

**Verslag door Jaap Bos van een presentatie
van Dr B. A. Zonnenberg, oncoloog
op het UMCU op 26 juni 2004**

prostaatkanker: nieuwe gezichtspunten

Ten geleide

Daar ik zelf niet aanwezig kon zijn op de bijeenkomst, heb ik het verslag gemaakt aan de hand van een raamwerk (Powerpoint) en een video-opname, die Jaap Verdoorn van de presentatie heeft gemaakt.

Door de beperkte verstaanbaarheid was het echter niet altijd mogelijk de tekst volledig weer te geven. Daarom heb ik getracht middels enige bijpassende passages lacunes zo mogelijk op te vullen. Daarnaast is bij enige onderwerpen een toelichting gegeven. Ter onderscheiding van de presentie van Dr. Zonnenberg zijn deze toevoegingen cursief weergegeven.

Inhoud

Curatieve opties	2
chirurgie	2
open retropubische benadering	2
radiotherapie	2
uitwendige bestraling.....	2
brachytherapy.....	2
Vergelijking resultaten van curatieve behandelingen	4
Adjuvante therapie	4
Het skelet en de bisfosfonaten	5
normale botombouw	5
abnormale botombouw	6
Ontkoppeling van normale botombouw bij prostaatkanker	7
proces van innesteling en groei:	7
Het beenmerg	8
Rood beenmerg	8
Witte bloedlichaampjes	8
Hematopoëse.....	8
De kwaadaardige vicieuze cirkel	9
Pathogenese van botmetastasen	9
Endotheline (ET-1) speelt een sleutelrol bij groei prostaatkanker	10
botmetastasen	10
Diagnostiek botmetastasen	11
CT-scan bij diagnostiek botmetastasen.....	11
Zometa®	12
Waarde bisfosfonaten	12
Zometa® Fase-3.....	12
Conclusie Zometa® Fase-3.....	13
Andere bisfosfonaten.....	13
Diagnostiek botmetastasen	14
Corticosteroiden.....	14
Endotheline – 1 (ET-1) bij prostaatkanker	14
Wat is endotheline?.....	14
Chemotherapie bij HRPC.....	16
Evaluatie	16
Taxotere.....	16
Wat is Taxotere?	16
Vinorelbine en PCa.....	17
Fase-3 chemotherapie bij HRPC	17
Nieuw medicijn verlengt leven bij prostaatkanker	17

Curatieve opties

chirurgie

Eerst enige cijfers m.b.t. prostaatkanker: in 2002 waren er 8500 nieuwe gevallen en ruim 3000 sterfgevallen. Dat komt neer op 36% van de patiënten, die er uiteindelijk aan dood gaan.

Een van de ontwikkelingen, die nog alleen in een centrum in de USA wordt toegepast, is robotlaparoscopie. Daar kan een normaal chirurg niet tegenop. Die heeft voor zo'n ingreep minimaal 2 uur nodig, terwijl robotlaparoscopie binnen 1 ½ uur geheel is geklaard met minimaal bloedverlies; de ingreep is minder ingrijpend en bewerkstelligt een snellere hersteltijd. Een chirurg heeft – met ondersteuning – hooguit drie handjes tot zijn beschikking, bij robotlaparoscopie zijn dat er zomaar vier.

De ervaring in Nederland is op het gebied van laparoscopische prostatectomie, ook in vergelijking tot onze omliggende landen, zoals in Frankrijk (Parijs) en in België (Brussel) gering, waar deze behandelingen met succes worden uitgevoerd. Het huidige spreidingsbeleid is bij ons een bottleneck, omdat de ingreep technisch zeer lastig is, waardoor de leercurve, ook bij ervaren laparoscopisten lang is.

De Nederlandse overheid is van oordeel dat in elk ziekenhuis vrijwel alles moet kunnen worden gedaan, met versnippering als gevolg. Daarom krijgen dergelijke ontwikkelingen in Nederland nauwelijks een kans. Niemand bouwt op deze wijze grote ervaring op. De techniek is uitstekend, maar ervaring ontstaat niet. Voor dit type specialisme is het nodig deze in een beperkt aantal centra uit te voeren, waar patiënten uit een behoorlijk groot gebied naar toe gaan; dan ontstaat de noodzakelijke specialisatie.

Alhoewel de technologische vooruitgang die we kunnen zien, zeer aanzienlijk is, staan we nog maar aan het begin van een technologische revolutie, die de operatiekamer van de toekomst zal veranderen in een met high-tech volgepropte en door computerrobots "bemande" ruimte. Echter voor realisering van een dergelijke ontwikkeling is het noodzakelijk het huidige verspreidingsbeleid om te buigen en te komen tot gespecialiseerde centra's, met patiënten in een – in geografisch opzicht - omvangrijk gebied. De grotere afstanden voor de patiënten staan dan tegenover een aanmerkelijk efficiëntere behandeling, betere resultaten en een kortere verblijfsduur.

open retropubische benadering

Hierbij worden belangrijke prostaatzwellingen (meer dan 60 gram) die het urineren te zeer bemoeilijken verwijderd. Hoewel prostatectomie letterlijk wil zeggen de volledige prostaat wegnemen, wordt hier enkel de goedaardige zwelling (adenoom), die de klachten veroorzaakt, verwijderd, de buitenste laag prostaatweefsel blijft zitten.

radiotherapie

uitwendige bestraling

Op het gebied van radiotherapie vinden de laatste jaren grote veranderingen plaats: de imaging, de behandelingstechniek (intensity modulated radiotherapy: IMRT), de positieverificatie en de behandelings-evaluatie. De ultieme manier van beeldgestuurd behandelen is mogelijk door de ontwikkeling van nieuwe bestralingssystemen, die tijdens de behandeling de tumormassa en het omliggende weefsel af kunnen beelden. Huidige versies maken gebruik van de "cone-beam" CT optie; nieuwe systemen zullen de versneller integreren met een MRI-systeem. Op die manier kan de exacte positie van het weefsel ten opzichte van de bundel worden bepaald. Door deze unieke systemen wordt het mogelijk de bestraling per fractie aan te passen aan de actuele positie van de tumormassa. Geïmplanteerde markers, zichtbaar bij gebruik van megavoltimaging, CT en MRI zijn een bruikbaar alternatief voor vele tumorlokalisaties.

Prof. Dr. Ir. J.J.W. Lagendijk, radiologie UMCU

Dank zij deze technieken is het mogelijk geworden het begrip marge opnieuw te bekijken en toxiciteit (en dus de beperkingen, die de gezonde weefsels opleggen) zo veel mogelijk te voorkomen. Hierdoor en door het sterk doordringend gehalte, die van voren en van achteren de tumor bestralen, ontstaat een hogere effectiviteit en wordt aanmerkelijk minder schade toegebracht aan blaas en dikke darm. Binnen enige jaren is dit de norm waaraan de radiotherapie dient te voldoen.

De apparatuur is er. Het is nu nog een kwestie van het op de juiste wijze leren omgaan met deze beschikbare technieken; derhalve het verkrijgen van vakbekwaamheid en het opdoen van ervaring.

brachytherapie

Permanente prostaatbrachytherapie (PPB) wordt al sinds 1981 in Nederland toegepast, aanvankelijk via een retropubische benadering, maar vanaf 1985 via transperineale weg. Sedert ultimo 1989 werd in het UMC Utrecht met PPB gestart en zijn tot heden circa 800 patiënten op deze manier behandeld.

De American Brachytherapy Society (ABS) en de European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) hebben de resultaten van verschillende instituten gecombineerd en ingedeeld naar risicogroepen. Uit de diverse studies blijkt, dat er weinig verschillen zijn in resultaat, meestal aangegeven als biochemisch progressievrij.

Als ervan uitgegaan mag worden dat de resultaten, wat biochemische controle betreft, gelijkwaardig zijn, is het van belang de bijwerkingen en complicaties op korte en lange termijn te bezien. De bijwerkingen van PPB op korte termijn bestaan vooral uit mictieklachten en in minder dan 10% van de gevallen betreft het acute retentie. Bij een goede patiëntselectie (prostaatvolume <50 cc), score < 10%; volgens de international Prostate Symptom Score (IPSS) is dit percentage lager. Bij adequate dosisplanning (interactieve planning) is de rectumbelasting gering en zullen zelden problemen optreden. Als late bijwerking moet erectiele dysfunctie worden genoemd, maar hierbij speelt de definitie van deze aandoening een belangrijke rol. Volgens eigen onderzoek had circa 50% van de behandelde patiënten een erectiele dysfunctie. Deze cijfers zijn echter gechargeerd, omdat een bepaling vóór de behandeling ontbrak en de bepaling pas een tot drie jaar na de behandeling plaatsvond. Waarschijnlijk ligt het percentage patiënten met een erectiele dysfunctie, die voor de behandeling een goede erectie hadden, op circa 30%.

De conclusie is dat PPB de eerste keus is voor een geselecteerde groep patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom. Dit zijn patiënten in de laagrisicogroep (T1-2a, iPSA 10 ng/ml of minder, Gleasonscore 6 of minder) met een prostaatvolume <50 cc een IPSS <10. De resultaten wat betreft (biochemische) tumorcontrole en bijwerkingen zijn gelijkwaardig of beter dan bij de andere modaliteiten.

Prof. Dr. J.J. Batterman radiologie UMCU

Op het gebied van brachytherapie wordt vooral geïnvesteerd in betere en patiëntvriendelijke technieken. In het spanningsveld tussen conformatietherapie en brachytherapie moet duidelijk een innovatieslag plaatsvinden binnen de brachytherapie. Het gebruik van moderne beeldvormende technieken en 3D planningsystemen staat nog in de kinderschoenen. Veel wordt geïnvesteerd in de optimalisatie van prostaatimplantaties onder geleide van ultrageluid, de ontwikkeling van intravasculaire brachytherapie ter voorkoming van stenoses in coronaire en perifere vaten en de ontwikkeling van een 3D planningsstelsel voor brachytherapie.

Brachytherapie is een therapie, waarbij men zaadjes in de prostaat brengt. Met behulp van een template, waarin zich gaatjes bevinden worden de zaadjes op de juiste afstand in de prostaat gebracht. Daartoe zijn de zaadjes op onderling gelijke afstanden verbonden door de draadjes. Dat is een heel pieterpeuterig millimeter werk en vraagt om veel vaardigheid en nauwkeurigheid. Als die radio-actieve zaadjes vlakbij de kanker komen, worden die kankercellen allemaal vernietigd. Op die plaatsen, waar zich meer kanker bevindt, moeten meer zaadjes worden geplaatst. De sterkte van de straling is dichtbij vele malen hoger dan die van uitwendige bestraling.

In geval van een T3, waarbij de kanker tegen of door het kapsel heen is, kom je er met de brachymethode niet meer goed bij; het is nauwelijks of niet doenlijk de zaadjes daar voldoende bij in de buurt te krijgen. De brachytherapie werkt derhalve alleen als de kanker zich evident binnen de prostaat bevindt (T1 of T2) en het prostaatvolume kleiner is dan 50

Permanente implantatie met 1-125 zaadjes is een geaccepteerde behandeling bij gelokaliseerd prostaatcarcinoom. Voordelen zijn de korte behandelingsduur, het lokale karakter van de bestraling en de geringe bijwerking. Vanaf eind 1989 zijn in het UMC ruim 400 implantaties verricht. De techniek heeft zich ontwikkeld van een op de echo-probe gemonteerde template tot een statief met beweegbare probehouder, en van losse zaadjes tot RAPID-strands, waarbij de zaadjes in Vicryl-draad zijn opgenomen om een betere verdeling van het implantaat te verkrijgen en de kans op verlies te verminderen.

De selectie van patiënten is kritischer geworden door een uitgebreide echo-studie, voorafgaand aan de implantatie. Van 255 patiënten, behandeld van 1989 t/m 1998 (mediane follow-up 48 maanden) zijn 10 patiënten overleden aan hun prostaatanker en 21 aan andere oorzaken. Bij in totaal 21% van de patiënten is sprake van (biochemische) progressie. De belangrijkste prognostische factor blijkt de beginwaarde van het PSA te zijn; bij PSA <10 ng/ml is de biochemische controle 91%, bij 10-20ng/ml is de biochemische controle 70%, bij 20-40 ng/ml 58% en bij >40ng/ml 30%.

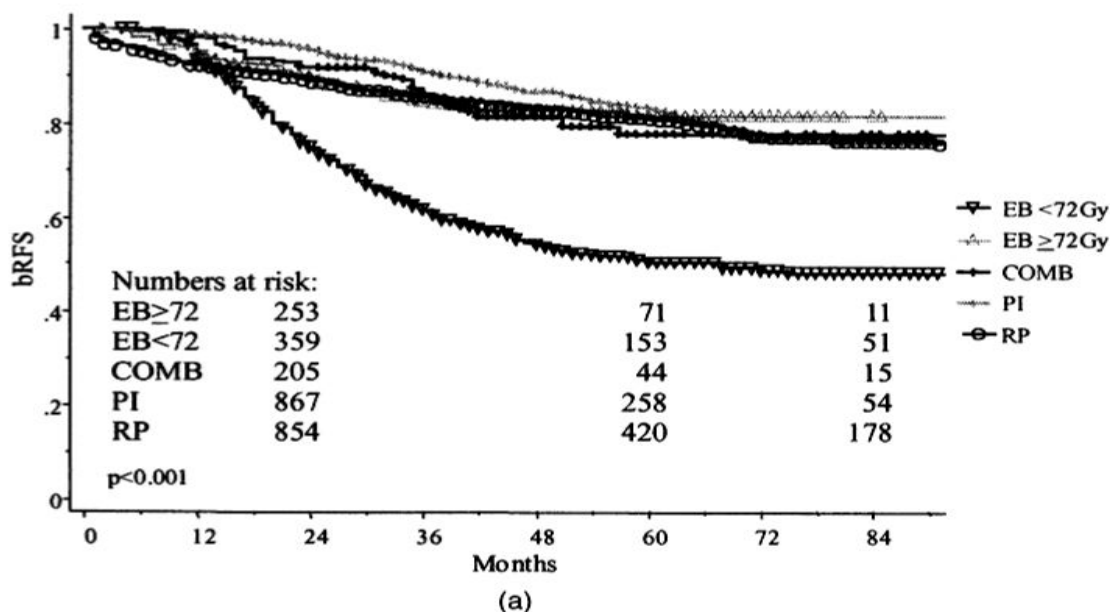
Daarnaast is de techniek van belang. Met het gebruik van meer zaadjes (in strands) zijn de resultaten duidelijk beter dan met losse zaadjes, resp. bij meer dan 1,5 zaadje per cc 63%. De toxiciteit is laag, minder dan 10% van de patiënten kreeg een acute urineretentie, die in de meeste gevallen goed te verhelpen was. Slechts één patiënt ontwikkelde een recta al ulcus. Wel lijkt de kans op impotentie groter dan tevoren was ingeschat. De resultaten van een prospectief opgezette studie ontbreken echter nog.

Prof. Dr. J.J. Batterman Radiologie UMCU

Omdat Brachytherapie uit oogpunt van bijwerkingen de meest patiëntvriendelijke methode is bij een gelijkblijvende effectiviteit, mag worden verwacht, dat deze therapie steeds meer toepassing zal vinden.

Vergelijking resultaten van curatieve behandelingen

Treatment options for Stage T1–T2 prostate cancer ● P. A. KUPELIAN *et al.*



In voorgaande grafiek zijn de resultaten afgebeeld van een vergelijkend onderzoek naar de resultaten van de toegepaste curatieve opties. Daaruit blijkt, dat het qua effectiviteit niet zoveel uitmaakt of RP, RT, dan wel Brachy wordt toegepast. Met andere woorden het overlevingsrisico is in orde van grootte voor de drie curatieve mogelijkheden gelijk; in 84 maanden (zie horizontale as), is 78% (zie verticale as) van alle behandelde patiënten genezen. Alleen toepassingen, waarbij de straling werd verlaagd (lager dan 72 Gy) – ten behoeve van vermindering van bijwerkingen – hebben een duidelijk lager effect (50% genezing).

Adjuvante therapie

Bij patiënten met een agressieve classificatie is de primaire classificatie bepalend voor wat te doen. Het kan zin hebben om in een vroeg stadium ook te beginnen met adjuvante hormoontherapie. Echter je weet nooit welke individuen er baat bij hebben. Je moet goed weten welke de consequenties kunnen zijn zoals impotentie. Het gaat dus om mensen, die baat hebben bij een adjuvante therapie in die zin dat ze erdoor kunnen genezen. De mensen die dat niet nodig hebben, laag risico-patiënten, moet je die belasting niet geven. Anderzijds mensen, waarvan metastasering een reële optie is, zijn niet gebaat met een lokale therapie.

Probleem is dat we nog niet precies weten hoe we die categorie moeten identificeren. Het blijft (nog) moeilijk vast te stellen welke mensen baat zullen hebben bij een toegevoegde hormoontherapie.

Inmiddels zijn hier al veel congressen aan gewijd, maar nog steeds is hier veel onduidelijkheid over. Hoewel te verwachten is, dat dit probleem binnen 1 à 2 jaar is opgelost, realiseren we ons, dat urologen daar in het algemeen maar vanaf willen blijven. Zij zullen binnen ongeveer een half jaar informatie hierover ontvangen met inbegrip van een tabel, waarin is aangegeven in welke situaties zeker niet en welke situaties wel toegevoegde hormoontherapie wenselijk is.

Ik denk wel dat het de kant uitgaat van meer combinaties van curatieve en hormoontherapie.

Blijft het probleem dat behandeling van prostaatkanker bij urologen slechts één van hun vele taken is; zij hebben een te breed takengebied om zich voldoende op PK te kunnen oriënteren en bekwamen en hierop ervaring te krijgen. Hieruit blijkt toch weer, dat het overheidsbeleid – brede aanbieding – strijdig kan met het patiëntenbelang: specialisatie.

Het skelet en de bisfosfonaten

Zie ook de vertaling van:

“Bone integrity affects the natural history of prostate cancer” van Stephen Strum M.D. USA d.d. jan. 2003, getiteld: “Bedreiging van de gezonde botmassa: osteoporose, een kritische zaak bij de behandeling van prostaatkanker” op www.prostaatkanker.org

normale botombouw

Het skelet bestaat uit bot en kraakbeen en is opgebouwd uit ruim 200 verschillende botten. In het skelet is magnesium opgeslagen. De meeste botten zijn licht en stevig, doordat ze in veel gevallen hol zijn en langs binnen verstevigd met dwarse stutjes of balkjes. Bot is levend weefsel. Het wordt het gehele leven voortdurend opgebouwd en weer afgebroken. In de loop van elke twee à drie jaar wordt het gehele skelet volledig vernieuwd.

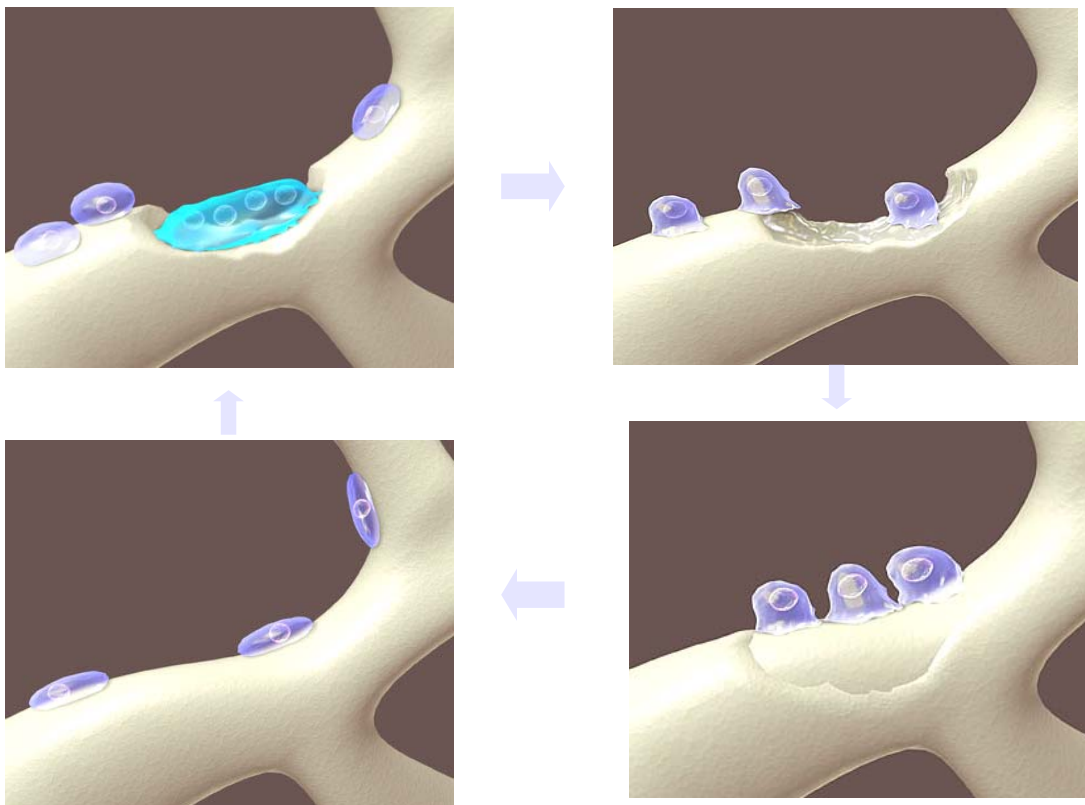
In het proces van opbouw en afbraak is tot ongeveer de 25-jarige leeftijd de opbouw meer dan de afbouw, derhalve neemt de botmassa toe, waardoor het bot steviger wordt en groeit. Tussen 25 en 35 jaar blijft de botmassa ongeveer gelijk, waarna de omslag komt en de afbraak groter is dan de opbouw. Het resultaat van het omvormingsproces in die periode komt gemiddeld neer op vermindering van de botmassa van 1% per jaar. Bij vrouwen in de menopauze, waarbij minder oestrogenen worden aangemaakt en bij mannen in de andropauze (de mannelijke overgang, ofwel de wisseljaren bij de man), waarbij de productie van testosteron geleidelijk afneemt, is de vermindering van botmassa gemiddeld zo'n 3% per jaar met uitschieters naar 6%. (let wel: bij 3% verlies per jaar betekent dat over een periode van 10 jaar zo'n 30%). Na dat hoge verlies in die periode zorgt het menselijk mechanisme ervoor dat het verlies weer wordt teruggebracht naar een verlies van circa 1% per jaar.

Hieruit blijkt wel dat de gevormde piek in de botmassa op 25-35-jarige leeftijd van groot belang is. Naarmate de botmassa in die periode groter is, neemt de kans toe, dat op oudere leeftijd geen of minder problemen ontstaan als de botmassa sterk vermindert.

Waar zo'n periode van de overgang een behoorlijk aantal jaren vergt, kan bij hormoontherapie, waarbij het testosteronniveau in korte tijd drastisch omlaag wordt gebracht, in een beperkt aantal maanden osteopenie en vervolgens osteoporose ontstaan. Daarom is het gewenst, dat voor de start een botdichtheidsmeting plaats vindt en zorg wordt gedragen voor (preventieve) medicatie.

In Nederland is het gebruikelijk dat bij ouderen na een botbreuk een botdichtheidsmeting plaats vindt. In de Verenigde Staten wacht men niet op zo'n incident, maar is het meer een automatisme.

proces van normale botombouw



Gezond, volwassen bot wordt continue omgevormd. Het proces betreft een cyclus van erosie en opbouw van bot door osteoclasten en osteoblasten en hun voorlopers. Er is een nauw systeem van signalering tussen deze twee celpopulaties, zowel in normale situaties als bij mensen waarbij sprake is van botmetastasen. In dit proces begint zich de rol af te tekenen van

androgeen en oestrogeen; ook van de verscheidene groeifactoren of cytokines. In bovenstaande figuren worden de vier fasen van het proces weergegeven. Hierna worden ze toegelicht.

- Resorptie (afbraak)

Cellen, die de botvoering vormen (osteoblastische voorlopers) worden gestimuleerd door lichamelijke stoffen zoals PTHrP, IL-1, en TNF- α of deblokkerende toegevoegde stoffen (M-CSF, IL-1, IL-6, RANKL/ODF). Deze binden zich aan de osteoclastische receptoren, die leiden tot osteoclastische differentiatie en activiteiten. en veroorzaken holten of lacunes ("meertjes") door erosie (verwering, afkalving, woekering). Osteoclastische acties bij bot met vermoeidheidsverschijnselen of microscopisch klein beschadigd bot, leiden tot verwijdering van botmineralen en -matrix..

- Omkeer

Kerncellen (mogelijk van monocyten /macrophagen afkomst) bereiden botoppervlakten voor op het begin van opbouw van bot door osteoblasten.

- Botvorming

Successievelijke golven van osteoblasten, die ontstaan uit voorloperscellen in het bloed, zorgen voor aaneensluiting van een organische matrix en leggen nieuw bot neer, vullen de gaten en herplaatsen geabsorbeerd bot.

- Rusttoestand

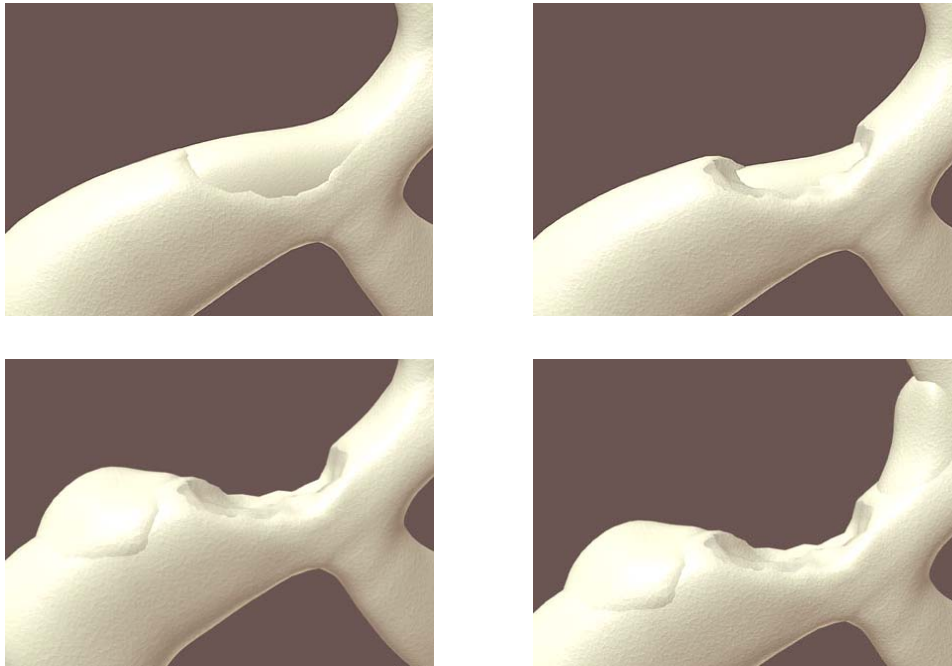
Als een onderdeel van een nieuwe botstructuur volledig is geformeerd is het oppervlak ervan bedekt met cellen die met elkaar de botvoering (het botvlies) vormen en volgt een relatief langdurige rustperiode; kleine cellulaire activiteiten komen voor, totdat weer een nieuw omvormingsproces begint.

verklaring van termen en afkortingen	
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
Monocyt	de grootste cel van perifere bloed, 14-18 μm . Kern groot, meer euchromatisch (gelijkmatig van kleur), variabel van vorm, ook wel boon- of niervormig, soms met insnoeringen. Monocyten nemen de afvalstoffen van de afweerreactie in zich op en maken deze onschadelijk (= fagocytose). Monocyten komen ook in de weefsels voor en heten dan histiocyten Geactiveerde monocyten spelen een rol bij apoptose van tumorcellen
osteoblast(ische activiteit)	osteoblastische celgroei; letterlijk: osteon = bot; blastos = kiem, dus botvormende cellen. In het voortdurend proces van botvorming en botafbraak zijn de osteoblasten vooral betrokken bij de botvorming; de osteoclasten bij de botafbraak van botvormend bindweefsel-celgroei door osteoblasten. Er is een nauwe interactie tussen osteoblasten en osteoclasten.
osteoclast(ische activiteit)	vernietiging van botcellen; osteoclast: een grote, veelkernige cel, die botweefsel afbreekt en resorbeert; cellen die het vermogen bezitten om de botstructuur door het afscheiden van zuren en digestieve enzymen te vernietigen.
PTHrP	parathyroidhormone related protein (parathyroid = bij schildklier); afscheiding van bij schildklier
RANKL/ODF	ODF: Osteoclast Differentiation Factor, ook genoemd RANKL. Is verantwoordelijk voor het veroorzaken van niet alleen differentiatie, maar ook voor overleving en activiteit van osteoclasten. ODF bindt de ODF receptor in osteoclastische progenitors door cel-cel contact, hetgeen osteoclastische differentiatie stimuleert.
Stroma	steunweefsel zoals reticulair bindweefsel
TNF- α	tumor necrosis factor-alpha

abnormale botombouw

Soms doen de osteoblasten het niet goed. Ze houden dan te vroeg op. Dat zie je o.a. bij hormoontekort, bijv. bij de menopauze. Dan worden de balkjes dun. Dat wordt osteopenie genoemd. Bij voortschrijding van dit proces ontstaat osteoporose. De osteoblasten werken alleen als ze worden aangestuurd door hormonen; minder hormonen, minder bot. Het kan ook voorkomen dat die botcellen de weg kwijt raken bij de opbouw. Dan komt voor dat de stoffen niet in de holten of lacunes terecht komen, maar ervoor, in ieder geval op verkeerde plaatsen. Dat kan vooral bij uitzaaiingen in het bot het geval zijn.

proces van abnormale botopbouw



Ontkoppeling van normale botopbouw bij prostaatkanker

Botbeschadiging bij kanker kan worden gekarakteriseerd als een ontkoppeling en verlies van evenwichtigheid in het normale proces van botafbraak en herstel. Er zijn vier mogelijke stadia: normale koppeling en evenwichtigheid, koppeling maar onevenwichtigheid, ontkoppeling maar evenwichtigheid, alsmede ontkoppeling en onevenwichtigheid. Het laatste stadium gaat in het algemeen gepaard met kwaadaardige botziekte.

Bij prostaatkanker ontkoppelen prostaatkankercellen bij normale botvorming door stoffen af te scheiden, die selectief osteoblasten stimuleren. Dit leidt tot ontkoppeling en onevenwichtigheid van het proces van botafbraak en -formatie.

Het ontstaan van botuitzaaiingen

proces van innesteling en groei:

- **Hechting (cadherines en integrines)**
- **Uittreden vat (o.a. metalloproteinases)**
- **Groei (EGF, TGF- β etc.)**
- **Angiogenese (VEGF, stolling etc)**
- **Interactie osteoclasten/osteoblastenpopulatie (IGF-2, TNF- α , RANKL, PTH-RP, OPG, IL-6)**

Kankercellen kunnen uitzaaien via de lymfpe en/of via het bloed. Bij verspreiding via de lymfpe ontstaan in eerste instantie uitzaaiingen in de lymfeklieren.

Uitzaaiingen, die zich via het bloed verspreiden komen meestal in de longen terecht. De uitzaaiingen, die daar niet worden uitgefilterd gaan weer verder en komen uiteindelijk in het beenmerg

Dat is een heel proces.

Uit een tumor van één of twee cm kunnen duizenden en duizenden uitzaaiingen ontstaan. Die uitzaaiingen dienen behoorlijk efficiënt en veelzijdig te zijn, willen ze het beenmerg bereiken. Elke uitgezaaide tumorcel moet voor hij zijn doel bereikt, een aantal stappen realiseren

De tumorcel (pk-cel) in de prostaat, die wil groeien moet een bloedvatje aanmaken (angiogenese) en daarin gaan en via dit bloedvatje in de bloedbaan terechtkomen, moet in staat zijn door te spoelen in het lichaam en te ontkomen aan de filtering van het bloed in de longen, moet in staat zijn via de hartslagaderen uiteindelijk in het beenmerg te komen en zich daar vast te hechten met een soort ankertje (receptor), moet nu gaan groeien. Daarvoor heeft hij bloed (dus zuurstof) nodig, moet

derhalve nieuw bloed gaan vormen en een aantal processen laten gebeuren en die processen op elkaar laten afstemmen, wil die ene uitzaaiing tot resultaat leiden.

Van al die duizenden uitzaaiingen bereikt slechts een beperkt aantal het doel, het beenmerg. De PK-cellen, die dit doel niet bereiken gaan vanzelf dood. Het overgrote deel van de pk-cellen wordt bij de filtering van het bloed in de longen uitgeschakeld. Helaas is dat niet voor 100% het geval.

Het beenmerg

In de botten, tussen de platen en de trabekels die het botweefsel vormen, bevindt zich een sponsachtige substantie, die beenmerg wordt genoemd. Het merg speelt ook een belangrijke rol bij de vorming van botweefsel. Daarnaast bezit het merg het vermogen nieuwe bloedcellen te maken. Dit proces heet hematopoëse. Hematopoëse vindt plaats door proliferatie (deling) en differentiatie (specialisatie) van een populatie van ongedifferentieerde stamcellen, die zichzelf in stand houdt. Bloedcellen behoren tot de zogenoemde zelfvernieuwendende populaties van cellen in het lichaam, waartoe ook de epitheelcellen van de huid en het maagdarmkanaal en de spermatozoön behoren. Het beenmerg bestaat uit een fijn netwerk van bloedvaten dat de mergholte in het bot vult. Tussen deze vaten verspreid liggen talloze elementen, voornamelijk hematopoëtische cellen, die het rode merg vormen. Het rode merg produceert rode bloedlichaampjes, witte bloedlichaampjes, en bloedplaatjes. Daarnaast liggen hier ook vetcellen, de adipocyten, die het gele merg vormen. Het gele merg kan geen bloedcellen maken. Alvorens bloedcellen hun volledige rijpheid bereiken en in de circulatie komen, maken zij een aantal specifieke stadia van differentiatie en rijping door

Rood beenmerg

Rood beenmerg bestaat uit een stroma van reticulair bindweefsel, waarin hemapoëtische velden c.q strengen met voorstadia van bloedcellen zijn gelegen te midden van wijde sinusoidale capillairen. Tot het stroma behoren, behalve de reticulumcellen, ook de sinusoiden, macrofagen en vetcellen. De reticulumcellen zijn sterk vertakt en tonen gelijkenis met fibroblasten. Zij bevatten organellen voor eiwitsynthese en produceren de dunne collagene vezels. Reticulumcellen fagocyteren niet of nauwelijks. Tussen de endotheelcellen van de bloedvaten en in demazen van het reticulaire bindweefsel bevinden zich veel macrofagen. Voorts komen geïsoleerde groepjes vetcellen in het rode beenmerg voor; de grens met geel beenmerg is niet altijd scherp aan te geven.

De cellen van het stroma vervullen zowel mechanische als metabole functies. Zij vormen de grondstructuur van het hemapoëtische weefsel en begeleiden de bloedvaten. Zij reguleren de migratie van de bloedcellen en hun voorstadia. Stromacellen dragen bij aan het micromilieu dat de differentiatie van stamcellen in de verschillende soorten bloedcellen induceert. De interactie van stromale en hemapoëtische cellen verloopt via humorale factoren (o.a. CSF), die over kortere of langere afstand werkzaam zijn. Naast de genoemde celtypen komen in het beenmerg ook lymfocyten en plasmacellen voor.

De belangrijkste functies van het rode beenmerg zijn;

(1) de productie van bloedcellen van de myeloïde lijn, alsook

(2) de afbraak van erythrocyten en opslag van ijzer en ijzerhoudende verbindingen. Vanuit het beenmerg komen verder (3) voorlopercellen voor T-lymfocyten, die in de thymus prolifereren en differentiëren tot rijpe T-cellen, waarna ze aan het bloed worden afgegeven, terwijl B-cellen zich in het beenmerg ontwikkelen en vandaar aan het bloed worden afgegeven. Lymfocyten, nadat ze gevormd zijn in het beenmerg houden ze zich verder op in de lymfeklieren.

T-lymfocyten zorgen voor de immuniteit van de cel, en B-lymfocyten, die antilichaampjes aanmaken (immunoglobulinen). Het opruimen van oude rode bloedcellen geschiedt door macrofagen in de milt, lever en beenmerg.

Rode bloedlichaampjes

Rode bloedlichaampjes worden ook wel erythrocyten genoemd. De rode bloedlichamen bevatten hemaglobine. Dat is het molecuul dat de zuurstof transporteert en de cel zijn rode kleur geeft.

Witte bloedlichaampjes

Witte bloedlichaampjes ook wel leukocyten genoemd. Cellen met een kern; hun belangrijkste taak is gelegen in de afweer. Er zijn verschillende soorten leukocyten, die onder te verdelen zijn in drie hoofdsorten : granulocyten, lymfocyten en monoccyten. Lymfocyten, nadat ze gevormd zijn in het beenmerg, houden zich verder op in de lymfeklieren. Er bestaan twee soorten: T-lymfocyten, die zorgen voor de immuniteit van de cel, en B-lymfocyten, die antilichaampjes aanmaken (immunoglobulinen). Monocyten zijn de grootste bloedcellen. Ook deze cellen zijn belangrijk voor de afweer.

Hematopoëse

De cellen in het bloed worden voortdurend vernieuwd, omdat ze een beperkte levensduur hebben en aan het einde vernietigd worden. De aanmaak van nieuwe cellen vindt plaats in het beenmerg en wordt hematopoëse genoemd. Dit proces is verschillend voor elke soort cellen. De vernietiging van de cellen gebeurt in de milt en ook in het beenmerg zelf. In het beenmerg bestaat een aantal pluripotente stamcellen die elk type bloedcellen kunnen produceren, afhankelijk van de be-

hoeft van het lichaam op een bepaald moment. Deze stamcellen zijn eigenlijk genezende cellen die de potentie hebben zichzelf te specialiseren tot elk cel- en weefseltype. Stamcellen migreren uit zichzelf naar de plaats waar hun hulp nodig is, ze drijven met de bloedstroom mee en "leggen aan" op die plaatsen in het lichaam waar hun hulp nodig is. Het proces waarbij rode bloedlichaampjes of erythrocyten worden gevormd heet erythropoese. Leucopoese is de naam voor de vorming van witte bloedlichamen of leukocyten. En trombopoëse, tot slot, betreft de aanmaak van bloedplaatjes of thrombocyten.

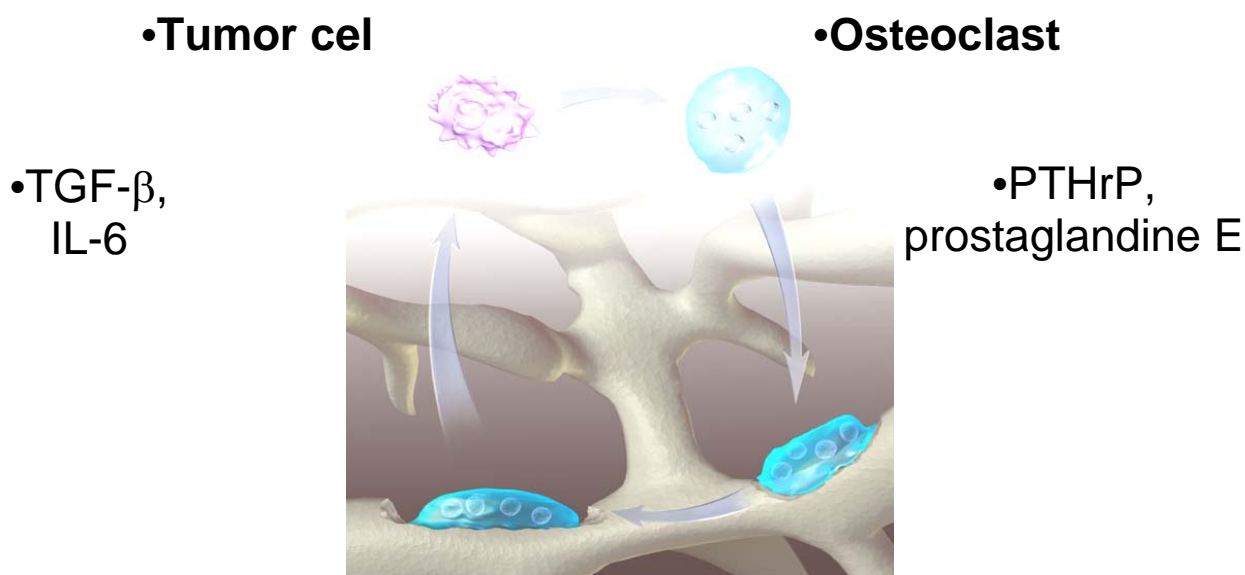
De kwaadaardige vicieuze cirkel

Onderstaand is een botbalkje afgebeeld. Daar links boven is een tumorcel die via interactie de osteoclast activeert te gaan groeien. Monocyten trekken allerlei stoffen uit het bloed, er komen groeifactoren vrij, die het bot eroderen. Als ze al dat bot zouden "opvreten" zou je geen bot meer overhouden.

Dan doen die PK-cellen iets bijzonders. De tumor maakt endotheline aan. Dat is een stof, die eveneens door de vaten wordt aangemaakt, waardoor de bloedstroom overeind blijft en doorstroomt door het hart. Als dat niet zou gebeuren zou door vernauwingen de bloeddruk enorm omhoog gaan.

De osteoclast zorgt ervoor dat er een gaatje in het bot komt, signaleert dat aan de osteoblast, die hard gaat werken om het gaatje te dichten. Tevens komt door de endotheline zuurstof in het beenmerg, hetgeen bloed activeert, waardoor de tumor weer kan groeien. Door de endotheline ontstaat een klein builtje op het bot dat ontzettend pijn doet. Het hiervoor geschetste proces is een zeer ingewikkeld mechanisme.

Pathogenese van botmetastasen



Kwaadaardige cellen die het gunstige micro-milieu van bot hebben gekoloniseerd, kunnen een veelheid van oplosbare stoffen afscheiden, die de normale botvorming en afbraak van een evenwichtige botvorming negatief beïnvloeden.

De verscheidene peptiden, groeifactoren, cytokines en proteïnen, vrijgemaakt door tumorcellen - met inbegrip van parathyroid hormone-related protein (PTHrP), prostaglandin E, en procathepsin D – die osteoclasten kunnen stimuleren om bot direct of indirect te beschadigen.

De geactiveerde osteoclasten op hun beurt maken andere oplosbare groeifactoren vrij, zoals transforming growth factor beta (TGF-β) en interleukin-6 (IL-6), die de groei van tumorcellen stimuleren.

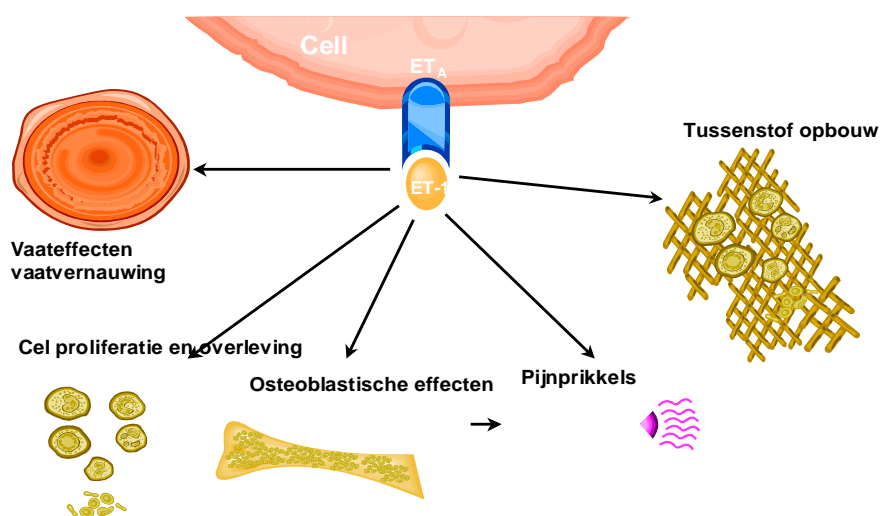
De wederkerige activiteiten van PTHrP en TGF-β bestendigen een venijnige cyclus van botafbraak, met als uitkomst botverlies en een verzwakte botstructuur

verklaring van termen en afkortingen	
cytokines	een klasse plaatselijk actief regulerende glycoproteïnen met hormon-achtige werking.
glycoproteïnen	verbindingen bestaande uit suiker plus eiwit
<i>ostelytische</i>	osteolyse veroorzakend
<i>osteolyse</i>	resorptie van beenweefsel door osteoclasten

parathyroid hormone-related protein (PTHrP)	proteïne verwant aan bijschildklier (parathyroid) hormoon.
pathogenese	De wijze waarop een ziekte ontstaat
peptide	verbinding van twee, drie aminozuren
prostaglandin	hormonachtige substantie, afkomstig uit de vesiculae seminales en de uterus mucosa

Endotheline (ET-1) speelt een sleutelrol bij groei prostaatkanker

Endotheline biologie



Endotheline (ET-1) is een stof, die het lichaam aanmaakt, teneinde zuurstof bij weefsel te krijgen, dat dit nodig heeft en om de bloedstroom op gang te houden. Als de osteoclast zijn vernietigende werk op het bot blijft uitvoeren zou je geen bot meer overhouden. De PK-cel zorgt ervoor dat het lichaam endotheline aanmaakt. Endotheline (ET1) stimuleert de bloeddorstrooming en laat cellen groeien. Dat geldt voor alle typen cellen; tumorcellen en ook osteoblasten. De tumorcellen zaaien uit en laten osteoclasten hun vernietigend werk doen en de osteoblasten gaan harder werken om de gaatjes te dichtten.

Botuitzaaiingen doen pijn. Dat komt omdat de endotheline een klein builtje maakt, dat extreem gevoelig is en hevige pijnprikkels veroorzaakt.

De endotheline laat het bloed beter doorstromen en heeft een vernauwend effect op de vaten..

ET-1 speelt een belangrijke rol bij kanker, in het bijzonder bij PK.

Bij mensen, met uitzaaiingen wordt vaak de bloeddruk omlaag gebracht, waardoor de E-1 minder goed op gang komt..

Diagnostiek

botmetastasen

Nucleair geneeskundig onderzoek (botscan)

Conventioneel röntgenonderzoek

Ct-scan

MRI

Nucleaire diagnostiek botmetastasen

De botscan is de meest gevoelige techniek, waarover we kunnen beschikken. De kleinste afwijkingen, die je ermee ziet zijn 4 tot 5 mm. Het vereist specifieke deskundigheid om vast te stellen wat uitzaaiingen zijn. Het probleem is derhalve de specificatie. Je ziet een plek, maar wat is het? Is het kanker of iets anders? Als de radioloog, gesuggereerd door informatie van de opdrachtgever de mogelijkheid van een uitzaaiing aangeeft, is de uroloog geneigd daar vanuit te gaan. Derhalve kun je niet alleen de diagnose stellen op basis van de botscan; dat is veel te onzeker. Als daarbij ook sprake is van een oplopende PSA geeft dat voldoende bewijs.

Röntgenonderzoek is zeker te globaal en veel te weinig specifiek.

MRI is veel specifiek en zeker zo gevoelig. Met deze techniek kan ook beter kanker van andere ziekten worden onderscheiden. Maar nochtans zijn aanvullende indicatoren gewenst voor de bewijsvoering.

Kortom de diagnosestelling is aanmerkelijk complexer dan vaak wordt verondersteld. Je hebt veel gegevens nodig, die in dezelfde richting wijzen, voordat de diagnose voldoende gefundeerd is.

De definitie van secundaire maligne botafwijkingen

Botmetastasen zijn (lokale) pathologische veranderingen in de botstructuur die hun oorsprong vinden in beenmergmetastasen.

Diagnostiek botmetastasen

Klachten patiënt

1 PIJN (specificiteit/sensiviteit hebben zo hun beperkingen)

2 Functieverlies

Klachten van de patiënt zijn signalen in welke richting moet worden gezocht.

- **Conventioneel röntgenonderzoek:**
meer dan 50 % van de botmassa moet verdwenen zijn voor lytische afwijking detectabel is.

Gevoeligheid onvoldoende

Goede specificiteit

Probleem van röntgenonderzoek is dat de helft van het bot weg moet zijn voor je wat ziet; of je denkt dat een heup gebroken is en ga je verder (als je dat al doet), dan blijkt het PK te zijn. Maar als je het dan ook eenmaal ziet is het vaak wel duidelijk.

CT-scan bij diagnostiek botmetastasen

- **Sensitief**
- **Specifiek**
- **Alleen delen lichaam**

De CT-scan is wel gevoelig, veel gevoeliger dan andere mogelijkheden en specifiek. Alleen moet de radioloog wel naar al die verschillende plaatjes kijken. Dat kost ontzettend veel tijd. Hij ziet dan gauw iets over het hoofd.

Er komt een ontwikkeling, dat de computer deze taak gaat overnemen. Maar voor het zover is ben je jaren verder.

Medicaties

Zometa®

- Fase-1 en 2 maximumdosering 8 mg in 100 cc iv q 3-4 w in > 15 min
- Nefrotoxiciteit bij hogere dosis en snellere infusie
- E 200 - 300 per 4 mg

Zometa® is een zoledroninezuur en werkt hoofdzakelijk op het bot. Het is een remmer van de osteoclastische botresorptie. De selectieve werking van bisfosfonaten op het bot is gebaseerd op hun hoge affiniteit voor gemineraliseerd bot, maar het precieze moleculaire mechanisme dat leidt tot de remming van de osteoclastische activiteit is nog niet duidelijk. In lange-termijn dierproeven remt zoledroninezuur de botresorptie zonder de vorming, mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot negatief te beïnvloeden. Bovenop het feit dat zoledroninezuur een krachtige remmer van de botresorptie is, bezit het ook meerdere antitumorale eigenschappen die kunnen bijdragen tot zijn algehele doeltreffendheid in de behandeling van botmetastasen. Een bisfosfonaat zorgt er voor, dat het bot sterker wordt. De opbouw is krachtiger dan de afbraak; de osteoclasten worden geremd. De opbouw gaat voor met als resultaat dat de botdichtheid toeneemt.

Bij vrouwen wordt veel onderzoek gedaan over bisfosfonaten. Daaruit is gebleken dat bisfosfonaten in staat zijn het proces van osteoporose te stoppen voor een periode van 4 of 5 jaar.

Zometa wordt alleen per infuus gegeven. Als je teveel geeft kan dat nierproblemen geven.

- Fase-3 onderzoek (2 x)
- Eindpunt: Skeletal Related Events (SRE: botuitzaaiingen)

Pathologische fractuur

Myelumcompressie

RT voor botleasie

Chirurgie voor botleasie

Start chemo i.v.m. botpijn

Waarde bisfosfonaten

- Zometa 4 mg in 100 ml 1 x per 3-4 w i.v.
- APD 60-90 mg in 1 l 1 x 3-4 w i.v.
- Clodronaat oraal 1600/1040 per dag

Zometa, is door zijn werking preventief tegen botuitzaaiingen. Het resultaat van de behandeling is na 2 à 3 maanden waarneembaar. Tevens is Zometa in staat de gevolgen van een aantal uitzaaiingen in het bot te verminderen (SRE) APD werkt wel tegen borstkanker, maar niet tegen prostaatkanker

Zometa® Fase-3

Om bij 1 patient met HRPC (hormoonresistente prostaatkanker) 1 SRE per behandelingsjaar te voorkomen kost dit aan Zometa 100/22 x 12 x €300 = €17.000 Voor med onco UMCU kost dit 1,7 miljoen Euro

Conclusie Zometa® Fase-3

- Uitstel SRE 6 maanden ($p < 0.09$)
- Absolute reductie SRE ongeveer 22 %
- Geen overlevingswinst
- Vermindering pijnscore
- Minder fracturen

Om bij één patiënt één afwijking (uitzaaiing) te verminderen kost dit het UMCU € 1,7 mln. Zometa werkt, dat is absoluut waar. Als het middel niet duur zou zijn, zou ik het alle patiënten met uitzaaiingen willen geven.

Maar goedkoper voor het ziekenhuis is bestralen en pijnstilling, terwijl de overleving bij toepassing van Zometa er niet beter van wordt.

Zometa is gewoon in financieel opzicht niet haalbaar. De uitgaven bij gebruik van Zometa in andere ziekenhuizen liggen op hetzelfde niveau, € 30 mln. Dat geld kan effectiever worden besteed aan andere voorzieningen.

Andere bisfosfonaten

- APD slecht onderzocht bij HRPC en waarschijnlijk inferieur gebleken aan Zometa® (wel goed onderzocht bij ziekte van Kahler en borstkanker)
- Clodronate (Ostac® en Bonafos®) wel effectief t.o.v. placebo bij HRPC
- Bisfosfonaten wel effectief bij osteoporose

APD helpt goed bij osteoporose, maar doet weinig tegen kanker. APD moet je ondersteunen met minstens 400 i.e. calcium gebruik. Je moet overigens niet teveel calcium gebruiken, want anders kan je daar niersteen van krijgen.

Het is een feit, dat ouderen in de overgang per jaar een vermindering van botmassa krijgen van rond 3%. Denkend aan mannen met prostaatkanker moet ook worden bedacht, dat mannen in het algemeen meer botmassa hebben dan vrouwen en daar dan niet zo gauw last van hebben; met andere woorden het probleem van osteoporose komt bij ons niet zo aan de orde. Ook urologen kijken daar niet na. Als patiënten geconfronteerd worden met osteopenie of osteoporose, bijv. als gevolg van een breuk, dan gaan ze daar niet mee naar een uroloog of oncoloog. (Statistisch gezien krijgt één op de drie vrouwen osteoporose, voor mannen is dat één op acht)

Op een vraag of het bij een start met hormoontherapie, met als gevolg sterke daling van het testosteronniveau, niet zinvol is automatisch een botdichtheidsmeting te laten doen en als daar aanleiding toe is, vroegtijdig te starten met een behandeling tegen osteoporose, is de reactie van Dr. Zonnenberg dat er in dat opzicht twee "scholen" zijn.

De ene is van oordeel dat geen ziekten als osteoporose moeten worden behandeld. In geval van een proces van uitzaaiingen in de botten kan je hierdoor worden misleid. Op zichzelf is deze opvatting reëel.

De andere school onderkent de consequentie van testosteronvermindering en is van oordeel dat behandeling van de daaruit voortvloeiende mogelijkheid van osteoporose logisch is en voor behandeling van PK geen kwaad kan, al is dat wel belastend voor de patiënt; wekelijks moet hij een bisfosfonaat op de nuchtere maag nemen, rechtop zitten, twee uur niet eten en kan de pil zwaar op de maag liggen en moet dan dagelijks consequent calcium en vitamine D moet worden ingenomen. En terwijl het lang niet zeker is of osteoporose zich daadwerkelijk gaat voordoen.

*Als iemand, al of niet t.g.v. hormoontherapie osteoporose krijgt – in het algemeen wordt dit pas vastgesteld na een breuk en is dus het botontkalkingsproces reeds in volle gang - dan zal door medicatie **ten hoogste** een lichte verbetering van de botmassa kunnen worden bereikt, zeker geen verbetering van de botstructuur (osteoporose leidt tot vermindering van het aantal versterkende "dwarsbalkjes"), veelal zal bij consequente toepassing van de medicatie het resultaat zijn vermindering dan wel stopzetting van het proces van osteoporose. Daar urologen daar in het algemeen waarschijnlijk niet mee bezig zijn, lopen ze – denk ik – wat gemakkelijk over de consequenties van osteoporose heen. De belasting door de medicatie moet niet worden overtrokken. Naar mijn oordeel (ervaring) is die gering en vereist eigenlijk alleen wat zorgvuldigheid. In geval van een maagprobleem omdat het bisfosfonaat bij sommigen wat zwaar op de maag valt, kan worden overgeschakeld op APD (infuus, na een aanloop van tweemaal een kwartaal, eenmaal per halfjaar).*

Jaap Bos

Diagnostiek botmetastasen

Lichamelijk onderzoek

Lokale drukpijn (zelden)

Zelden een zwelling (schedelwand)

Corticosteroiden

- **40 mg hydrocortison**
22 % PSA daling
(CALGB 9182, Kantof et al, JCO 1999,17, 2506-25130)

- **10-15 mg prednison**
22 % clinical benefit
(Tannock et al, JCO 1996,14, 1756-1764)

Hydrocortison wordt in Nederland niet toegepast. Prednison kan leiden tot verandering van de receptor. Je krijgt er wel een dunne, nare huid van. Maar als het na 2 maanden niet helpt, kan je altijd nog stoppen. Het is niet levensverlengend.

Endotheline – 1 (ET-1) bij prostaatkanker

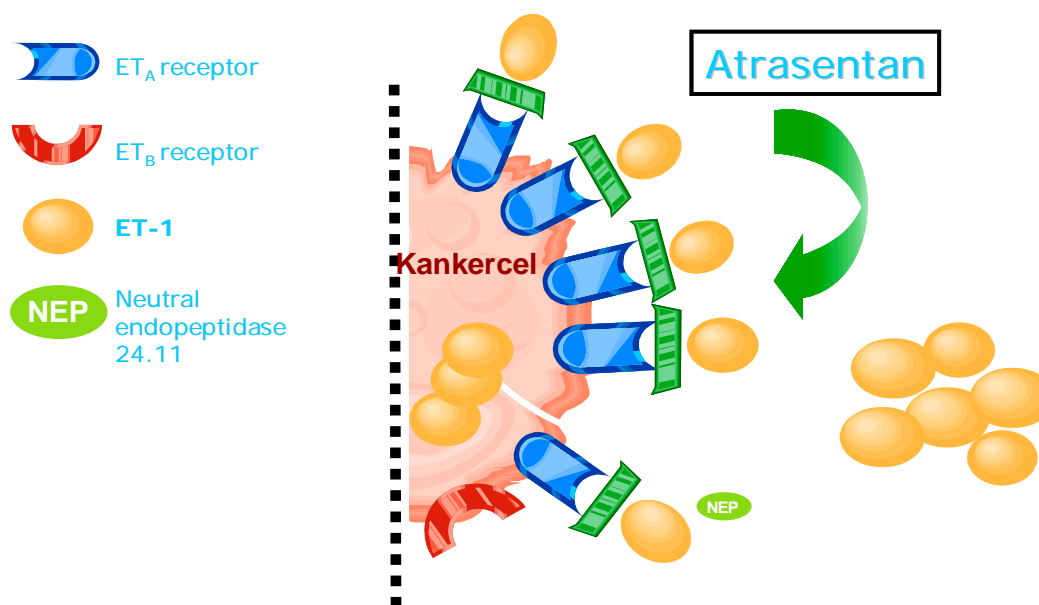
- ET-1 productie door prostaatkankercellen – Zorgt voor groei cellen en verhindert afsterving
- ET-1 productie neemt toe bij hormoon-resistentie
- ET_A-receptor (ET_A-R) hoeveelheid in de tumorcel neemt toe bij slechtere tumortypen (hoge Gleason)
- ET-1 zorgt voor opbouw nieuw, maar afwijkend bot'

Er zijn medicijnen op komst, die het effect van ET-1 tegengaan en beschikbaar op de vrije markt. (waarschijnlijk volgend jaar) ET-1 speelt een geweldige rol bij uitzaaiingen. Als dat middel komt (Atrasentan), kan daar dan wat tegen worden gedaan. Bij die ontwikkeling zullen er nog 1 of 2 zusjes komen, waarvan veel te verwachten is en waarbij weinig bijwerkingen zijn.

Wat is endotheline?

De binnenzijde van bloed- en lymfevaten zijn bekleed met endotheelcellen; het endothelium. Deze endotheelcellen produceren endotheline, een hormoon dat een belangrijke rol vervult bij de functie van spiercellen in de vaten, die op hun beurt weer van invloed zijn op de bloedcirculatie. In aandoeningen als pulmonale arteriële hypertensie (PAH) worden abnormale hoeveelheden endotheline geproduceerd. Dit heeft tot gevolg dat bloedvaten kunnen vernauwen of verstoppen, waardoor er in de longslagader een verhoogde bloeddruk ontstaat. Er zijn in de vaten twee endotheline (ET) receptoren ("ontvangers"), de zogenaamde ETA- receptoren en de ETB-receptoren.

Atrasentan: werkingsmechanisme

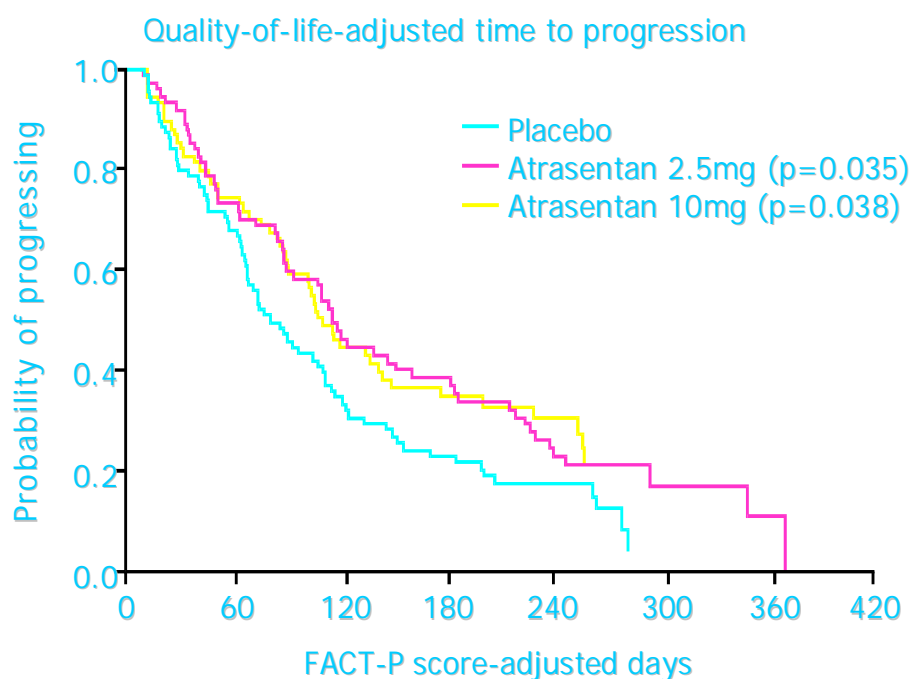


Abbott heeft op 10 februari 2003 een persbericht verzonden over de eerste analyse van studie MOO-211, Atrasentan fase III onderzoek bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker en hormonale resistentie versus placebo. Het betreft een patiëntengroep van 810 mannen. Atrasentan gaf een significante verbetering t.o.v. placebo ten aanzien van daling van de PSA en vermindering botpijn. Atrasentan werd goed verdragen; de meest voorkomende bijwerking was hoofdpijn, dikke enkels en een verstopte neus.

Bij tussenanalyse bleek echter ook dat het ziekteproces onvoldoende gestopt kon worden ("rapid progression of this end-stage patient population"). De studie is derhalve gestaakt.

Abbott zal doorgaan met studie MOO 244 voor mannen met prostaatkanker en zonder uitzaaiingen, en studie MOI 366 bij mannen na radicale prostatectomie en verhoogd risico op progressie van de ziekte.

Bron: Abbott.com/news/press_release



Bovenstaande grafiek presenteert de resultaten van een onderzoek, waarbij een deel van de patiënten Atrasentan kreeg toegediend en het andere deel een placebo (neppil). Daaruit bleek het verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. De curven van behandelingstijd (horizontaal) t.o.v. de waarschijnlijkheid van progressie (verticaal) van de ziekte o.b.v. de analyses geven een duidelijke verschil aan tussen de curve van de placebogroep, aangegeven in het rood en de curven voor de atrasentan groepen, 25 mg in groen en 10 mg in geel.

Dit verschil houdt in vertraging in de gemiddelde tijd tot sprake is van progressie van 46 dagen, 131 dagen tot 187 dagen, niet statisch significant.

Het effect van Atrasentan komt neer op een verschil van 30%, een paar maanden, als het medicijn al heel vroeg in de ziekte wordt toegediend. Het lijkt erop dat hierdoor de resistentie zal worden tegengegaan en dat is de grote winst. Los van chemotherapie is dit een interessante optie

Chemotherapie bij HRPC

- Lastig te evalueren door botuitzaaiingen
- PSA bepaling soms niet sensitief
- Weinig goede Fase-3 studies
- Beenmergproblematiek

Evaluatie van hormoon refractaire prostaat carcinoom (HRPC) is lastig vooral als sprake is van botuitzaaiingen.

Daarbij kan je soms niet varen op de PSA-ontwikkeling.

Over dit onderwerp zijn nog weinig studies gedaan. We weten er nog weinig van af

Evaluatie

- Weke delen RECIST criteria
- > 50 % PSA daling (tenminste 2 opeenvolgende waarden > 4 w)
- “Clinical Benefit (?)”

Klinisch voordeel: Er is sprake van een forse daling van het PSA: meer dan 50% en de uitzaaiingen worden kleiner.

Taxotere

- Goede resultaten Fase-2 studies
Meetbaar effect bij 42 % (4 Fase-2 studies)
- Op ASCO congres reeds overlevingswinst genoemd, maar nog niet gepubliceerd
- Wekelijks redelijk goed verdragen maar veel minder effectief

Wat is Taxotere?

In Nederland werden in 2002 ruim 1300 patiënten met Taxotere behandeld. Wereldwijd wordt op dit moment onderzoek gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van Taxotere bij de behandeling van vroege borstkanker en tumoren in prostaat, ovarium, maag en hoofd/halsgebied. Taxotere is in 1995 voor het eerst op de markt gebracht en wel in Zuid-Afrika. In 1996 volgden de Verenigde Staten en Europa. Zowel in de Verenigde Staten als in Europa is Taxotere goedgekeurd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker en lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en in Japan voor de behandeling van borstkanker, NSCLC, maag-, baarmoeder- en hoofd- en halskanker.

Taxotere is een cytostaticum, dat onderdeel uitmaakt van de groep van de taxanen. De oorsprong van deze groep ligt in de naalden van de Taxusboom. Taxanen beperken de groei van kankergezwellen door de microtubuli van de cel aan te tasten. Veel medicijnen die voor chemotherapie worden gebruikt, stoppen de deling van kankercellen door een verbinding aan te gaan met het DNA van de cel. Taxotere werkt anders. Taxotere beschadigt microtubuli, een onderdeel van de structuur van de cel dat nodig is om de cel te delen.

Uit: Diagnose prostaatkanker. Wat nu? (zie www.prostaatkanker.org)

Prostaatkanker: een nieuwe chemotherapie

Gevorderde vormen van prostaatkanker worden snel resistent tegen chemotherapie. Onderzoek met Taxotere geeft bemoedigende resultaten, met hoop op een betere behandeling die zich vertaalt in een betere levenskwaliteit en pijnbestrijding bij deze patiënten.

*Met bijna 6.000 nieuwe gevallen per jaar in België is prostaatkanker de meest voorkomende kanker bij mannen, met een stijging die in alle geïndustrialiseerde landen wordt vastgesteld. Deze laatste vaststelling heeft gedeeltelijk te maken met een steeds intensievere **opsporing**.*

*Net als bij alle andere soorten kankers is de behandeling des te doeltreffender als ze vroegtijdig wordt gestart. En hoe verder de tumoren gevorderd zijn, des te **resistenter** ze tegen de behandelingen zijn.*

Op dit vlak zijn de activiteiten door het CNRS in Frankrijk op het Taxotere-molecule zeer hoopgevend.

*Deze studie werd in 24 landen gerealiseerd bij 1.000 patiënten van ouder dan 65 jaar met een hormoonresistente uitgezaaide kanker. Ze werden in twee groepen verdeeld en een aantal kregen **Taxotere**, anderen kregen mitoxantron (referentie-chemotherapie), telkens in combinatie met lichte doses corticoïden. Bij de patiënten die met de eerste molecule werden behandeld, werd een duidelijk betere **levenskwaliteit en pijnbestrijding** vastgesteld. De resultaten zijn bijzonder positief voor botpijnen. Bovendien wordt de levensduur verlengd (met gemiddeld drie maanden).*

Deze gegevens zijn vergelijkbaar met deze die vroeger werden bekomen in een andere, dit keer Amerikaanse studie, zowel voor de levenskwaliteit als voor de pijnbestrijding.

*Vandaag is de **indicatie** van Taxotere bij prostaattumoren bevestigd door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten. Binnenkort zou het Europees bureau voor geneesmiddelenbeoordeling hetzelfde doen.*

We merken op dat andere moleculen van dezelfde familie als Taxotere, de taxanen, ook een duidelijke doeltreffendheid aantonen. Binnen enkele jaren zouden er verschillende soorten geneesmiddelen kunnen bestaan in de behandeling van prostaattumoren die nu resistent zijn tegen chemotherapie.

*Door Dr. Isabelle Eustache, bewerkt door C. De Kock, gezondheidsjournaliste **29/06/2004***

Met taxotere hebben we een eerste goede stap gedaan op een weg die nog heel lang is

Vinorelbine en PCa

- Fase-2 studies tonen in combinatie **RR 15%**
- Fase-3 (nog niet gepubliceerd)
(HC ± orimeten) ± VRB **RR 30 %**
- **Geen overlevingsvoordeel**
- **Wel klinische verbetering**

Vinorelbine (Navelbine®) behoort tot de groep van microtubuli-remmers waardoor het delingsproces van de cel wordt geremd. Ongeveer 20% van de patiënten reageert op deze behandeling (in monotherapie bij voorbehandelde patiënten).

Dr. Roger Crombez, radiotherapeut-oncoloog en coördinator Borstkliniek, A.Z. Sint Lucas, Brugge. 8/11/2000

Fase-3 chemotherapie bij HRPC

- Mitoxantrone + prednison (10-15 mg)
- Studie (Tannock et al 1996 JCO)
- **Geen overlevingsvoordeel**
- **Wel verbetering kwaliteit van leven**

Nieuw medicijn verlengt leven bij prostaatkanker



ROTTERDAM (ALGEMEEN DAGBLAD, ZM) - Het leven van mannen met uitgezaaide prostaatkanker kan in het laatste, dodelijke stadium flink worden verlengd dankzij een nieuw medicijn. Bovendien vermindert dat middel, docetaxel, de pijn aanzienlijk. Daardoor voelen patiënten zich stukken beter dan bij de gebruikelijke behandelmethode. Dat blijkt uit twee lange onderzoeken onder bijna 1800 patiënten in de Verenigde Staten, Canada en Europa. In Nederland deden vier ziekenhuizen mee aan de studie. Het Europese deel van de onderzoeken werd geleid door dr. R. de Wit, internist-oncoloog bij Erasmus MC in Rotterdam.

De voor veel mannen hoopgevende resultaten werden gisteravond gepresenteerd op een congres voor kankerspecialisten in de Amerikaanse stad New Orleans.

*Uit de onderzoeken komt naar voren dat mannen die een chemokuur krijgen met docetaxel - in combinatie met prednison - gemiddeld bijna drie maanden langer leven dan patiënten die de klassieke behandeling krijgen. Daarbij wordt het middel **mitoxantrone gebruikt in combinatie met prednison. Bij patiënten die docetaxel gebruikten, verminderden bovendien de pijnklachten met bijna 60 procent ten opzichte van de mitoxantrone-groep.***

Docetaxel wordt in Nederland al succesvol ingezet bij uitgezaaide borstkanker en bepaalde vormen van longkanker. De Wit verwacht dat het middel komend najaar ook voor prostaatkanker wordt geregistreerd.

De Rotterdamse kankerspecialist sluit niet uit dat het medicijn ook belangrijke voordelen kan bieden als het eerder wordt toegediend, voor de patiënt terminaal is: „Maar dat weten we niet zeker. Naar die mogelijkheden wordt de komende jaren onderzoek gedaan.”

08 juni 2004

Ronald van Geenen