

Taxotere-, Zometa-, og palliative strålebehandling hos pasienter med hormonrefraktær prostatakreft på Ahus

Skrevet av Kurt Hetland

Veileder: Gunn Iren Meling, MD PhD



UNIVERSITETET I OSLO

Oslo, 31.10.08

INNHALDSFORTEGNELSE

Innledning.....	5
Materiale og metode.....	12
Resultater.....	13
Diskusjon.....	21
Litteraturliste:	27

Norsk abstrakt:

Bakgrunn:

Det har vært reist spørsmål om de pasienter som trenger det, får behandling med Taxotere, og andre palliative behandlingstiltak. Vi har derfor kartlagt bruken av Taxotere mht effekt og bivirkninger.

Materiale og metode:

En retrospektiv databasert studie (DIPS) er gjort på alle pasienter i kontakt med sykehuset i løpet av 2006 som hadde kombinasjonen av diagnosekode C61 (CaP) og en eller flere metastasekoder (n=69). Sekstien pasienter ble funnet (i 2006). Journaldata ble registrert ut 2007. Av disse pasientene plukket vi ut de som var i hormonrefraktær fase i løpet av observasjonstiden.

Resultater:

48 pasienter (79%) kom i hormonrefraktær fase (HRF), definert som PSA stigning i tre påfølgende blodprøver etter initialt fall på hormonbehandling. Seks av disse hadde ikke symptomer ilt observasjonstiden (på smertestillende behandling).

Alle pasientene hadde skjelettmetastaser, og 22 (46%) hadde metastaser allerede på diagnosetidspunkt. Andelen Gleason 8-10 (hissig cancer) i materialet var 26 (54%). Andelene T1 var 8 (17%), T2 13 (27%), T3 26 (54%) og T4 1 (2%) (ved diagnosetidspunkt).

Palliativ stålebehandling ble gitt til 31 (65%) av pasientene. Fem (10%) fikk palliativ stråling mot prostata, 7 (15%) fikk channelling TUR-P.

Tretten (27%) fikk tilbud om Taxotere. Alle hadde symptomgivende sykdom. Fire fikk ikke behandling pga raskt progredierende sykdom. **Ni (19%)** pasienter fikk Taxotere.

	<u>Ant.pas. (%)</u> n = 48	<u>Alder (range)</u> v/ sykd debut v/HRF		<u>Total tid*</u> i mnd til HRF
Taxotere (+Zometa hos 7)	9 (19%)	63,1 (53-75)	67,6 (54-77)	20,4 (14-26)
Kun Zometa	19 (40%)	69,0 (55-75)	72,3 (62-82)	19,2 (16-33)
Annen pall.beh.	20 (41%)	67,3 (50-79)	71,8 (52-82)	20,4 (17-31)

Total:	48 (100%)	67,2 (50-79)	71,2 (52-82)	20,0 (=1 2/3år)

*Gjennomsnittstiden er beregnet fra oppstart hormonbehandling med LHRH analog til PSA begynner å stige. Målt fra oppstart antiandrogenbehandling: 23 mnd, 2 år (range 17-33 mnd).

I snitt gikk det 7 måneder (3-11 mnd) mellom PSA stigning ("HRF") og oppstart av Taxotere. Fire av 9 (44%) avsluttet behandlingen etter 2-6 beh pga bivirkninger (3 fikk neutropen feber, 1 pga GI-plager og tretthet). Fem av 9 (56%) avslutter behandlingen pga biokjemisk sykdoms-progresjon etter 7-24 behandlinger, i snitt 8 mnd (4-12 mnd) etter oppstart Taxotere. Med unntak av de som fikk neutropen feber, så vi behandlingseffekt på PSA hos alle som fikk Taxotere over noe tid. Vi fant reduksjon i opiatforbruket hos 4/9 (44%) på Taxotere, og 12/19 (63%) på Zometa.

Konklusjon:

Taxotere tilbys cirka ¼ av pasientene, og kun cirka halvparten tåler behandlingen. Palliativ strålebehandling gis i stor utstrekning. Taxotere-pasientene tenderer til å være yngre enn de som får Zometa. Ahus synes å være aktive med hensyn til palliativ, resurskrevende behandling for CaP pasienter, men Taxotere gis sent i forløpet.

Innledning

Cancer prostata er den klart hyppigste kreftformen hos menn i Norge. Tendensen er økende. I 2005 ble det registrert 3631 tilfeller, og i 2006 3815 tilfeller (1). I 2004 ble det registrert 3818 sykdomstilfeller. Dette er 1083 flere tilfeller enn i 2002. Årsaken til denne økningen finner man først og fremst i økt bruk av PSA-testing I tillegg øker andelen eldre i befolkningen (2). I 2006 utgjorde den yngre aldersgruppen av menn, menn i alderen 50-59 år, 12% (464) av de nye tilfellene. For aldersgruppene 60-69 år og 70-79 år var prosenten hhv 34% og 33%. For de eldste pasientene, i alderen 80-84 år og 85+, var andelen 20% (3). Tallene for 2005 viste 413 tilfeller (11%) (50-59 år), 1165 (32%) (60-69 år), 1223 (33%) (70-79 år) og 797 (22%) (80-84 år og 85+) (4). Det har følgelig vært en økning i insidensen på rundt 11% for menn i aldersgruppen 50-59 år, 10 % i aldersgruppen 60-69 år og 4% i aldersgruppen 70-79 år fra 2005 til 2006. Dette innebærer at sykdommen øker blant yngre menn.

Om sykdommen

Sykdommen rammer eldre menn, gjennomsnittsalder ved diagnose er rundt 70 år, men ca fem prosent har sykdomsdebut før fylte 60. Prostatakraft er som oftest en langsomt progredierende sykdom, og med adekvat behandling er det ikke uvanlig med 10-15 års overlevelse for disse pasientene etter diagnosetidspunkt. Imidlertid kan rask forverrelse med smertefulle skjelettmetastaser gi store lidelser i pasientens siste fase. Det er vanlig å dele prostatakraft inn i lokalisert sykdom (innenfor kapselen), lokalavansert sykdom (vekst gjennom kapselen og i enkelte studier også medregnet metastasering til lokale lymfeknuter), og metastatisk type. I tillegg kan prostatakraft debutere som truende tverrsnittssyndrom (5).

Diagnosen

For å stille diagnosen måles serum-PSA, som da oftest viser forhøyete verdier. Prøven alene er allikevel ikke diagnostisk, da også benign prostatahyperplasi, bakteriell prostatitt, instrumentering i urinveiene og akutt urinretensjon øker mengden PSA i serum. PSA utgjør en viktig del av sæden, blir nesten utelukkende produsert i prostata, og er derfor en markør for

prostataaktivitet. Øvre normalverdi er aldersavhengig. Nå regner man med at for menn under 60 er normal verdien 3,5 $\mu\text{g/L}$, 60-69 år 5,0 $\mu\text{g/L}$, 70-79 år 6,5 $\mu\text{g/L}$ og 80-89 år 7,5 $\mu\text{g/L}$ (6). Videre gjøres rektal eksplorasjon for å påvise forstørret prostata samt evt hårde, dvs cancersuspekterte knuter). I tillegg bekreftes diagnosen mikroskopisk med nålebiopsi via ultralydsonde i endetarmen, hvor man trekker ut vevsprøver fra ulike segmenter av prostata. Mikroskopisk finner man nesten alltid at tumor har utgått fra kjertelelementer (adenokarsinom), som oftest fra den perifere del av prostata. Videre skiller man mellom høyt, middels og lite differensiert adenokarsinom (WHO grad 1, 2 og 3). Grad 1 fremviser kun små avvik i forhold til normal cellestruktur. Ved grad 3 finner man grov celleatypi og forvasket cellestruktur. (5)

Behandling

Man må velge behandling ut fra hvor langt sykdommen har kommet på diagnosetidspunktet, samt pasientens alder og allmenntilstand. Om mulig bør også fordeler og ulemper med de ulike behandlingsstrategiene veies opp mot hvordan pasientens livskvalitet påvirkes.

Til de kurable svulstene hører de som er lokalisert innenfor prostatakapselen, eller like utenfor (T3), og uten påviste metastaser. For mulig kurasjon er det også viktig at diagnosen stilles tidlig, helst før det er symptomer på sykdommen. Aktuell kurativ behandling blir enten å gi radikal strålebehandling, eller kirurgi, hvor det foretas radikal prostatektomi med fjerning av hele prostata og sædblære. Radikal operasjon gjøres ikke ved tumorvekst gjennom prostatakapselen (lokalavansert sykdom). Da kan man forsøksvis gi radikal strålebehandling. Strålebehandlingen medtar et lite område rundt prostata, og rekker "lengre ut" enn kniven gjør.

Hvis man ikke kan behandle svulsten radikalt (fordi svulsten er for utbredt eller pasienten for gammel) velger man for eksempel palliativ strålebehandling, endokrin intervensjon (for eksempel antiandrogen monoterapi) og evt channelling TUR-P ved vannlatningsplager. Behandlingen er i første rekke palliativ, selv om kurasjon kan forekomme. (5)

Ved metastatisk sykdom er endokrin intervensjon hovedregelen. Siktemålet er å oppnå kastrasjonseffekt (kjemisk kastrasjon). I hastetilfeller, og for raskere å bringe serumtestosteron ned til kastrasjonsverdi, gjøres bilateral orkiektomi, altså kirurgisk kastrasjon. Tumorcellene stimuleres av sirkulerende testosteron. Ved å hemme, eller stanse testiklens produksjon av testosteron oppnås medikamentell kastrasjon. Subkutan injeksjon av LHRH- eller GnRH agonister overstimulerer og ut_tretter hypothalamus` produksjon av ”releasing hormone”. Stimulus til testiklene blir således redusert. Tilførsel av østrogener gir lignende effekter. Her vil økt feedback til hypofysen og hypothalamus gi redusert produksjon av luteiniserende hormon og etter hvert bortfall av testiklens testosteronproduksjon. For øvrig vil man få en kortvarig stigning i serumtestosteron ved en slik behandling (2-3 uker), men nivået vil så falle til kastrasjonsverdi. Antiandrogener (tabl) blokkerer testosteronets virkning på prostatacellene, og brukes derfor også i behandlingen av prostatakraft (5). Ved oppstart med LHRH eller GnRH gis alltid antiandrogen i en 4 ukers kur, for å hindre at svulsten vokser pga den ovennevnte forbigående stigningen i testosteron.

Når prostatakraft debuterer som truende tverrsnittsyndrom, er orkiektomi førstevalget. Fjerning av testiklene gir raskest fall i serumtestosteron konsentrasjonen. Man tilstreber serumnivå av testosteron < 2,8 nanomol/L ved androgen deprivasjon (5). Dette tilsvarer øvre grense for kvinners testosteronverdi. Man ønsker imidlertid i nyere forskning at verdien skal under 1,7 nanomol/L (16).

Behandling av hormonrefraktær fase/prostatakraft (HRF/HRCP)

Når sykdommen progredierer til tross for kastrasjonsverdier av testosteron i serum, har sykdommen nådd hormonrefraktær eller hormonresistent fase (HRF). HRF har følgende definisjon (EAU guidelines): 1) Kastrasjonsnivå av testosteron i serum. 2) Tre sammenhengende økende PSA verdier 2 uker etter hverandre, som resulterer i to 50% økninger over nadir. 3) Antiandrogener seponert i minst 4 uker. 4) PSA progresjon til tross for hormonell manipulasjon 5) Progresjon av skjelett- eller bløtdelslesjoner. Lilleby W. et al i Tidsskriftet for den norske

legeforening (9) definerer HRF som sykdomsprogresjon på tross av kastrasjonsnivå av testosteron i serum.

Progresjonen kommer da etter at pasientene har hatt effekt av androgen deprivasjon, sett ved at PSA har falt, ofte til under normalgrensen. Erfaringsmessig varer denne effekten i 2-3 år. I min studie har jeg imidlertid funnet knapt 2 år i gjennomsnitt, fra oppstart antiandrogen, før PSA stigning begynte som første tegn på HRF. Progresjon sees da enten som biokjemisk progresjon (stigende PSA), som påvisbar tumorprogresjon og/eller med økning i symptomgivende sykdomsmanifestasjoner. Median overlevelse for disse pasientene er deretter 8-12 måneder. Spørsmålet er om Taxotere kan øke denne overlevelsen (i litteraturen 2-3 mnd, se nedenfor).

Annen palliativ behandlingen omfatter sekundær hormonbehandling, kirurgi, strålebehandling, kjemoterapi, bisfosfonater.

Nye behandlingsprinsipper er også under utprøving. For eksempel venter man på resultater fra klinisk randomiserte studier vedrørende effekten av et spesifikt monoklonalt antistoff som binder seg til vaskulær endothelial vekstfaktor. Videre gjøres forskning vedrørende effekten av kostintervensjon.

Sekundær hormonbehandling anbefales videreført da noen kreftceller fortsatt er androgenfølsomme. Det anbefales imidlertid å seponere orale antiandrogener dersom disse gis i kombinasjon med kastrasjonsbehandling. Grunnen er at fortsatt bruk av antiandrogener ofte gir økt tumorvekst på grunn av muterte androgenreseptorer. Ulike typer hormonbehandling som endrer tumors hormonelle miljø har vist seg å være gunstig. Både prednisolon og østrogen i moderate doser har gitt fall i serum-PSA og har derfor vært benyttet i behandlingen. Varsomhet må imidlertid utvises grunnet tromboemboliske og kardiovaskulære bivirkninger.

Kirurgi er aktuelt ved truende tverrsnittssyndrom, som er en øyeblikkelig hjelp tilstand.

Tilstanden kan mistenkes ved akutt innsettende, sterke utstrålende smerter, sensibilitetsutfall, akutt innsettende urinretensjon og/eller redusert muskelkraft i ekstremitetene. Nevrokirurgi er

ofte nødvendig, likeledes stabiliserende ortopediske inngrep ved metastaser til vekt bærende deler av skjelettet. Lokal vekst av prostatakrefte med obstruksjon og vannlatningsplager kan avhjelpest ved transuretral reseksjon av prostata (TUR-P). På noen pasienter gjøres perkutan nefrostomi for avlastning av urinveiene ved hydronefrose. Urostomi kan også være aktuelt for enkelte pasienter, og ved innvekst i rektum kan behovet for kolostomi være tilstede.

Strålebehandling gis særlig for å oppnå smertelindring ved smertefulle skjelettmetastaser, samt for bedring av pasientenes funksjon. Vanlig er å gi engangsfraksjon på 8 Gy, eller ti dagers behandling med 3 Gy daglig. Strålebehandling mot prostata/bekkenområdet kan være aktuelt ved lokal vekst av prostatakjertelen, for eksempel 2 Gy daglig over 25 behandlingsdager (9).

Bisfosfonater hemmer beinresorpsjonen ved hemming av osteoklastene. Kombinert ved tilskudd av kalsium og vitamin D gis behandlingen intravenøst hver 4 uke, med effekt på smerter og skjelettrelaterte hendelser. Behandlingen krever nøye overvåkning av nyrefunksjonen (9).

Kjemoterapi og bruk av taxaner i behandlingen

Tradisjonelt har cytostatika hatt liten plass i behandlingen av pasienter med HRCP grunnet sin høye toksisitet. På 1990 tallet og fremover ble det imidlertid gjort studier som viste effekt av bl.a. mitoksantron, selv om dette legemidlet aldri har vært standard behandling i Norge. Man har derimot gjort flere studier på behandling med taxaner, et substrat som hemmer mikrotubuli og dermed mitosen. Taxaner er i sin opprinnelige form et ekstrakt fra barken til barlindarten *Taxus brevifolia*, en relativt sjelden tresort (paklitaxel). Semisyntetisk er medikamentet nå fremstilt fra nålene til *Taxus baccata* (docetaxel (Taxotere, Aventis Pharma)). Studier har vist at docetaxel både kan redusere serum-PSA og tumorvolum, samt gi en overlevelsesgevinst. To store randomiserte fase 3-studier, publisert i 2004, viste median økt overlevelse for disse pasientene på 2,5 og to måneder ved behandling med docetaxel hver 3 uke. Preliminære resultater fra en enda nyere norsk randomisert multisenterstudie, der pasienter med hormonrefraktær prostatakrefte ble behandlet med docetaxel + prednisolon (5mg x 2) sammenliknet med prednisolon alene, gav en forskjell i median overlevelse på 13 måneder, ved bruk av docetaxel og lavdose prednisolon (9). Det må ellers nevnes at infusjon av docetaxel hver tredje uke gir en rekke bivirkninger. Neutropeni, tretthet, diarè, sensorisk nevropati, negleforandringer, økt tåreflod er rapportert.

Dette er forsøkt redusert ved å redusere dosen og gi ukentlig behandling. Det er også slik at ikke alle pasientene responderer på denne behandlingen. Noen er resistent for docetaxel, og de som responderer vil allikevel før eller senere oppleve sykdomsprogresjon (9).

Palliasjon og livsforlengende behandling er siktemålet for pasienter som ble behandlet med Taxotere.

Norsk urologisk cancer gruppe (NUCG)'s anbefaling

I prinsippet alle menn med HRC som er under 80 år.

Behandling med Taxotere ved Akershus Universitetssykehus

Behandlingen er gjeldende fra 3 oktober 2006, og angir prosedyren for ukentlig Taxotere – kur ved cancer prostatae. Hensikten med prosedyrebeskrivelsen er å sikre forsvarlige rutiner vedrørende rekvirering og administrering av Taxotere (docetaxel). Taxotere gis som palliativ behandling, dvs både hemmende på sykdomsutvikling samt for å øke pasientens livslengde. Grunnlaget for beskrivelsen er hentet fra arbeidsskjema DNR 2006, nasjonalt register for medikamentell kreftbehandling 2006 og Cytostaticahåndboka Medikamentell kreftbehandling 6. utgave 1999. Prosedyren er en arbeidsbeskrivelse for sykepleier som administrerer behandlingen. Det understrekes viktigheten av å informere pasienten på forhånd vedrørende eventuelle bivirkninger av kuren.

Prosedyre for ukentlig Taxoterekur

Taxotere doseres ut fra pasientens kroppsoverflate. Utregning av kroppsoverflate finnes i egen prosedyrebeskrivelse. Taxotere gis i dose 30 mg/m², utblandet i 100 ml NaCl 9 mg/ml. Infusjonstid 30 minutter. Dette gis en gang pr uke, vanligvis i 5 uker, deretter 2 ukers pause. Full hematologisk status, inkludert differensialtelling av leukocytter og kontroll av serumbilirubin og leverenzymmer, utføres ved oppstart av behandlingen og før hver påfølgende behandling. Likeledes skal pasienten forbehandles med 8 mg Dexametason iv før oppstart av kur. Dette for å hindre uønskete allergiske reaksjoner.

I tilfelle anafylaktisk reaksjon skal lege være tilstede de første 15 minuttene ved oppstart av første og andre kur. Kontroll av puls og blodtrykk i henhold til eget observasjonsskjema. Under hele infusjonen skal akuttskrin og O2 være tilgjengelig på behandlingsrommet.

En rekke bivirkninger kan opptre både ved oppstart av behandlingen og lenger ut i forløpet. Ved seponering vil dette normalt forsvinne. Bivirkninger i form av hypersensitivitetsreaksjoner, beinmargsuppresjon, alopeci, asteni, muskel- og leddsmerter, væskeretensjon, perifer nevropati og hud og neglforandringer kan forekomme. Kvalme og brekninger er som oftest et mindre problem. Hypersensitivitetsreaksjonene kan omfatte rødme, kløe, utslett, blodtrykksfall og tungpustenhet. Man kan forvente totalt håravfall etter første kur, men håret kommer tilbake etter avsluttet behandling. Ved væskeretensjon med perifere ødemer er det viktig å veie pasienten før behandlingsstart og før hver kur (7).

3 ukenlig Taxoterebehandling

Dosen er da 75 mg/m². For øvrig som ovenstående.

Målbeskrivelse for oppgaven:

Pasienter med langtkommet cancer prostatae følges enten av Ahus, av egen lege, eller av onkolog, og serum-PSA måles regelmessig. Etter en periode på 1-3 år ser man en stigning i serum-PSA for disse pasientene, da tumorcellene på nytt begynner å stimulere seg selv til tross for kastrasjonsverdier av testosteron. Man har da nådd hormonrefraktær fase. Dette defineres som økende PSA verdi etter initialt fall, i to på hverandre stigende prøver.

Spørsmålet vi derfor skal forsøke å besvare er: Hvilke pasienter i hormonrefraktær fase fikk tilbud om behandling med Taxotere ved Ahus i 2006? Hva skiller disse pasientene fra de som ikke fikk dette tilbudet? Hva kjennetegner dem rent klinisk? Hva er effekten av behandlingen? Hvor raskt får de behandlingen? Hvordan tåler de behandlingen, og hvor store bivirkninger får de av dette?

Materiale og metode

Til artikkelen er det gjort søk i DIPS på 69 pasienter som i 2006 hadde diagnosekodene C61 (CaP) og samtidig C79 og/eller C78 (metastasekoder). (En pasient hadde kombinasjonen C61 og C78, dvs bare lungemetastaser og ikke skjelettmetastaser, men den falt dessverre ut av materialet, og er ikke tatt med). Sekstien pasienter ble funnet (8 pas ble ekskludert fra materialet pga annen cancer). Det er innhentet opplysninger fra Kreftregisteret, og i tillegg benyttet mottatte meldeskjemaer for solide svulster. Noe faktastoff er hentet fra Brynjulf Otnes` ”Innføring i urologi”. I tillegg er opplysninger fra Prosedyrebeskrivelse for Taxoterebehandling ved Ahus benyttet. Det er videre gjort artikkelsøk i PubMed. Artikkelen ”Behandling av hormonresistent prostatakreft” i Tidsskrift for Den norske legeförening (9) er i stor grad benyttet som diskusjonsgrunnlag for de resultater og funn som er gjort.

Resultater

Pasienter med metastaser

Av de 69 pasientene som i utgangspunktet oppfylte diagnosekriteriene for cancer prostata og samtidig metastasekode C79 og/eller C78, ble 8 ekskludert da de var feilkodet og hadde andre primærcancere. Tre av disse hadde cancer vesica, en hadde cancer renis, en cancer sigmoideum, en cancer øsofagus, en malign melanom og en småcellet lungecarcinom. Disse var altså Pasientene er også sjekket spesielt mhp om dette allikevel kunne være metastaser fra cancer prostata, noe vi ikke finner. Totalt har vi da 61 pasienter med ca. prostata med metastaser. Alle er satt på LHRH analoger. Data på disse pasientene frem til 01.01.08 er sjekket.

Pasienter i HRF

Vi finner at 48 (79%) av disse pasientene på ny får en PSA stigning etter et initialt fall som respons på hormonbehandling. Disse er derfor i HRF. Vi har brukt Lilleby et al.'s definisjon på HRF (se ovenfor).

De som ikke kom i hormonrefraktær fase

Pr. 1.1.2008 fant vi at 13/61 (21%) av pasientene ikke var kommet i HRF innen observasjonstids slutt. Ni pasienter, som hadde testosteronverdi under kastrasjonsverdi (<1,7nmol/L), hadde synkende PSA, men fikk ingen ny PSA stigning. De siste fire pasientene hadde testosteronverdier over kastrasjonsverdi (hhv. 4,5,5,7 nmol/L), og hadde ingen reduksjon i sin serum-PSA. Disse pasientene døde før man fikk gitt ytterligere behandling.

Hormonbehandling, Taxotere- og Zomatabehandling

Disse 48 pasientene ble delt inn etter ulik behandling, a, b, og c. a) 9 (19%) av pasientene fikk Taxotere, hvorav 7 i tillegg fikk Zometa. b) 19 (40%) pasienter fikk kun Zometa. c) Pasienter som kun fikk analgetika og/eller strålebehandling utgjør de resterende 20 (41%). Alle pasientene fra de tre behandlingsgruppene fikk smertelindrende behandling i form av opioider og/eller NSAID. Trettien (65%) av pasientene fikk stråling mot smertefulle skjelettmetastaser (tabell 3).

I tillegg til de 9 pasientene som fikk Taxoterebehandling, fikk også ytterligere 4 pasienter tilbud om Taxotere, uten at behandling ble igangsatt. Årsaken til dette var at disse 4 pasientene ble ansett som for syke til å starte opp, og døde etter hurtig fallerende allmenntilstand.

PSA doblingstid (PSADT) ved begynnende hormonrefraktær fase:

PSADT for alle de 48 pasientene som kom i hormonrefraktær fase var gjennomsnittlig 68 dager (24-171 dager), dvs alle kortere enn 6 mnd.

Behandlingseffekt og PSA respons på Taxoterebehandling

Fem av 9 (56%) som fikk Taxotere, hadde et fall i PSA etter oppstart av Taxotere. Disse fikk 7 til 24 behandlinger før avslutning pga sykdomsprogresjon. Behandlingen for de 5/9 (56%) av pasientene, ble avsluttet grunnet biokjemisk og/eller klinisk sykdomsprogresjon, etter gjennomsnittlig 8 mnd (4-12 mnd).

For de resterende 4/9 (44%) fortsatte PSA å stige til tross for behandling. Alle disse 4 avsluttet behandlingen etter 2-6 behandlinger grunnet neutropeni/feber eller uakseptable bivirkninger.

Alder ved debut

Tidspunkt for sykdomsdebut og tidspunkt for hormonrefraktær fase er undersøkt. Tidsintervallet mellom oppstart av LHRH-agonister, samt oppstart antiandrogenbehandling, og begynnende hormonrefraktær fase (PSA stigning) er beregnet og anført under i tabell 1.

Tabell 1: Gjennomsnittsalder ved forskjellige tidspunkt, samt intervall til HRF.

Alder (år)	Taxotere (n=9)	Zometa (n=19)	Øvrige (n=20)	Total (n=48)
v/sykd debut	63,1 (53-75)	69,0 (55-75)	67,3 (50-79)	67,2 (50-79)
v/oppstart LHRH	65,9 (54-76)	70,7 (60-81)	70,1 (51-80)	69,5 (51-80)
v/HRF*	67,6 (54-77)	72,3 (62-82)	71,8 (52-82)	71,2 (52-82)
intervall til HRF (mnd)				
fra LHRH start	20,4 (14-26)	19,2 (16-33)	20,4 (17-31)	20,0 (14-33)
fra antiandrogenstart				23,0 (17-36)

Klassifisering av tumor, fordeling og lokalisasjon av metastaser ved diagnosetidspunkt

Gleason score ved debut, tumorutbredelse (T1-T4), samt metastaser på diagnosetidspunktet (M1) er undersøkt. Tjueto av 48 (46%) pasienter hadde metastaser allerede på diagnosetidspunktet (tabell 2). Av disse 22 pasientene hadde 15 (68%) kun skjelettmetastaser og 7 (32%) skjelett og bløtdelsmetastaser.

Tabell 2: Kliniskpatologiske variabler ved diagnosetidspunkt

Tumor	Taxotere (n=9)	Zometa (n=20)	Øvrige (n=20)	Total (n=48)
Gleason 6-7	3/9 (33%)	9/19 (47%)	10/20 (50%)	22/48 (46%)
Gleason 8-10	6/9 (67%)	10/19 (53%)	10/20 (50%)	26/48 (54%)
Total	9/9 (100%)	19/19 (100%)	20/20 (100%)	48/48 (100%)
T1	1/9 (11%)	3/19 (16%)	4/20 (20%)	8/48 (17%)
T2	2/9 (22%)	6/19 (31%)	5/20 (25%)	13/48 (27%)
T3	6/9 (67%)	10/19 (53%)	10/20 (50%)	26/48 (54%)
T4	0/9 (0%)	0/19 (0%)	1/20 (5%)	1/48 (2%)
Total	9/9 (100%)	19/19 (100%)	20/20 (100%)	48/48 (100%)
M0	6/9 (67%)	11/19 (58%)	9/20 (45%)	26/48 (54%)
M1	3/9 (33%)	8/19 (42%)	11/20 (55%)	22/48 (46%)
Total	9/9 (100%)	19/19 (100%)	20/20 (100%)	48/48 (100%)

Tabell 3: Fordeling av skjelett- og bløtdelsmetastaser ved oppstart av LHRH-analoger

Tumor	Taxotere (n=9)	Zometa (n=19)	Øvrige (n=20)	Total (n=48)
Skjelettmetastaser	9/9 (100%)	19/19 (100%)	20/20 (100%)	48/48 (100%)
Skjelett/bløtdelsm	4/9 (44%)	6/9 (31%)	5/20 (25%)	15/48 (31%)
Kun bløtdelsmet	0/9 (0%)	0/19 (0%)	0/20 (0%)	0/48 (0%)

Palliativ behandling

Tabell 4 viser andel pasienter i de tre terapigruppene, som fikk hhv strålebehandling mot skjelett, skjelett og bløtdelsmetastaser, og kun mot bløtdeler, hos disse pasientene gjaldt dette kun prostata. Vi fant ingen signifikant forskjell mellom de forskjellige terapigruppene mht forskjellige palliative behandlingstiltak. Vi fant heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene mhp palliativ TUR-P (tabell 4).

6/48 (13%) av pasientene ble diagnostisert med truende tverrsnittssyndrom, og ble gitt strålebehandling pga dette. Ingen av disse pasientene fikk utført kirurgi som følge av tilstanden.

Tabell 4: Palliativ stråling mot metastaser til skjelett (= columna og ekstremiter), truende tverrsnittslesjon, samt mot prostata (*). I tillegg oversikt over bruk av palliativ TUR-P.

Palliativ behandling	Taxotere (n=9)	Zometa (n=19)	Øvrige (n=20)	Total (n=48)
Pall stråling skjelett	5/9 (56%)	13/19 (68%)	7/20 (35%)	25/48 (52%)
Pall stråling tverrsnittsl	1/9 (11%)	2/19 (11%)	3/20 (15%)	6/48 (13%)
Total - skjelett/tverrsn	6/9 (66%)	15/19 (79%)	10/20 (50%)	31/48 (65%)
Pall stråling prostata	0/9 (0%)	1/19 (5%)	4/20 (20%)	5/48 (10%)
Pall TUR-P	1/9 (11%)	2/19 (11%)	4/20 (20%)	7/48 (15%)

* En og samme pasient kan ha fått stråling mot flere ulike lokalisasjoner.

Valg av LHRH-analog

Fordelingen for hele pasientgruppen på 48 pasienter viste at 33/48 (69%) fikk Zoladex, 11/48 (23%) fikk Procren og 4/48 (8%) fikk Enanton. Vi fant ingen skjevfordeling på fordelingen av valgt LHRH preparat mellom de ulike behandlingsgruppene (data ikke vist). Når vi ser på hele pasientgruppen mhp på orkiektomi, finner vi at 8/48 (17%) fikk utført dette inngrepet.

Casodexbehandling og hormonmanipulering

26/48 (54%) av pasientene ble satt på Casodex da de fikk påvist lokalavansert ikke-metastaserende prostatakrefte. I tillegg ble de satt på LHRH-analoger (= full androgen blokkade) da de utviklet/fikk påvist fjerne metastaser. Casodex ble så seponert for 22 av disse 26 pasientene (85%) da de nådde hormonrefraktær fase (= hormomanipulering), mens behandling med LHRH-analog (selvsagt) ble opprettholdt. De resterende 4/26 (15%) døde kort tid etter å ha blitt erklært hormonrefraktære, og vi har derfor ingen ytterligere data om dem.

Effekt og varighet av behandling:

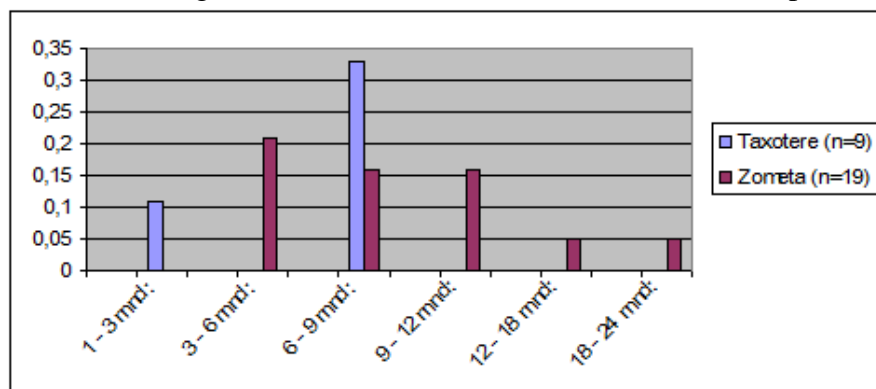
Vi har forsøkt å finne tall på den mulige smertelindrende effekt av Taxotere behandling sammenlignet med (kun) Zometabehandling. Effekten av den (totale) smertelindrende behandlingen er derfor sammenlignet mellom Taxoteregruppen og Zometagruppen, og angitt i tabell 5. Summen av opioider er undersøkt for hver pasient ved tidspunktene: igangsetting behandling med hhv. Taxotere eller Zometa, og sammenholdt med dosene pasientene sto på ved flere påfølgende innleggelser og/eller polikliniske behandlinger. Tallene vi fant ved siste observasjon, er brukt. Total sum av opioidforbruk fremkommer på innleggelseskurver og/eller polikliniske notater. Det er også sjekket at pasientene ikke er innlagt og behandlet for andre tilstander (som i seg selv kunne gi økte smerter) enn cancer prostata, og som kunne medført en økning i morfindosen utover behovet relatert til pasientens cancer prostatatilstand.

Ved første innleggelse eller polikliniske behandling etter oppstart av Taxotere hadde de ni Taxoterepasientene hadde et gjennomsnittlig morfinforbruk på 40 mg/døgn (range 20-100mg/døgn). Zometapasientene brukte 30 mg (range 10-80mg) pr. døgn. Med utgangspunkt i hver pasients individuelle morfindose fra nevnte starttidspunkt, og videre registreringer på kurver/polikliniske notat på DIPS, fremkommer det at 4/9 (44%) av pasientene i Taxoteregruppen får sin individuelle morfindose redusert eller opprettholdt (uendret) i den tiden de behandles med Taxotere. Tolv av 19 (63%) i Zometagruppen får en reduksjon eller ingen endring i sin morfindose under Zometabehandlingen (tabell 5).

Tabell 5: Endring i bruk av opiat er fordelt på behandlingsgruppene Taxotere og/eller Zometabehandling. (Disse pasientene har også annen pall. beh.)

Endring i opiatdose (mg)	Taxotere (n=9)	Zometa (n=19)	Total (n=28)
Redusert/uendret (mg)	4/9 (44%)	12/19 (63%)	16/28 (57%)
Økt (mg)	5/9 (56%)	7/19 (37%)	12/28 (43%)
Total	9/9 (100%)	19/19 (100%)	28/28 (100%)

Tabell 6: Varighet av smertelindrende effekt (Y-aksen viser prosent som ratio av 1)



Tid fra hormonrefraktær fase og til oppstart av Taxotere:

Vi finner et gjennomsnitt på 7 måneder (range 3-11 mnd). Vi har beregnet fra tidspunkt for 1. PSA stigning.

Behandlingsintervaller

Alle ni pasientene startet opp med behandling hver 3 uke. Alle gikk etterhvert over til ukentlige behandlinger pga for store bivirkninger dosen som gis 3 ukentlig (data ikke vist).

Andel pasienter uten smertefulle metastaser

Av de 48 pasientene med hormonrefraktær cancer hadde 42 (88%) smertefulle metastaser fra skjelettet. De gjenværende 6 pasientene (12%) hadde skjelettmetastaser som ikke var smertegivende (dvs de hadde ikke symptomer på smertegivende medikasjon). Ingen av disse fikk tilbud om Taxoterebehandling. Alle ni Taxoterepasientene hadde smerter, og 7 av de 9 som fikk Taxotere (78%) hadde redusert allmenntilstand som følge av kreften.

Diskusjon

Det overveiende problemet for disse pasientene er metastaser som gir økende smerter gjennom sykdomsforløpet. Dette er også et uttrykk for sykdomsprogresjon. I Norge gis Taxotere således som forsøksvis livsforlengende behandling, ved at sykdommen går i regresjon. Behandlingen forventes har derfor også å ha effekt på smerter og PSA (8,9).

Cytostatikabehandling med estramucin, mitoksantron eller docetaxel er i USA blitt anbefalt av US Food and Drug Administration (FDA) som førstelinjebehandling til menn med hormonrefraktær prostatakraft (8). Som nevnt er Docetaxel (Taxotere) førstevalg i Norge (9). En randomisert fase 2 studie, hvor pasientene ble randomisert i arm A (Taxotere ukentlig over 5 av 6 uker + 10 mg prednisolon daglig) og arm B (kun 10 mg prednisolon daglig) gav indikasjoner på en bedre smertelindrende effekt i arm A. Taxotere + prednisolon er således valgt som førstelinjebehandling til hormonrefraktær prostatakraft. Man fant også at ukentlige doser ble godt tolerert (9).

Dyrstad og medarbeidere angir i sin artikkel en tidsperiode (range) på 18 til 24 måneder fra oppstart av hormonbehandling og til pasientene innen kommer i hormonrefraktær fase (10). Gjennomsnitt ikke oppgitt. Vi fant imidlertid en range på 14 – 33 måneder og gjennomsnitt på 20 måneder, beregnet fra oppstart med LHRH til 1. PSA stigning. Dette intervallet er helt avhengig av hvordan man definerer tidspunktene i beveg ender. Vi beregnet også dette intervallet med utgangspunkt i oppstart med antiandrogen. Dette tidspunktet for beregning av oppstart av hormonbehandling er også aktuelt, da hormonmanipulering med antiandrogen er del av definisjonen av HRF.

Det viser seg også at pasienter som tilhører høyrisikogruppen for å komme tidlig i hormonrefraktær fase, er pasienter som ved sykdomsdebut diagnostiseres med klinisk stadium T3

sykdom, Gleason score 8-10 eller PSA over 20 ng/ml (11). Ved diagnosetidspunktet finner vi for vår pasientgruppe på 48 pasienter med HRCP en relativt høy andel med Gleason score 8-10: 26/48 (54%), og en relativt høy andel med T3 tumor: 26/48 (54%). Mao hadde mer enn halvparten av disse pasientene en høy risiko for å komme tidlig i hormonrefraktær fase. Det kan delvis forklare at vi observerer en lavere gjennomsnittstid før HRF enn andre oppgir i litteraturen. En annen forklaring er selvsagt at vi regner tiden frem til 1. PSA stigning, og ikke til tidspunktet for ferdig hormonmanipulering, som egentlig er det mest koorekte tidspunkt iht EAU definisjonen.

Materialet har avdekket at kun ¼ av pasientene fikk tilbud om Taxoterebehandling. Det nevnes flere forhold i journalene som kan si noe om årsakene til dette. En del av pasientene er hospitalisert som følge av andre interkurrente tilstander, der pneumoni og sepsis er hyppig forekommende. Ressursene brukes følgelig til medisinsk behandling av disse tilstandene, og igangsetting med Taxotere anses lite hensiktsmessig fordi pasientene er i så redusert allmenntilstand at de ikke vil tåle denne behandlingen. Et annet forhold som også kan ha betydning, er at disse pasientene, som ofte følges av egen fastlege i flere år før de kommer til sykehuset, primært henvises til urolog, og ikke til onkolog. Dette forsinker oppstart med et behandlingsskjede-ledd. Det er av stor tidsmessig betydning at Ahus på dette tidspunktet ikke hadde egen onkolog (denne startet 1.1.08), og pasientene ble henvist til onkolog på DNR. Henvisningsgrunnen er nesten utelukkende at pasienten økende smerter fra skjelettmetastaser, i tillegg til at man naturligvis ønsker å få en ny spesialistvurdering av pasientene. I tillegg også økende PSA og økende LUTS problematikk. Sekundært henvises pasientene videre til onkolog, i stor grad for vurdering og oppstart av palliativ strålebehandling, parallelt med at man gjerne starter opp behandling med benresorpsjonshemmere (Zometa). Henvisningspraksis, og det forhold at Ahus ikke hadde egen onkologisk avdeling, kan tenkes å spille også å spille en rolle for å forklare hvorfor så få pasienter fikk Taxotere. Som nevnt hadde 6/48 (12%) ingen smerter fra sine metastaser. Det vil derfor være naturlig å være noe tilbakeholden med å gi Taxotere, både fordi man ikke bør sykeliggjøre pasienter som ellers føler seg friske, i tillegg til at Taxoterebehandlingen er ganske toksisk for mange pasienter, og altså lager symptomer hos de

som ikke har noen. Halvparten av pasientene våre, 4/9 (44%), fikk store bivirkninger og sykелighet, og måtte avbryte behandlingen etter kort tid.

Vi finner noen av de samme årsaksforholdene til at det gikk 7 måneder median tid etter hormonrefraktær fase innevarsles pga PSA stigning, og før fysisk oppstart av behandling med Taxotere. Dog er begynnende PSA stigning kun er første symptom på en HRF. Prosedyren ved urologisk avdeling, Ahus er at man vurderer pasienten, gir palliativ smertelindrende behandling, starter Zometabehandling (circa halvparten av pasientene), og henviser til onkologisk avdeling (DNR eller Ahus) for vurdering/oppstart av Taxotere (circa ¼ av pasientene). Dette tar noe tid, og synes å være hovedårsaken til at man finner 7 måneder median før oppstart av Taxotere. I tillegg, som nevnt, hospitaliseres gjerne pasientene i mellomtiden, og behandles for tilstander som følge av redusert allmenntilstand (f.eks pneumoni, sepsis).

Behandlingen av metastaserende, hormonrefraktær prostatakraft er krevende, og hvor også Zometa (zoledronsyre) inngår som vanlig, standard behandling (12). Spørsmålet som er høyaktuelt i det urologiske miljøet, er på hvilket tidspunkt i behandlingen bør man gi Taxotere? Man har foreløpig ikke funnet holdepunkter for at tidlig introduksjon av Taxotere i behandlingen gir noen gevinst (13,14,15). Det vi imidlertid finner, er at når man venter lenge med å tilby dette, er mange for dårlige for å tåle behandlingen, slik at de ikke får tilbud, og mange faller tidlig ifra etter at behandlingstilbudet er gitt. Dette er også knyttet til SWOG 99-16 og TAX 327 studiene, hvor man inkluderte både pasienter med og uten symptomer, og hvor man nok kan formulere noen hypoteser om hvorvidt Taxotere bør gis som adjuvant behandling til høyrisikopasienter, men ikke kan trekke noen konklusjon (14).

Artikkelen ”Behandling av hormonresistent prostatakraft” publisert i Tidsskriftet for Den norske Legeforening (9), omtaler sekundær hormonbehandling, kirurgi, strålebehandling, kjemoterapi og bisfosfonater. Vi vil derfor nå forsøke å vurdere noen av våre resultater og funn sammenlignet med funnene i denne artikkelen. Artikkelen omtaler forsøksvis hormonmanipulasjonen etter en begynnende PSA stigning er diagnostisert. Artikkelen angir ingen prosenttall, men i vår studie

finner vi at hele 85 prosent (22 pasienter) av de 26 pasienter som stod på Casodex ved begynnende PSA stigning), fikk dette seponert da de nådde hormonrefraktær fase. Data for de som bare stod på LHRH ved HRF er dessverre ikke registert.

Truende tverrsnittssyndrom er en øyeblikkelig hjelp-tilstand som krever rask diagnose og behandling. Fraksjonert strålebehandling bør gis tidlig for å oppnå økt mobilitet, daglig funksjon og sfinkterkontroll. "Truende tverrsnittssyndrom" ble diagnostisert hos 6/48 pasienter (13%), som alle fikk strålebehandling. Artikkelen nevner også kirurgi som et supplement til strålebehandling ved truende tverrsnittssyndrom, f.eks stabiliserende ortopediske inngrep ved frakturfare. Ingen av disse 6 pasientene i vårt materiale hadde så stor frakturfare at de fikk utført kirurgi. Strålebehandling mot skjelettmetastaser har ifølge artikkelen 40-80% av pasienter med hormonresistent prostatakraft god nytte av. Vi fant i vårt materiale at 25/48 (52%) av våre pasienter til strålebehandling mot skjelettmetastaser.

Channelling TUR-P anslås i artikkelen å være aktuell for 10-20% av pasienter med hormonresistent prostatakraft pga obstruksjonsplager. Vi har i vårt materiale fant vi en andel på 7/48 (15%) som fikk utført channelling TUR-P, helt i tråd med funn i større materialer.

Vi har funnet et fall i PSA for 5/9 (56%) av pasientene som ble gitt Taxotere, og smertelindrende effekt basert på reduksjon i opiatdose for 4/9 (44%) av dem. Dette er i tråd med funn i TAX 327 studien, hvor reduksjon av serum-PSA, og smertereduksjon ble påvist.

Mange bivirkninger er rapportert av Taxoterebehandling. I tillegg til hematologiske bivirkninger, spesielt neutropeni når preparatet ble gitt hver tredje uke, er det rapportert tretthet, diarè, sensorisk nevropati, negleforandringer, økt tåreflod m.m. (9). Vi har i vår studie registrert at 3/9 (33%) raskt avsluttet behandlingen pga neutropeni og feber og ytterligere 1/9 (11%) pga andre bivirkninger. Neutropeni og andre bivirkninger har altså vært et problem for disse ni Taxoterepasientene. Dette kan henge sammen med at alle startet med 3 ukentlige behandlinger som er kjent gir større bivirkninger.

Zoledronsyre (Zometa) er et annengenerasjons bisfosfonat, som har dokumentert effekt på smertereduksjon og skjelettrelaterte hendelser ved hormonresistent prostatakrefte. Vi har funnet at 12/19 (63%) fikk sin opiatdose redusert ved bruk av Zometa, noe som antas å indikere smertelindrende effekt ved bruk av dette medikamentet. Hvor mye smertelindrende effekt som kan tilskrives samtidig strålebehandling er uvisst, da en relativt stor andel av Zometapasientene også fikk dette (79%).

Feilkoding er et kjent problem i pasientdatabaser brukt i den kliniske rutinen. Hogan og medarbeidere gjorde en studie på et sykehus i Sør-England, hvor de så på mulige feil ved eksisterende journaldata i forhold til å ivareta pasientenes sikkerhet. De fant bl.a dårlig kvalitet mhp koding, samt forsinkelser i overføring av informasjon til databasen (17).

Konklusjon

Rundt en fjerdedel av pasientene ved Ahus fikk tilbud om Taxoterebehandling i den perioden de er fulgt. Ahus bruker mye ressurser på palliativ behandling av disse pasientene. Palliativ strålebehandling brukes i stor utstrekning, og i stor grad på de som står på Zometabehandling. Tendensen synes også å være at de som står på Taxoterebehandling gjennomgående er noe yngre enn de som får Zometa. Taxotere gis sent i sykdomsforløpet, og kun halvparten tåler behandlingen, da 4/9 (44%) tidlig måtte avbryte behandlingen pga toksiske bivirkninger.

Litteraturliste:

1. Kreftregisteret [Internett]. Oslo: Kreftstatistikk; 2008 [hentet 2008-09-21]. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>
2. Kreftregisteret [Internett]. Oslo: Krefttrender; 2008 [hentet 2008-09-21]. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft/Krefttrender/>
3. Kreftregisteret [Internett]. Oslo: Cancer in Norway 2006; 2008 [hentet 2008-07-23]. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2006/>
4. Kreftregisteret [Internett]. Oslo: Cancer in Norway 2005; 2008 [hentet 2008-07-23]. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2005/>
5. Otnes B. Innføring i urologi. 1 utg. Trondheim/Bærums Verk. Tapir/Chirurgia Minor 2001. 142s
6. Longmore M, Wilkinson I, Rajagopalan S. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 6 utg. New York. Oxford University Press 2004. 874 s.
7. Prosedyrebeskrivelse Taxoterebehandling. Ahus 2006.
8. Garney EG, Sartor O, Halabi S, Vogelsang NJ. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer: Clin Adv Hematol Oncol. 2008 Feb;6(2):118-22, 127-32.
9. Lilleby W, Hernes E, Wæhre H, Raabe N, Fosså S. Behandling av hormonresistent prostatakreft: Tidsskr Nor Lægeforen 2006;126:2798-801.
10. Dyrstad SW, Shah P, Rao K. Chemotherapy for prostate cancer: Curr Pharm Des. 2006;12(7): 819-37.
11. Oh Wk: The evolving role of chemotherapy and other therapies for managing localized prostate cancer: J Urol 2003 Dec;170(6 PT 2):528-32; discussion S33-4.
12. Miller K, Børgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer: Urologe A. 2006 May;45(5):580, 582-5.
13. Mashar D, Waxman J. Early chemotherapy in prostate cancer: Nat Clin Pract Urol 2008 Sep;5(9):486-93.
14. Moss RA, Petrylak DP. Cytotoxic chemotherapy for prostate cancer: Who and when?: Curr Treat Options Oncol 2006 Sep;7(5):370-7.
15. Higano CS. Current status of treatment for patients with metastatic prostate cancer: Can J Urol 2005 Jun;12 Suppl 2:38-40.
16. Debruvne FM et al. J Urol 1988.
17. Hogan H et al. What can we learn about patients safety from informasjon sources within an acute hospital: a step on the ladder of integrated risk management? Qual Saf Health Care 2008 Jun;17(3)209-15.