

Vertaling door Jaap Bos van een publicatie van  
Dr. Charles E. Myers, getiteld

“Beating Prostate Cancer with Hormonal Therapy”,  
ofwel  
“Prostaat­kanker verslaan met hormonale therapie”.

Teneinde de inhoud van de publicatie zo correct mogelijk te representeren  
voor ons forum is gekozen voor de navolgende titel:

## “Het Belang van Optimisme Twee Mythen over Hormonale Therapie”

Dr. Charles E. Myers, medisch oncoloog, gespecialiseerd in prostaat­kanker,  
stichter en medisch directeur van The American Institute for Diseases of the Prostate  
PCRI Insights Mei 2007, v. 10, #2

*Opmerking van de vertaler: Ter onderscheiding van de tekst van de auteur zijn mijnerzijds toelichtingen in de tekst en in voetnoten, cursief weergegeven.*

*Opmerking van de redacteur van Insights: Dit artikel is een uittreksel van het pas publiceerde boek, “Verslaan van prostaat­kanker: hormonale therapie en dieet”. Dr. Myers is zowel vooraanstaand oncoloog, gespecialiseerd op prostaat­kanker, als patiënt die is getroffen door deze (nu bij hem onmeetbare) ziekte.*

Terwijl veel mannen de "conventionele" behandelingen voor prostaat­kanker onder ogen zullen zien, of het nu bestraling, chirurgie (*radicale prostatectomie*) of chemotherapie is, het is alleszins aannemelijk, dat zij in samenhang met deze behandelingen of als deze geen effect hebben, ook hormonale therapie zullen ondergaan. De kansen op mislukking of herhaling van deze behandelingen variëren, afhankelijk van de patiënt, echter het is belangrijk op te merken, dat hormonale therapie bij veel mannen de kanker kan temporiseren, blokkeren of zelfs herhaling kan doen

voorkomen. In feite, zoals ik later zal toelichten, zijn er zelfs gevallen, waarbij uitsluitend hormonale therapie zeer succesvol is geweest in het terugdrukken van prostaat­kanker naar een tijdelijke afname of zelfs verdwijning van de ziekteverschijnselen. Nochtans, aan veel mannen is een totaal verkeerd beeld gegeven van hormonale therapie – een beeld waarbij de behandeling aanmerkelijk minder doeltreffend wordt afgeschilderd, dan feitelijk het geval is. Dit misplaatste negatieve beeld leidt bij veel mannen tot onnodige depressie en uitzichtloosheid.

### Het belang van optimisme

De pessimist vindt zijn ergste angsten bevestigd, terwijl bij optimisten vaak onverwachte goede dingen gebeuren!

Bij mijn eerste diagnose had ik een zeer agressieve kanker, die zich had gemetastaseerd<sup>1</sup> naar de lymfeklieren<sup>2</sup>. Ik besprak mijn situatie met een aantal van mijn collega's. In het algemeen was hun beoordeling dat ik vrijwel zeker binnen vijf jaar gevorderde prostaat­kanker zou hebben en waarschijnlijk binnen tien jaar hieraan zou overlijden. Hoewel mijn geval bepaald niet gemakkelijk was, heb ik niettemin enige voldoening, dat mijn PSA, nu al

meer dan acht jaren na de diagnose, “onmeetbaar”<sup>3</sup> is. Echter het belangrijkste wat ik deed was het aannemen van de instelling van wat ik ook zou doen, ik de controle over mijn kanker zou krijgen. Zelfs als ik tenslotte aan de prostaat­kanker zou sterven, zou ik moeten weten dat ik alles wat mogelijk is, heb gedaan om dat einde te vermijden. Ik koos een zeer agressieve vorm van behandeling, die inhield het chirurgisch verwijderen van de lymfeklieren uit mijn onderbuik.

1) metastaseren: uitzaaien ofwel het vormen van een secundaire tumor tengevolge van kankercellen in de prostaat die door het lichaam naar een nieuwe plaats gaan en zich daar uitbreiden.

2) lymfeklieren: kleine klieren, die in het gehele lichaam voorkomen en waarin de lymfe vloeistof wordt gefilterd. De taak van de lymfeklieren is lichaamsvreemde stoffen (zoals bacteriën en andere vergiften zoals kankercellen) uit de lymfe te halen.

3) onmeetbaar: als na een radicale behandeling het PSA ver onder de nul (<0) is gezakt, wordt er van uitgegaan, dat de kanker de kop niet meer opsteekt zolang die PSA-positie zo blijft.

Hierna volgde ik uitwendige bestraling<sup>4</sup> en brachytherapie<sup>5</sup>, teneinde de resterende kanker in mijn prostaat aan te pakken en vervolgens onderging ik achttien maanden agressieve hormonale therapie om mijn lichaam van de androgenen<sup>6</sup>, waarop de kankercellen gedijen, te ontdoen. Ik at ook een Midderraanhart-gezond dieet en begon verschillende supplementen te nemen, die volgens huidig onderzoek de verspreiding van prostaatkanker beperken of verminderen, of het risico van het sterven daaraan.

Ik besef terdege dat ik als prostaatkankerspecialist, een stap voor ben op andere patiënten, wat inhoudt, dat ik wil beklemtonen hoe belangrijk en essentieel het niettemin is jezelf te bekwamen op het gebied van prostaatkanker, nota bene in een periode wanneer het gemakkelijk is te wanhopen.

Te vaak kunnen pessimisme en uiteindelijk depressie de wijze waarop mannen naar hun ziekte kijken, en daarmee hun behandeling en het succes ervan, beïnvloeden. In feite heb ik door de jaren heen mezelf vaak afgevraagd of pessimisme niet een even dodelijke ziekte is als de prostaatkanker zelf.

Deze vraag kan op veel manieren worden beantwoord, denk ik. Ik veronderstel, dat het creëren van enige criteria over de ziekte nuttig kan zijn bij het beantwoorden van deze vraag. Is een ziekte iets dat je dagelijkse leven beïnvloedt? Is het iets dat soms zo overweldigend kan zijn, dat het aanwezig is bij iedere activiteit, totdat het zelfs de wijze, waarop wij over ons zelf denken, domineert? Beïnvloedt het degenen van wie wij houden? Zal het jaren van ons leven beperken? Als iemand dergelijke criteria hanteert om een ziekte te omschrijven, dan kwalificeert hij zijn pessimisme zeker. Wij kennen allen mensen, noemen hen cynicus, realisten, enz., die zich constant focussen op het negatieve. Voor hen is de wereld een wrede en harteloze plaats, waar nooit iets goed gebeurt—of waar alles goed is in deze wereld, echter eenvoudig niet voor hen is weggelegd.

Denk er aan hoeveel tijd dat zij besteden aan het stil blijven staan bij dergelijke kwesties, hoe veel energie die zij hieraan besteden, en hoe veel energie het neemt om alleen maar te luisteren naar hun litanie van klachten over deze wereld. Of zij zich gerechtigd of gedeprimeerd voelen, dat alles of niets hun fout is, deze wijze van denken leidt mensen naar dezelfde situatie: radeloosheid en wanhoop.

Ik vind het interessant dat dit idee sterk in onze cultuur is gevestigd. Hoe dikwijls hebben wij gehoord dat John Doe<sup>7</sup> slechts stierf omdat "hij opgaf"? In tegenstelling daarmee komt het cliché "waar een wil is, is een weg" ook in gedachten.

In mijn werk heb ik dagelijks te maken met kwesties van leven en dood en steeds weer heb ik mensen het zien opgeven en zien overlijden, lang voordat dit in overeenstemming was met de ernst van hun ziekte. Daartegenover heb ik patiënten die weigeren op te geven, zelfs als hun ziekte zo agressief is dat hun andere artsen hen aansporen om hun zaken op orde te brengen. Dit type van weergaloze optimisten zoekt voortdurend naar nieuwe en betere behandelingen en pakt alle kansen. In het boek "OverlevingsVerhalen", geredigeerd door mijn dochter en zwager, zult u verschillende van zulke verhalen kunnen vinden — zoals van een vrouw die een oproep van een medische instelling ontving, enige jaren nadat zij haar "doodvonnis" van hen had ontvangen. "Wij hebben opgemerkt dat u nog steeds in leven bent," zeiden zij. "Kunt u komen voor enige testen?"

Het is ook waar, dat de PSA test bedrieglijk kan zijn gedurende hormonale therapie. Met de val in testosteron, die op toediening van Lupron (Lucrit in Nederland), Zoladex, Eligard of Trelstar volgt, dalen PSA waarden vaak tot onder 0,05 ng/ml bij de derde maand. Als je zorgvuldig kijkt naar de uitgebreidheid van de kanker op dat moment, zie je weinig of geen verandering in de omvang van de kanker in de prostaatklier, lymfeklieren of andere plaatsen. In plaats daarvan is de grootte van de kanker op deze plaatsen langzamerhand afgezwakt over een periode van veel maanden, vaak durend 9-12 maanden om maximale inkrimping te bereiken. Het is echter waar, dat een snelle en dramatische val van het PSA een goed teken is en indiceert dat de patiënt een goede kandidaat is voor een volgende forse inkrimping van de kanker. Terwijl dit een puur anekdotisch bewijs is, ziet de medische gemeenschap anomalieën (*abnormaliteiten*) zoals deze voortdurend. Is het eenvoudig optimisme dat deze mensen levend houdt of is het pessimisme dat doodt? Volkse wijsheid stelt dat pessimisme de fout is en nu schijnt het dat de medische literatuur dit idee ook ondersteunt.

---

4) uitwendige bestraling is ook wel bekend als EBRT (external beam radiation therapy): Dr. Myers ontving daarbij de nieuwe techniek van uitwendige bestraling, de zg. IMRT (intensity-modulated radiotherapy), een geavanceerde EBRT therapie waarmee de bestrijding van de kanker effectiever plaats vindt: de dosis in de prostaat kan verhoogd worden zonder nabijgelegen gezonde structuren verder te belasten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een bestralingsbundel, waarvan de vorm en intensiteit met behulp van een computer worden geoptimaliseerd.

5) Brachytherapie is een vorm van radiobestraling, waarbij radio actieve zaadjes in de prostaat worden geïmplanteerd teneinde de prostaatkanker te vernietigen.

6) Androgenen zijn mannelijke geslachtshormonen (o.a. testosteron) verantwoordelijk voor mannelijke karakteristieken en de ontwikkeling en functie van mannelijke seksuele organen.

7) John Doe: Een term die vooral in Angelsaksische gebieden worden gebruikt om een anonieme persoon aan te duiden.

Het artikel dat mijn gedachten op dit onderwerp richtte, verscheen in de Archieven van Algemene Psychiatrie in 2004 (Giltay, et al). In deze Nederlandse studie namen 466 mannen en 475 vrouwen tussen de leeftijden van 65 en 85 jaar deel aan een test om hun relatieve optimisme vast te stellen ten opzichte van hun pessimisme. Zij werden van 1991 tot 2001 gevolgd. Gedurende die tijd stierven er 397. De optimisten hadden een sterftecijfer dat dicht bij de helft lag van dit van de pessimisten. De dood als gevolg van hart- en vaatziekten, grotendeels hartaanval en beroerte, waren laag bij 77% in de optimistische groep, die werd vergeleken met de pessimisten. Er was een gelijksoortige studie, vermeld in het tijdschrift Psychosomatische Geneeskunde vorig jaar, die een aanmerkelijke verslechtering in halsslagaderlijke atherosclerose<sup>8</sup> toonde bij pessimisten vergeleken met optimisten (Mathews, et al). Ten slotte berichtte de Mayo Clinic gelijksoortige resultaten, die het volgen van optimisten versus pessimisten betroffen gedurende meer dan 30 jaar.

Hoe komt het dat optimisten het beter doen dan pessimisten? Het blijkt dat deze twee benaderingen in het leven een heel verschillende uitwerking op menselijke biologie hebben. In een recent artikel gaven Steptoe, et al verslag van gemeten cortisol<sup>9</sup>, het belangrijke stress hormoon in het lichaam, en bevonden dat de niveaus het laagst waren bij degenen die zichzelf als gelukkig aanslaan. In de evolutie van hartziekten is het verschijnen van bloedklonters in de belangrijke slagaders een hoofdoorzaak. Steptoe, et al. bevonden verhoogde fibrinogeen<sup>10</sup> niveaus, een belangrijke risicofactor voor hartziekten, bij degenen die zichzelf als ongelukkig inschatten.

Mijn eigen constatering duiden erop, dat het plaatje veel slechter is dan deze artikelen indiceren. Niet alleen doen pessimisten het slechter in medisch opzicht, maar ook voelen zij zich absoluut ellendig, terwijl hen slechte dingen wachten te gebeuren. Voor de optimist is de tijd zoals gewoonlijk aangenaam voorbijgegaan, omdat hij of zij verwacht, dat wat dan ook voor slechte dingen misschien kunnen gebeuren, het morgen het meeste waarschijnlijk goed zal zijn.

Ik herinner me mijn geweldige oom, die op een leeftijd van 98 stierf. Hij had een groot aantal ziekten ervaren en heeft zich nooit kunnen kwalificeren voor een levensverzekering. Toen hij in zijn tachtiger jaren

was, vroeg ik hem om de reden voor zijn lange leven. Hij zei dat je altijd kunt verwachten ziek te worden. Zijn geheim was echter het geloof dat je er wel uit komt. Dit is de wijze waarop hij elk van zijn vele ziektes benaderde: hij nam aan dat er een weg was om weer beter te worden. Hij beoefende een praktijk in tandheelkunde vanaf de periode dat hij midden twintiger was, tot zijn pensionering op een leeftijd van 93. Iedere dag gedurende meer dan 70 jaar liep hij een mijl van zijn huis naar zijn kantoor en elk avond dan weer terug naar huis. Gedurende die tijd had hij te maken met zijn schildklierprobleem en prostaatkanker, een hartaanval, de implantatie van een pacemaker, hoge bloeddruk en ging hij met een ernstige giardiasis<sup>11</sup> om. Na elk uitdaging voerde hij zijn hulpbronnen aan en kaatste terug. Hij stopte alleen met het beoefenen van tandheelkundepraktijk toen zijn visuele beperkingen een punt bereikten, waardoor hij niet langer zou kunnen werken.

Soms is pessimisme slechts een uiting van een onderliggende depressie. Indien dit het geval is, denk ik dat dit artikel een sterke steun kan zijn om de depressie actief te behandelen. Dit kan gepaard gaan met medicijnen. Bijvoorbeeld heb ik aanzienlijk succes met zowel Welbutrin als Lexapro gehad als behandeling van de depressie, die vaak kan ontstaan, wanneer mannen op hormonale therapie zijn. U moet zich er ook bewust van zijn dat lichaamsbeweging depressie aanmerkelijk kan doen verminderen. Vitamine D en de blootstelling aan zonlicht hebben ook grote invloed op de stemming. Het is al lang bekend, dat door opname van zonlicht depressie bij veel mensen kan verminderen. Het is nu gebleken, dat dit in belangrijke mate het gevolg is van vitamine D. Niettemin wordt een deel van pessimisme niet veroorzaakt door depressie, maar door een benadering van leven, die is gebaseerd op verminderde verwachtingen. En het is moeilijk om je niet neer te leggen bij ontgoochelingen en je niet naar beneden te laten trekken, wanneer je anderen ziet die het voorspoedig gaat. Het leven zou vol kunnen zijn van ontgoochelingen voor ieder van ons, maar door ons hierop te concentreren, creëer je een zich zelf vervullende voorspelling, waarin je enige troost is dat wat je gebeurt, juist in het midden van een catastrofe plaats vindt? Herinner u, de pessimist laat zijn slechtste angsten bevestigen, terwijl onverwachte goede dingen dikwijls bij optimisten gebeuren!

---

8) halsslagaderlijke arteriosclerose: aderverkalking van de halsslagaderen, een ontregeling die leidt tot vermindering van de bloedstroom, veroorzaakt door vernauwing van de bloedvaten, veroorzaakt door de opeenhoping van plak als gevolg van cholesterol en vetten

9) Cortisol is een hormoon van de buitenste laag van de bijnier. De twee bijnieren bevinden zich boven de nieren. Zij produceren een verscheidenheid van verschillende hormonen met inbegrip van cortisol. Cortisol (hydrocortisol), heeft grote invloed op allerlei stofwisselingsprocessen o.a. op de glucosehuishouding; alle effecten staan in verband met stresssituaties van het lichaam.

10) fibrinogeen (stollingsfactor I), een plasma-eiwit, dat door trombine in fibrine (een vezelstof) kan worden omgezet; het gaat hier om het essentiële proces van de bloedstolling.

11) Giardiasis is een darminfectie, die wordt veroorzaakt door de parasiet *Giardia lamblia*. Deze infectie kan zowel acuut als chronisch zijn.

Opgemerkt moet worden, dat de arts van de patiënt vaak deels de oorzaak is van het pessimisme van de patiënt. Daarom is het belangrijk dat artsen, die met kankerpatiënten omgaan, zo nauwkeurig mogelijk zijn in het geven van schattingen aan een patiënt over de tijd dat hij kankervrij is, evenals de totale overlevingstijd. Ongelukkigerwijze wordt aan veel patiënten met hormonale therapie voorspellende informatie gegeven die heel onnauwkeurig en ongepast pessimistisch is.

Het is spijtig, dat in sommige kringen, zoals bij Rodney Dangerfield<sup>12</sup>, hormonale therapie geen respect heeft. Nochtans, de klinische onderzoeken tonen aan, dat hormonale therapie een bijzonder doeltreffende behandeling voor prostaatcancer in verschillende stadia van de ziekte kan zijn. Er zijn echter meer misvattingen over hormonale therapie dan over enig andere behandeling op het gebied van de prostaat. Voor het grootste deel schilderen deze misvattingen een pessimistisch beeld van de doeltreffendheid van

Laten we eens van gedachten wisselen over de gebruikelijke problemen die ik tegen kom.

## Twee gangbare mythen over hormonale therapie

### 1. De respons duurt slechts 18 maanden

Dit is een van de meer hardnekkige mythen op dit gebied en ik kan niet begrijpen hoe deze zo wijd is verspreid onder patiënten en artsen. Voor zover ik weet dateert dit idee uit een artikel, dat in 1989 is gepubliceerd door David Crawford. Crawford begeleidde een groot, aselect uitgevoerd onderzoek, waarbij Lupron (Lucrit) alleen werd vergeleken met Lupron + Flutamide (Eulexin).

De patiënten van deze test hadden als diagnose prostaatcancer, voorafgaand aan de komst van een PSA bevolkingsonderzoek en hadden daarom een meer gevorderde prostaatcancer dan tegenwoordig in het algemeen het geval is. Dr. Crawford en zijn collega's classificeerden patiënten volgens het stadium van geavanceerdheid van de ziekte, gematigd of minimale ziekte, volgens de standaarden van die tijd.

Degenen met gevorderde ziekte hadden wijdverbreide botmetastasen en belangrijke klachten. Deze patiënten worden gemiddeld resistent voor hormonale therapie na iets meer dan acht maanden. Degenen, waarvan de ziekte gematigd was, hadden uitzaaiingen in het skelet, maar hadden verder geen symptomen. Deze patiënten werden resistent voor hormonale therapie na een gemiddelde van 18 maanden.

hormonale therapie en leiden dikwijls tot een ongegrond gevoel van uitzichtloosheid bij veel patiënten. Deze misvattingen leiden er vaak toe, dat patiënten doeltreffende methoden om hun ziekten te beheersen, vermijden. Maar waarom zijn er zo veel misverstanden over hormonale therapie? Ik meen, dat de kern van het probleem is gelegen in het feit, dat de ontwikkelingen op het gebied van onderzoek betreffende prostaatcancer zo overweldigd zijn geweest, dat het onmogelijk voor artsen was om bij te blijven op hetzelfde niveau van alles wat over deze ziekte is gepubliceerd. Artsen zijn geneigd om alleen die publicaties over prostaatcancer te lezen, die direct gerelateerd zijn aan hun eigen specialisatie. Met andere woorden chirurgie lezen over de vooruitgang op het gebied van chirurgie, radiologen over bestraling en medische oncologen over chemotherapie. Helaas, terwijl elk van deze specialisten aan patiënten hormonale therapie geeft, maakt geen van hen dit tot een centraal punt van zijn beroepsuitoefening.

Naar mijn oordeel is de algemene aanname, dat hormonale therapie 18 maanden duurt, afkomstig van de resultaten, die werden bevonden bij patiënten, met wat toen werd beschouwd als gematigde ziekte - of wijdverspreide botmetastasen zonder symptomen.

Echter er zijn veel redenen waarom het misplaatst is deze statistiek in het algemeen te citeren. Ten eerste, zelfs in 1989, was 18 maanden gewoon het gemiddelde. In Crawford's onderzoek bleek de helft van de patiënten te continueren met respons (*gunstig effect van hormonale therapie*) na 18 maanden, terwijl een belangrijk deel ook na 5 jaar positief reageerde op de hormonale therapie. Het is naar mijn oordeel belangrijk voor patiënten met wijdverspreide botmetastasen te weten dat er kans is dat hun kanker kan voortgaan met respons (*positief effect*) op hormoontherapie, zelfs na de vaak genoemde 18 maanden. Er is geen reden aan te nemen dat de ziekte beantwoordt aan het gemiddelde resultaat! Het tweede probleem met het 18-maanden cijfer is, dat dit ook wordt vermeld voor mannen die geen wijd verspreide botmetastasen hebben.

---

<sup>12</sup> Rodney Dangerfield (1921-2004), oorspronkelijk Jacob Cohen, was een komiek, die veel grappen met een negatieve tendens maakte over de rug van bepaalde groeperingen of gewoonten

Sommige artsen halen dit cijfer zelfs aan voor mannen, die alleen lymfekliermetastasen hebben of zelfs slechts een stijgende PSA na radicale prostatectomie of radiotherapie. Natuurlijk heeft vrijwel geen van deze patiënten uitgebreide prostaatkanker, zoals degenen in de studie van Crawford en is het aannemelijk dat zij gedurende veel toekomstige jaren positief op hormonale therapie zullen blijven reageren.

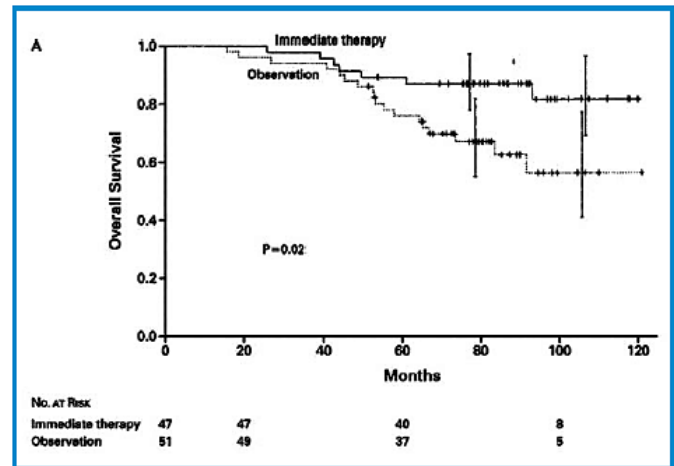
### Waarom doen patiënten met lymfekliermetastasen het zo veel beter als hun prostaatklier is verwijderd?

Het beste onderzoek, dat licht brengt in deze kwestie, is er een van het MD Anderson Cancer Hospital, gepubliceerd in 1994 door Zagars, et al. In dit onderzoek werden patiënten met uitzaaiingen naar de lymfeklieren behandeld met hormonale therapie en gevolgd tot zij recidiveerden. (Merk op dat bij deze mannen hun prostaatklier niet was verwijderd). Als een patiënt recidiveerde, legden de onderzoekers vast, waar hormoonresistentie in de ziekte opdook. In meer dan de helft van de gevallen kwam hormoonresistentie het eerst voor in de prostaatklier. Dit is naar mijn oordeel van betekenis. Hormoonresistentie is het resultaat van een mutatie, een verandering in het genetisch materiaal in de cel, dat de prostaatkercel toestaat te groeien bij zeer lage testosteronniveaus. In het algemeen zijn mutaties aselechte gebeurtenissen die plaatsvinden in elke 1 op de 10 miljoen cellen.

Dus, als al het andere gelijk is, zou mogen worden verwacht, dat hormoonresistentie opduikt op die plaatsen, waar sprake is van een groot aantal kankercellen. (Ten tijde van de diagnose hebben patiënten met lymfekliermetastasen toch gewoonlijk de grootste bulk van kanker in hun prostaatklier). Als de prostaatklier een belangrijke bron is van hormoonresistente prostaatkanker, dan zou verwijdering van de prostaatklier de resultaten van hormonale therapie doen verbeteren. En inderdaad, bij de Mayo Kliniek houdt de praktijkuitoefening van Horst Zincke in de prostaatklieren te verwijderen bij die patiënten, die lymfekliermetastasen hebben. Zijn resultaten representeren een enorme verbetering in de tijdsduur van respons op hormonale therapie. Een aselekt gecontroleerde klinische test, gepubliceerd in 1999 door Edward Messing, bevestigde de resultaten van de Mayo Kliniek.

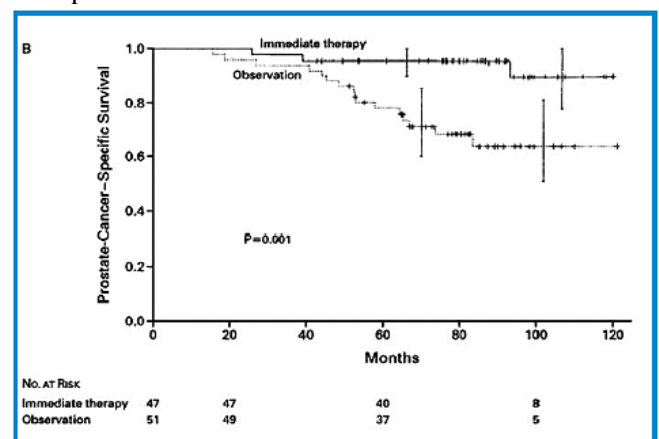
Deze resultaten worden weergegeven in de figuren 1–3. Als u naar deze grafieken kijkt, ziet u weerspiegeld, hoe verkeerd het is patiënten te vertellen, dat hormonale therapie na 18 maanden niet meer werkt.

**Grafiek 1:** totale overleving van alle deelnemers aan het onderzoek.



Grafiek 1 toont de totale overleving (*overall survival*; dit, en de andere cursieve teksten tussen haakjes verwijzen naar de teksten in de grafieken) van mannen in de klinische test van Messing. Degenen, die geplaatst zijn op hormonale therapie, onmiddellijk na operatie (*immediate therapy*), deden het beter, dan de patiënten die geen hormonale therapie kregen totdat zij recidiveerden (*observation*). Natuurlijk hebben deze grafieken betrekking op een periode van slechts 10 jaar ofwel 120 maanden en, zoals wij reeds aangaven, is het daarom nog te vroeg om het volledige voordeel van hormonale therapie te zien. Aanvullend, mannen met prostaatkanker tenderen ouder te worden en kunnen daarom even goed sterven aan een hartziekte, beroerte, nierziekte of andere soorten kanker in plaats van aan prostaatkanker.

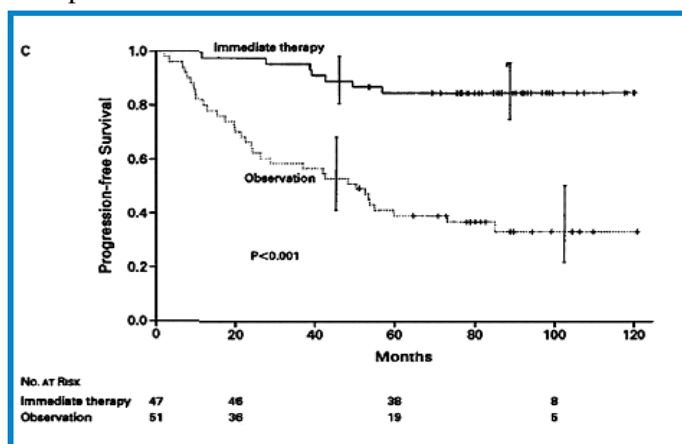
**Grafiek 2:** Specifieke overlevingsratio bij prostaatkanker.



Grafiek 2 geeft de specifieke overleving bij prostaatkanker weer. Herinnert u, dat alle mannen van deze test lymfekliermetastasen hadden. Wederom, degenen die verder gingen met hormonale therapie, onmiddellijk na chirurgie, deden het heel goed met een overleving omstreeks 90% gedurende de looptijd van 10 jaar. Echter deden degenen, die na de operatie geen onmiddellijke hormonale therapie kregen, het eveneens goed. Opnieuw is het punt, dat 10 jaar (*de periode van beschikbare gegevens van het onderzoek*) nog steeds

vroeg is om de volledige impact van hormonale therapie op ziekte met lymfkliermetastasen te zien.

**Grafiek 3:** deel van de deelnemende patiënten, bij wie zich nog geen progressieve prostaatkanker heeft ontwikkeld.



Grafiek 3 toont het deel van de patiënten, waarbij zich nog geen progressieve prostaatkanker heeft ontwikkeld. Zoals weergegeven, bij het punt van zeven jaar was bijna 80% van de mannen met operatie, die meteen daarna hormonale therapie hadden gevolgd, nog steeds vrij van recidivering van de ziekte en, werd geen terugval na het vijfde jaar gezien. Daartegenover deden degenen die alleen operatie hadden het minder goed.

Deze resultaten benadrukken enige punten. In de eerste plaats, denk de volgende keer als iemand u vertelt dat hormoonweerstand zich binnen 18 maanden ontwikkelt, aan deze grafiek. Ten tweede wordt benadrukt dat hormonale therapie heel doeltreffend is als hiermee wordt begonnen, wanneer de hoeveelheid kanker nog gering is. Om dit in een perspectief te plaatsen, Dr. Walsh van John Hopkins heeft onlangs zijn algehele resultaten met radicale prostatectomie gepubliceerd. Van Dr. Walsh is zeer wel bekend, dat hij voorzichtig is wie hij opereert en dat hij zijn patiënten kiest, die waarschijnlijk baat hebben

bij operatie. In zijn series remitteerde minder dan 80% van deze patiënten in 10 jaar – dat is niet veel beter dan deze groep van mannen met lymfkliermetastasen, die behandeld zijn met chirurgie en onmiddellijk daarna hormonale therapie. Sinds 1989 heeft het PSA bevolkingsonderzoek (in de VS) een omwenteling te weeg gebracht in de diagnose en behandeling van prostaatkanker: diagnose vindt steeds eerder plaats. In de meeste bevolkingsonderzoeken van PSA wordt wijdverspreide carcinoommetastase in het eerste en soms in het tweede jaar na de begindiagnose geïdentificeerd, maar daarna blijkt een overweldigende meerderheid van patiënten kanker te hebben, die beperkt blijkt te zijn tot de prostaatklier. Eigenlijk bestaat de slechtste situatie, die waarschijnlijk met enige frequentie voor komt, uit patiënten met een ziekte, die zich heeft uitgestrekt tot het prostaatkapsel, de zaadblaasjes of de lymfeklieren in het bekken. Zelfs deze patiënten kunnen succesvol worden behandeld met hormonale therapie, gecombineerd met agressieve uitwendige bestralingstherapie + radio actieve zaadimplantatie, genoemd brachytherapie. Meestal wordt hormonale therapie gezien bij een stijgende PSA na operatie of bestraling en metastasen die te klein zijn om vast te stellen met een CT of MRI scan.

We hebben geen publicaties, waarin nauwkeurig is gerapporteerd, welke de responsduur is van deze patiënten, maar ik vermoed dat zij het even goed of beter doen dan die met gedocumenteerde lymfekliermetastasen na operatieve verwijdering van de prostaatklier. Feitelijk is een reeks gepresenteerd in een samenvatting, maar niet gepubliceerd. Drs. Scardino en Scher gaven een terugblik van hun ervaringen in Memorial Sloan Kettering in New York City en bevonden dat de helft van hun patiënten nog steeds respons had na 10 jaar. Op basis van mijn klinische ervaring lijkt dit resultaat bij benadering correct te zijn.

Tabel 1. Gemiddelde tijd tot falen van hormoontherapie (responsduur) (tijdstip wanneer de helft van de patiënten toename van de ziekte heeft ontwikkeld)	
<i>stadia</i>	<i>tijdsduur nog in remissie</i> <sup>13</sup>
wijdverbreide metastasen en symptomen	8-9 maanden
wijdverbreide metastasen, geen symptomen	18 maanden
botmetastasen, bekken, lage rugwervels	4-5 jaar
lymfekliermetastasen, prostaat niet verwijderd	7-8 jaar
lymfekliermetastasen, prostaat verwijderd	50-95% @ 10 jaar (afhankelijk van het aantal betrokken lymfeklieren)

13) remissie: tijdelijke vermindering ziekteverschijnselen

Tabel 1 vertegenwoordigt mijn beste schatting van de gemiddelde tijd tot hormoon-refractaire kanker optreedt in verschillende stadia van spreiding. Opnieuw, zoals u kunt zien, is het cijfer van 18 maanden alleen van toepassing op een betrekkelijk kleine groep van mannen, niet de overgrote meerderheid van de huidige patiënten.

Mijn conclusie is, dat hormonale therapie veel langer duurzaam is dan in het algemeen wordt gedacht. In feite zullen bijna alle mannen, die recidiveren na radicale prostatectomie of bestraling, respons op hormonale therapie voortzetten na vijf jaar en ongeveer de helft daarvan na tien jaar. De enige belangrijke uitzondering zijn die mannen, die snel groeiende kankers hebben.

## ***2. Hormonale therapie doodt geen prostaatkankercellen.***

Gedurende de laatste jaren hoor ik van een groeiend aantal patiënten dat hen is verteld, dat hormonale therapie geen kankercellen doodt, maar alleen de groei van de kanker stopt, dat PSA verlagingen kunstmatig zijn en dat het dwaasheid is te denken dat kankercellen feitelijk worden gedood.

Ik vind deze mythe zeer vreemd. Bij herhaling is uit klinische testen van hormonale therapie inkrimping van meetbare metastasen van prostaatkanker gerapporteerd. Naar gelang van de omvang van het klinisch onderzoek bleek, dat tot 30% van de patiënten volledig herstel optrad, wat betekent dat alle constateerbare prostaatkanker was verdwenen!

Hoe kunt u een volledige remissie bereiken zonder prostaatkanker cellen te hebben gedood?

Aan de andere kant is het zeker waar, dat sommige patiënten geen respons hebben op hormonale therapie; bij die patiënten heeft hormonale therapie geen significant aantal prostaatkankercellen gedood.

**Het is ook waar, dat de PSA test bedrieglijk kan zijn gedurende hormonale therapie. Met de val in testosteron, die op toediening van Lupron, Zoladex, Eligard of Trelstar volgt, dalen PSA waarden vaak tot onder 0,05 ng/ml bij de derde maand. Als je zorgvuldig kijkt naar de uitgebreidheid van de kanker op dat moment, zie je weinig of geen verandering in de omvang van de kanker in de prostaatklier, lymfeklieren of andere plaatsen. In plaats daarvan is de grootte van de kanker op deze plaatsen langzamerhand afgezwakt over een**

**periode van veel maanden, vaak durend 9-12 maanden om maximale inkrimping te bereiken. Het is echter waar, dat een snelle en dramatische val van het PSA een goed teken is en indiceert, dat de patiënt een goede kandidaat is voor een volgende forse inkrimping van de kanker.**

Wie hebben waarschijnlijk geen duurzame respons bij hormonale therapie? Onderzoekers bevinden zich midden in het proces van identificatie van specifieke genen, die succes of mislukking van behandeling voor prostaatkanker bepalen. Binnen enige jaren zullen wij in staat zijn sets van genen te specificeren, die bepalend zijn voor het succes of mislukking van hormonale therapie. Momenteel leven wij in een primitievere wereld, waarin wij voorspellen hoe de kanker onder de microscoop zal blijken te zijn en hoe die zich houdt en zal gedragen bij de patiënt. Twee factoren lijken goed te kunnen worden aangetoond als aandrijvende krachten voor een snellere ontwikkeling van hormoonresistentie. In de eerste plaats bij kankers met een Gleason van 8 of meer ontstaat eerder hormoonresistentie. Ten tweede snel groeiende kankers, voornamelijk bij een PSA verdubbelingstijd, die minder dan drie maanden, tendent hormoonresistentie zich in een veel kortere tijd te ontwikkelen. Thans wordt vroege introductie van chemotherapie bestudeerd als een mogelijk alternatieve optie voor deze patiënten en de eerste resultaten lijken veel belovend.

## **Conclusies**

Met elke levensbedreigende ziekte is het gemakkelijk te wanhopen, maar u moet niet bij de pakken neerzitten. Op 55 jarige leeftijd kreeg ik mijn diagnose met het vooruitzicht nog maar vijf of tien jaar te kunnen leven, wat mij niet aansprak, zoals u zich misschien kunt voorstellen. In plaats daarvan onderging ik een behandeling, gebaseerd op het trotseren van de toen gangbare verwachtingen van de prostaatkankerindustrie. En thans met een onmeetbare PSA na meer dan acht jaren, geloof ik dat dit behandelingsregiem inderdaad succesvol was. Ik hoop vurig dat dit artikel en mijn boek redenen tot optimisme zullen zijn voor alle mannen, die pessimistischer zijn dan ik na mijn diagnose was. Met enig geluk zult u zichzelf beter en gelukkiger voelen.

## **Bibliografie**

1. Amling, C.L., et al., Influence of prostate-specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice [see comments]. *Mayo Clin Proc*, 1998. 73(5): p. 401-6.
2. Bianco, FJ, et al., Prognosis after androgen deprivation therapy in men with a rising PSA after prostatectomy. *J. Clin. Onc ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2005 23(16S): 4552.

3. Cheng, L., et al., Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(12): p. 1491-500.
4. Crawford, E.D., et al., A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, 1989. 321(7): p. 419-24.
5. Giltay, E.J., et al., Dispositional optimism and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort of elderly Dutch men and women. *Arch Gen Psychiatry*, 2004. 61(11): p.1126-35.
6. Han, M., et al, Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*, 2001. 28(3): p. 555-65.
7. Malinchoc, M., K.P. Offord, and R.C. Colligan, Pessimism in the profile: estimating explanatory style from the MMPI. *J Clin Psychol*, 1998. 54(2): p. 169-73.
8. Maroni, P. and E.D. Crawford, Do tumor characteristics and prognostic factors differ between subsequent rounds of PSA screening for prostate cancer? *Nat Clin Pract Urol*, 2007.
9. Maruta, T., et al., Optimists vs. pessimists: survival rate among medical patients over a 30-year period. *Mayo Clin Proc*, 2000. 75(2): p. 140-3.
10. Maruta, T., et al., Optimism-pessimism assessed in the 1960s and self-reported health status 30 years later. *Mayo Clin Proc*, 2002. 77(8): p. 748-53.
11. Matthews, K.A., et al., Optimistic attitudes protect against progression of carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. *Psychosom Med*, 2004. 66(5): p. 640-4.
12. Messing, E.M., et al., Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*, 1999. 341(24): p. 1781-8.
13. Sandhu, D.P., et al., Increased survival of patients with massive lymphadenopathy and prostate cancer: evidence of heterogeneous tumour behaviour. *Br J Urol*, 1990. 66(4): p. 415-9.
14. Seay, T.M., M.C. Blute, and H. Zincke, Radical prostatectomy and early adjuvant hormonal therapy for pTxN+ adenocarcinoma of the prostate [editorial]. *Urology*, 1997. 50(6): p. 833-7.
15. Seay, T.M., M.L. Blute, and H. Zincke, Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation [see comments]. *J Urol*, 1998. 159(2): p. 357-64.
16. Sengupta, S., et al., Increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy and adjuvant hormonal therapy: doubling time predicts survival. *J Urol*, 2006. 175(5): p. 1684-90; discussion 1690.
17. Steptoe, A., et al., Dispositional optimism and health behaviour in community-dwelling older people: associations with healthy ageing. *Br J Health Psychol*, 2006. 11(Pt 1): p. 71-84.
18. Zagars, G.K., et al., Early androgen ablation for stage D1 (N1 to N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome. *J Urol*, 1994. 151(5): p. 1330-3.