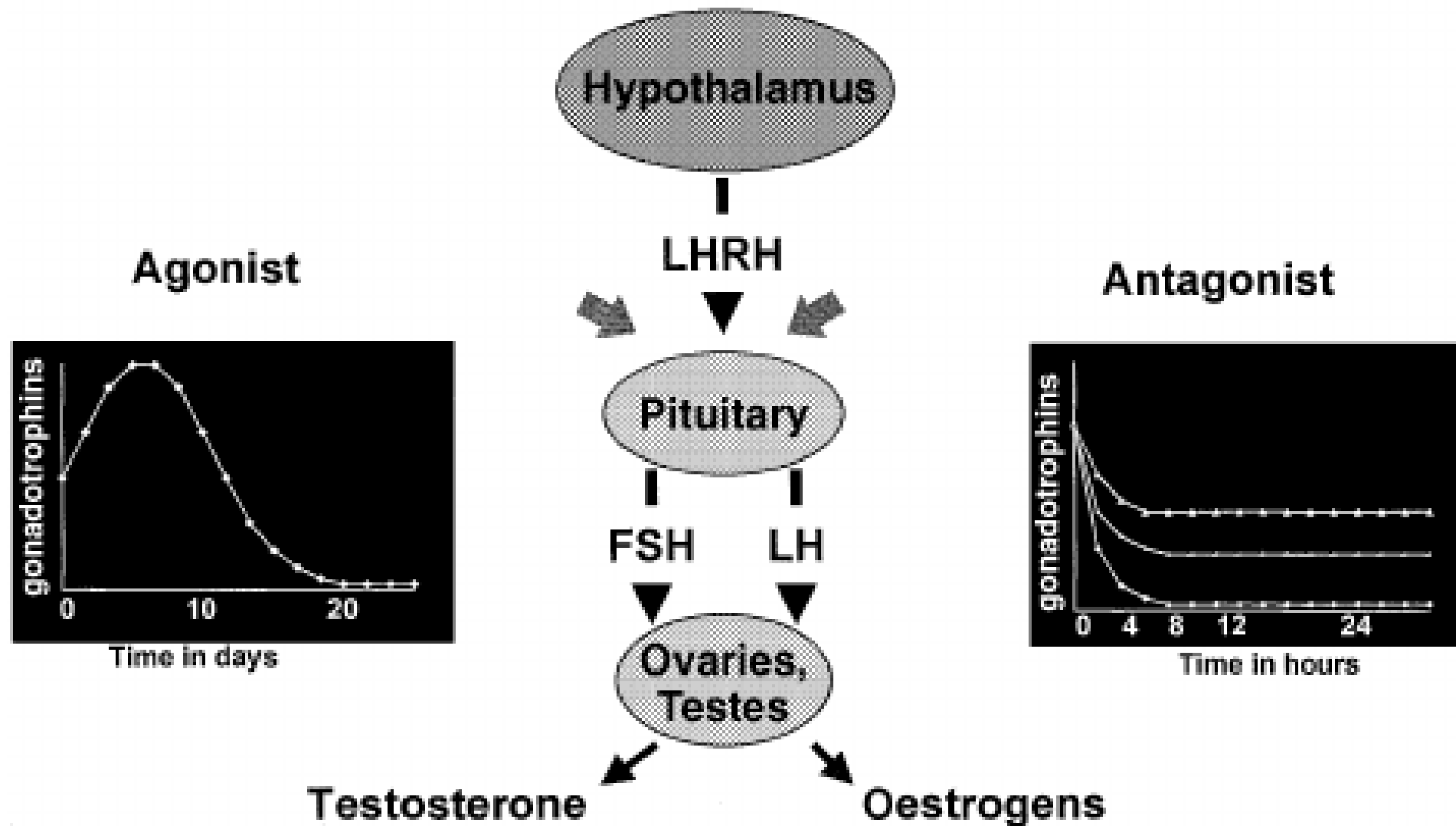
Kastrasjon (s-testosteron < 1.7 nmol/L)

Indikasjoner

- Adjuvant til kurativt rettet strålebehandling: Tidsbegrenset
- Metastatisk prostatakraft: Livslangt

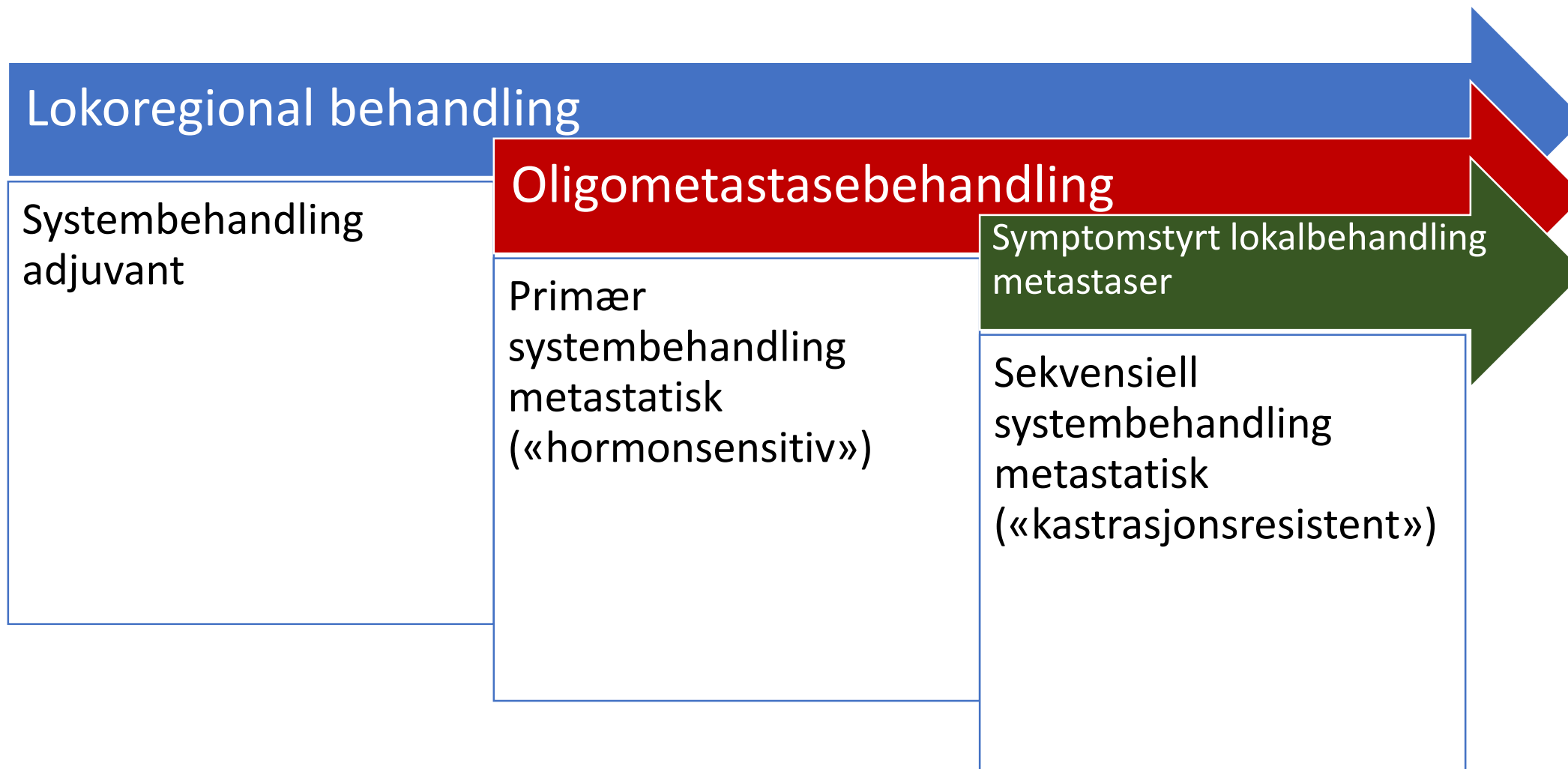
Bivirkninger

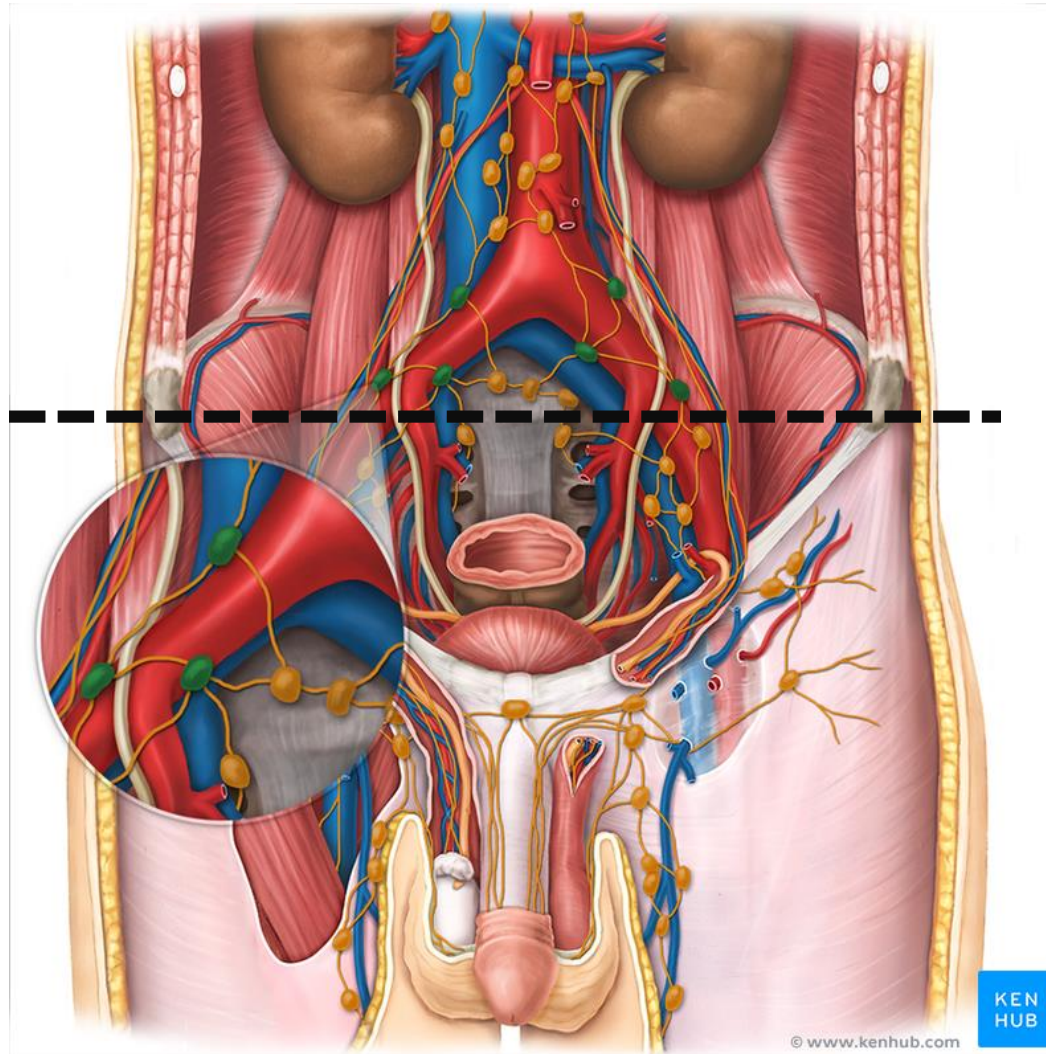
- Hetetokter
- Svekket sexkalfunksjon/libido
- Energitap
- Metabolsk syndrom
- Vektøkning/muskelsvekkelse
- Osteoporose



	Fordeler	Ulemper
Gn-RH analog	• Sjelden administrasjon (3-6 mnd) • Lite injeksjonsreaksjoner	• Forbigående stigning av testosteron; «flare» • Øket risiko for kardiovaskulære hendelser?
Gn-RH antagonist	• Umiddelbar effekt	• Inflamatoriske injeksjonsreaksjoner • Administrasjon hver 4. uke
Orchiektomi	• Umiddelbar effekt • Varig effekt	• Psykisk barriere/kroppsbilde • Kirurgiske komplikasjoner

Konseptuelt rammeverk





NX: Regional lymph nodes cannot be assessed
N0: No regional lymph node metastasis
N1: Regional lymph node metastasis
M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis
-M1a Non-regional lymph node(s)
-M1b Bone(s)
-M1c Other site(s)

< TNM Classification of Malignant Tumours 7e

< Prostate
(ICD-O C61)

Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which essentially are the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. Laterality does not affect the N classification.

Livsforlengende medikamenter mot metastatisk prostatakreft utover kastrasjon

- Nye anti-hormonelle legemidler
 - Syntesehemme: Abirateron
 - Reseptorblokker: Enzalutamid, apalutamid, darolutamid
- Kjemoterapi
 - Docetaxel, Kabazitaxel
- PARP-hemmer (ved BRCA-mutasjoner)
 - Olaparib
- Radionukleoidterapi
 - Radium 223 (ved overveiende skjelettmetastaser), Lutetium-PSMA

Aktive medikamenter uten dokumentert livsforlengende effekt

- Karboplatin
- Immunsjekkpunkthemmere ved mikrosatelittinstabilitet
- Benresorpsjonshemmere
- Kortikosteroider

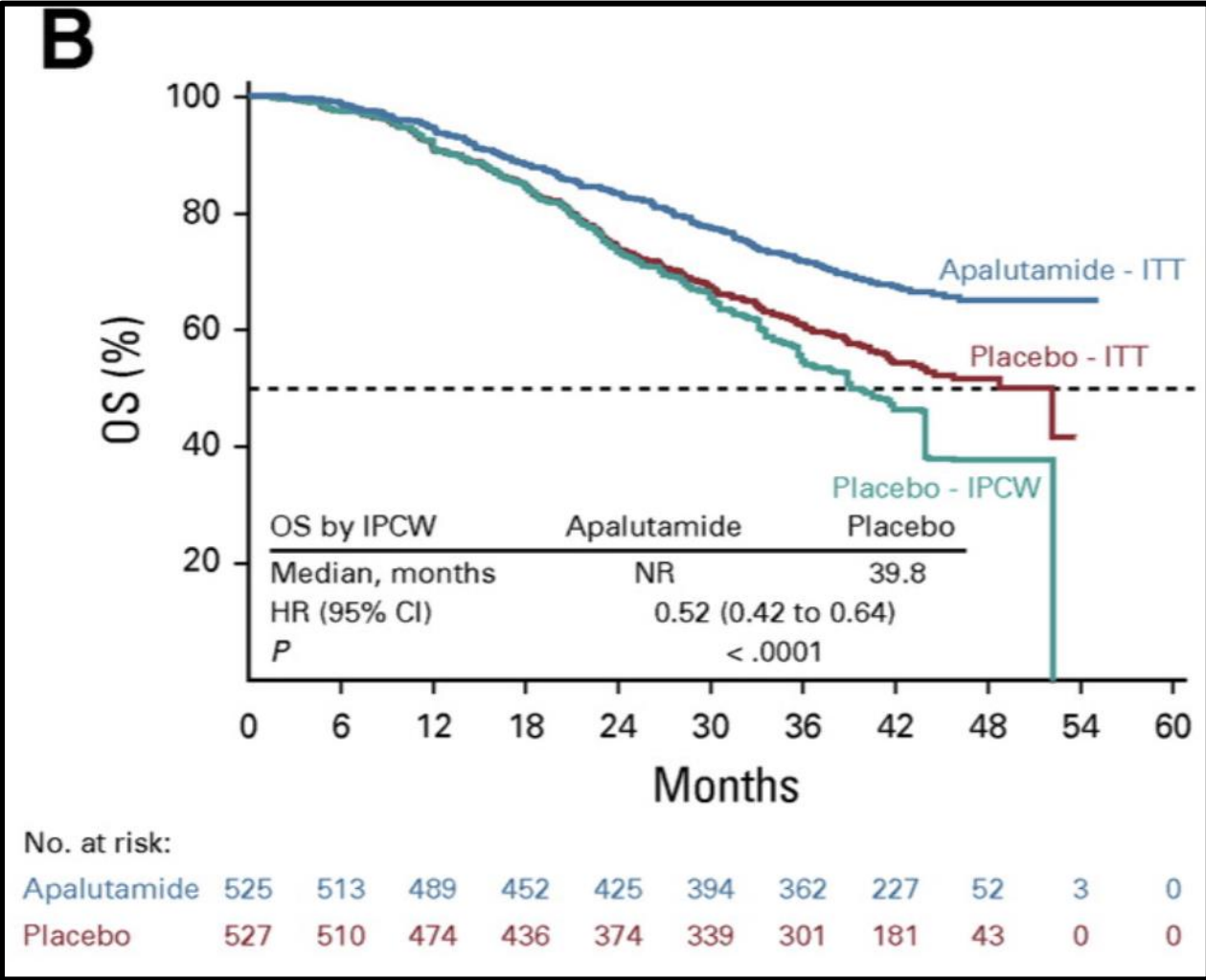
Behandlingsmål

- Livsforlengelse
- Symptomkontroll
 - Bedre symptomer
 - Utsette symptomer/symptomforverring
- Opprettholde funksjonsnivå

Primærbehandling ved metastatisk prostatakreft

- Kastrasjon alene
 - Tidligere standard
 - Kan være riktig ved komorbiditet, svekket funksjonsnivå, fremskreden alder
 - Kan være riktig ved langsom progresjon flere år etter diagnose
- «Dobbeltbehandling»: Kastrasjon +
 - Induksjonskemoterapi (6 docetaxel) eller nytt antihormonelt middel til progresjon
 - prostatabestråling ved lav metastasebyrde.
 - Dagens standard
- «Trippelbehandling»: Kastrasjon + docetaxel + nytt antihormonelt middel
 - Blir sannsynligvis ny standard, spesielt ved høy metastasebyrde

Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. Chi et al. JCO 2021



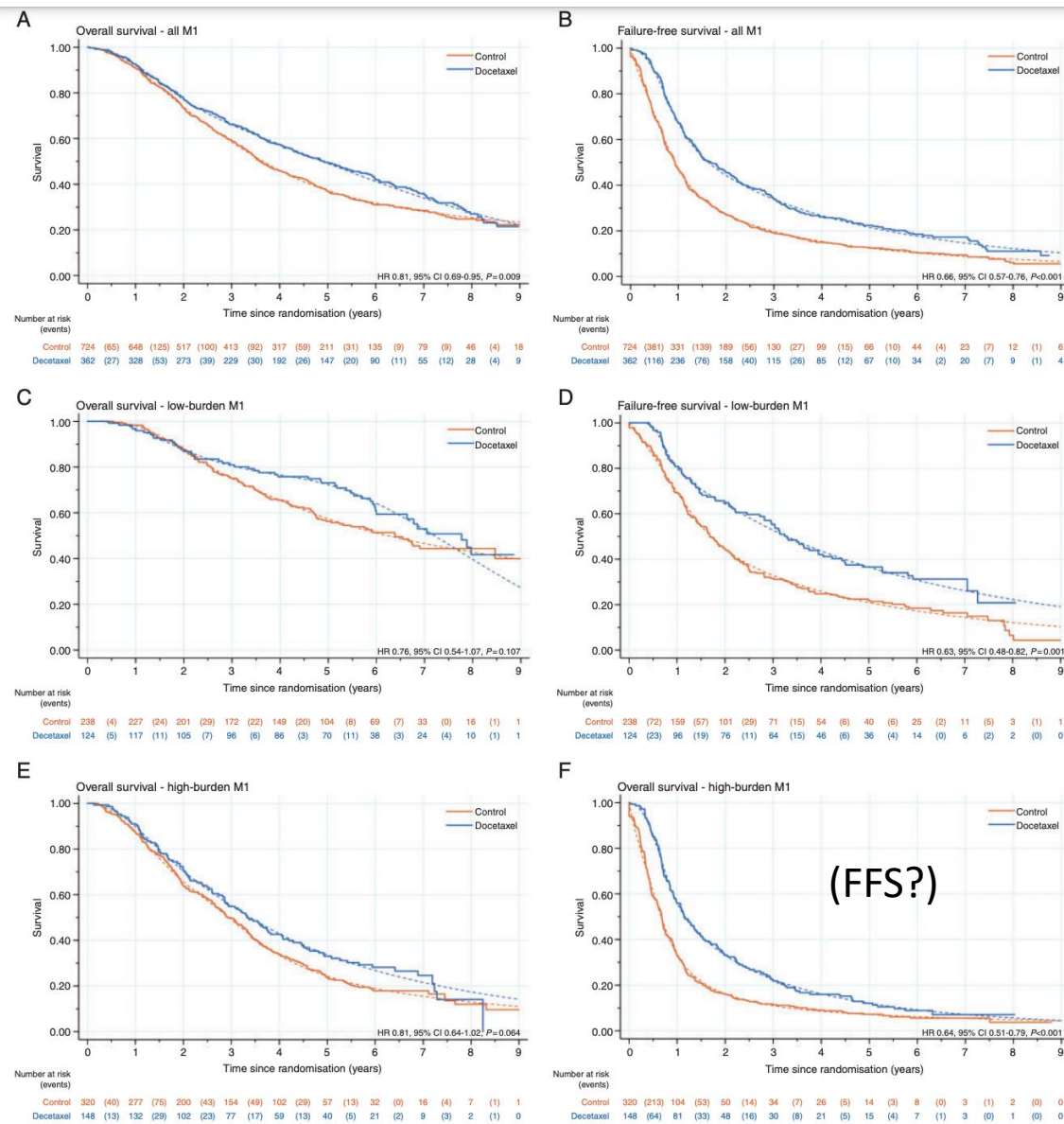


Figure 2. Kaplan-Meier curves (solid line) and fitted flexible parametric model estimates (dashed line) for overall survival (left) and failure-free survival (right), by trial arm, for all M1 patients (A,B) low-burden M1 patients (C,D) and high-burden M1 patients (E,F).

Langtidsdata fra Stampede – M1 ved diagnose.

Clark. Annals of oncol 2019

Metastatisk «kastrasjonsresistent» prostatakreft

- Biokjemisk, radiologisk eller klinisk progresjon på tross av testosteron < 1.7
- Sekvensiell behandling med livsforlengende legemidler som ikke er gitt i hormonsensitiv fase:
 - enzalutamid eller abirateron
 - docetaksel, kabazitaksel
 - Olaparib (ved påvist BRCA-mutasjon)
 - Radium 223 (ved overveiende skjelettmetastaser)
 - (Lutetium-PSMA)

Kastrasjonsresistent «ikke-metastatisk» prostatakreft

- Biokjemisk progresjon/PSA-doblingstid < 10mnd under pågående kastrasjonsbehandling uten radiologisk synlige metastaser på CT thorax-bekken og skjelettscintigrafi
- Obs! Vurder/revurder indikasjon for lokalbehandling
- 3 nye antiandrogener med livsforlengende effekt:
 - Apalutamid
 - Darolutamid
 - Enzalutamid



Nye antihormonelle legemidler



- 25% av kastrasjonsresistente har effekt i mer enn 2 år
- Gjennomgående god bivirkningsprofil, men obs!!!!
 - Transaminasestigning, hjertesvikt/ødemer, kortisonbivirkninger (Zytiga)
 - Fatigue, kognitiv svikt, falltendens/funksjonssvikt (Xtandi/Erleada)*
 - Interaksjoner
 - Zytiga: Metoprolol
 - Xtandi/Erleada: Perorale antikoagulantia* (+ mange fler)
- Dosereduksjon kan være nødvendig, spesielt hos eldre

*Nubeqa har mindre interaksjonsproblematikk og mindre CNS-påvirkning men har begrenset indikasjon

Kjemoterapi

- Docetaxsel
- Kabazitaxsel
 - Mindre nevropati/ikke hårtap
- (Karboplatin)

Stillehavsbarlind

Fra Wikipedia, den frie encyklopedi

Stillehavsbarlind eller «Pacisic Yew» (latin: *Taxus brevifolia*) er et tre i barlindslekten, som inngår i barlindfamilien. Treet vokser i det nordvestlige USA og vestre Canada, langs kysten av Stillehavet, inn til Idaho i sørøst. Treet blir 10-15 meter høyt og opptil 50 cm i diameter. Barken er brun skjellaktig, bladene mørkegrønne. Bærene er røde eller oransje-røde.



Barken er skjellaktig og brun.

Planten er **giftig**. Det kjemoterapeutiske stoffet **Paclitaxel** stammer fra *Taxus brevifolia*, og brukes i behandling av kreft i bryst, eggstokker og lunge. Bruken har ikke truet denne arten, fordi det er funnet andre måter å ekstrahere stoffet fra deler av andre og mer utbredte *Taxus*-arter, men uregistrert høsting av bl.a. himalayabarlind i India og Kina kan trolig medvirke til at arter der trues av hogst og utrydning.

Eksterne lenker

- [\(en\) Stillehavsbarlind i Encyclopedia of Life](#)
- [\(en\) Stillehavsbarlind i Global Biodiversity Information Facility](#)
- [\(en\) Stillehavsbarlind hos ITIS](#)
- [\(en\) Stillehavsbarlind hos NCBI](#)
- [\(en\) Stillehavsbarlind hos The International Plant Names Index](#)

- [\(en\) Stillehavsbarlind hos Tropicos](#)
- [\(en\) Kategori:Taxus brevifolia – bilder, video eller lyd på Wikimedia Commons](#)
- [\(en\) Taxus brevifolia – galleri av bilder, video eller lyd på Wikimedia Commons](#)
- [Taxus brevifolia – detaljert informasjon på Wikispecies](#)

Stillehavsbarlind	
	
Vitenskapelig(e) navn:	<i>Taxus brevifolia</i>
Norsk(e) navn:	Stillehavsbarlind
Herer til:	barlindslekten, barlindfamilien (Taxaceae), bartrær, nakenfrøede planter, blomsterplanter
IUCNs rødliste:	
	nær truet
Habitat:	terrestrisk
Utbredelse:	Nord-Amerika

Therapeutic Advances in Urology 6[3]

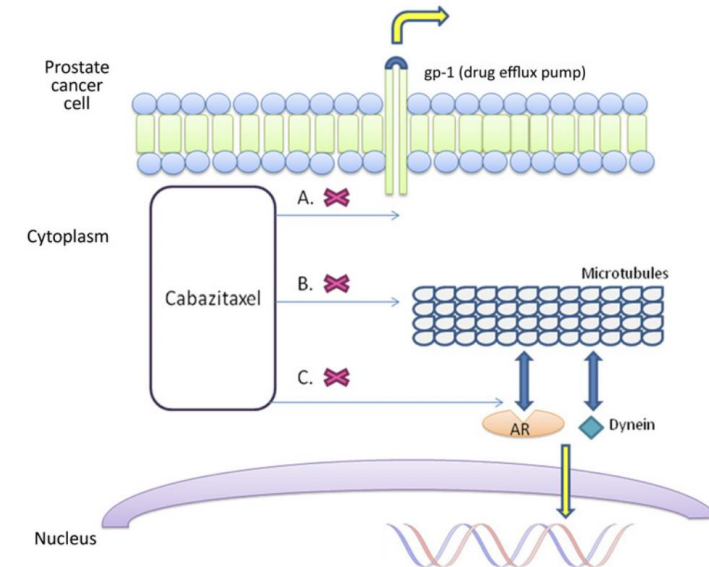
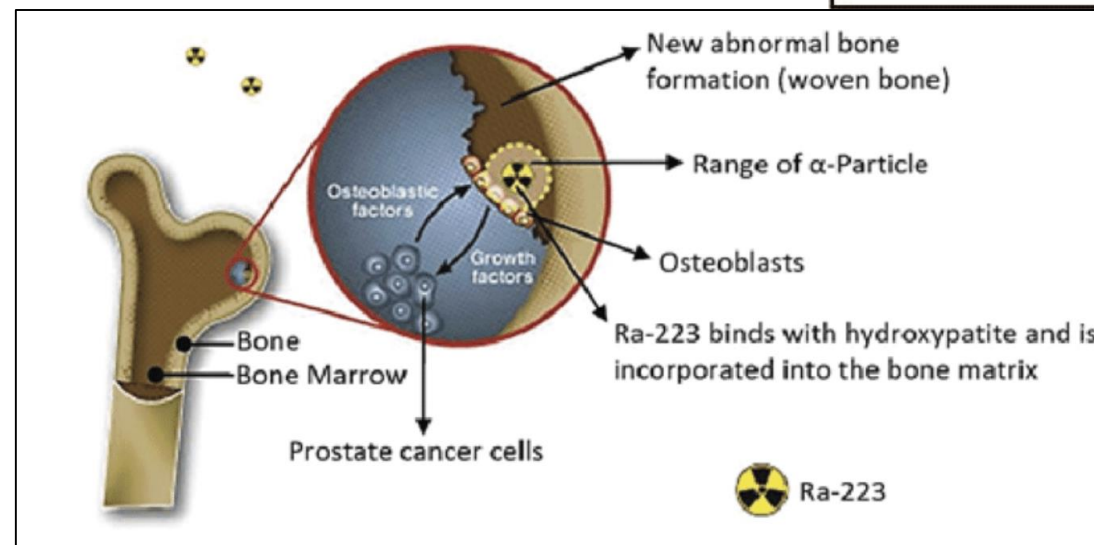
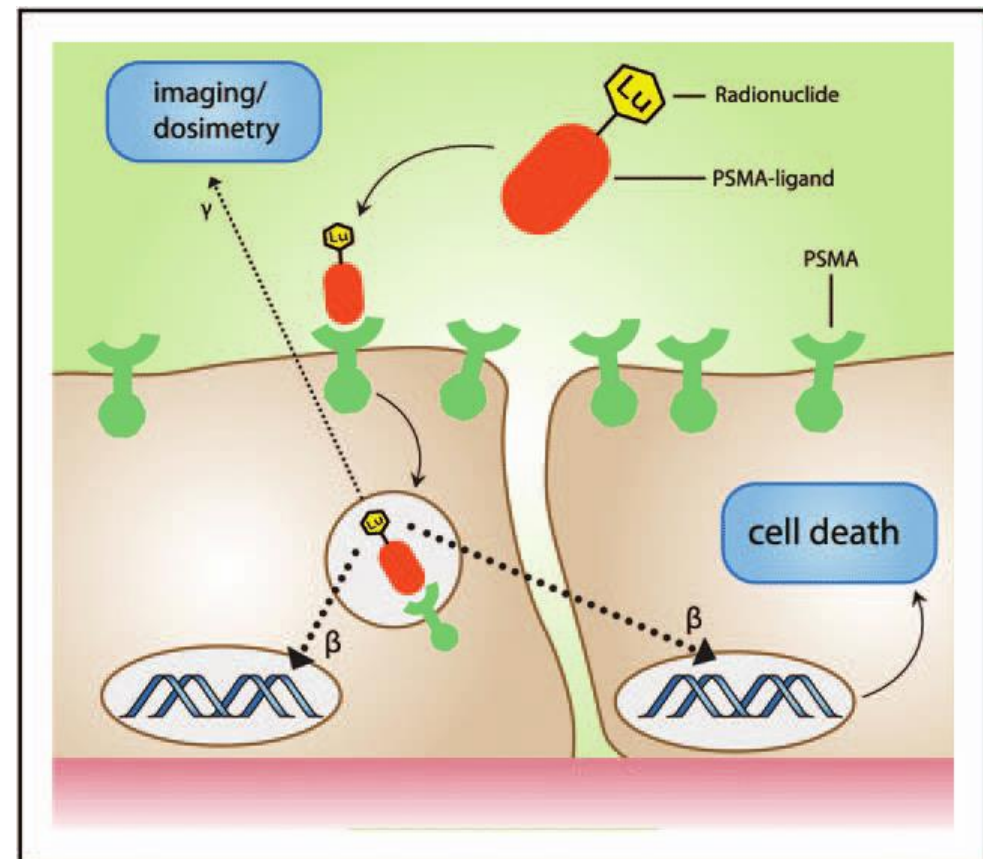


Figure 1. Cabazitaxel: mechanism of action.

A. Lower affinity for the drug efflux pump p-glycoprotein 1 (gp-1). B. Bind cellular microtubules to promote stabilization and prevent cellular mitosis and division. C. Bind cellular microtubules and the microtubule-associated motor protein dynein to inhibit androgen receptor nuclear translocation.

Radionukleoidterapi

- Radium 223; virker bare i skjelett
- Lutetium – PSMA
 - 3-4 mnd median overlevelsesgevinst sammenlignet med best-supportive care hos pasienter uten andre behandlingsalternativer



Benhelse

- Osteoporose
- Skjelettrelaterte hendelser ved skjelettmetastaser
- Nasjonale anbefalinger:
 - Baseline bentetthetsmåling ved oppstart langvarig antihormonell behandling; kontroll avhengig av utgangspunkt.
 - Forebyggende behandling følger vanlig retningslinjer for osteoporose/risikofaktorer
 - Adekvat inntak av kalsium/Vit D
- Benresorpsjonshemmer ved kastrasjonsresistens og skjelettmetastaser

Persontilpasset behandling

Anbefalt Utredning:

- Genetisk predisposisjon? (blodprøve til genetisk)
- BRCA i tumorvev?
- MSI i tumorvev?

- PARP-hemmer (Olaparib) – (og platinum)
 - Ved påvist BRCA-mutasjon; ervervet eller nedarvet (ca 10%)
 - Gis sekvensielt etter progresjon på et nytt antihormonelt legemiddel
- Immunsjekkpunkthemmer
 - Ved mikrosatelittinstabilitet i tumor (ca 1-3%)
- (Platinumbasert kjemoterapi ved nevroendokrin differensiering)
 - Rebiopsi kan være lurt ved mistanke (rask progresjon, viscerale metastaser, lav PSA)