

Vertaling door Jaap Bos van een publicatie van
Dr. Charles E. Myers, Medisch oncoloog,
in zijn periodieke nieuwsbrief "Prostate Forum", Volume 9, Nr. 5, december 2005, getiteld

Hormonal Therapy I

Ten geleide

In het artikel op onze website, www.prostaatkanker.org, leeszaal, getiteld "Hormonale Therapie", heeft Henk Scholten in een algemene beschrijving de diverse aspecten van deze therapie uitstekend belicht.

Recentelijk ontving ik van Kees de Jong het boven aangegeven artikel van Dr. Charles Myers, ervaren medisch oncoloog en gespecialiseerd op het gebied van prostaatkanker, met dezelfde titel, met de suggestie dit voor onze forumleden te vertalen.

In dit artikel gaat Dr. Myers in op een aantal aspecten van prostaatkanker respectievelijk hormonale therapie, zoals

- hoe effectief is hormonale therapie;*
- wat is nu eigenlijk hormoonresistentie en wanneer treedt dat op;*
- wat voor mythen zijn – bij artsen en patiënten – in omloop over hormonale therapie en*
- wat vindt Dr. Myers de beste aanpak voor deze therapie.*

Daar ook mijn inschatting was, dat veel van de forumleden van Epcel-Ne deze aspecten zullen aanspreken, heb ik graag aan het verzoek van Kees voldaan. Tevens ben ik zo vrij geweest – ter onderscheid van het artikel van Henk - de titel van de publicatie aan te vullen met "effectiviteit, mythen en aanpak". De publicatie vormt een afgerond geheel; in een volgende uitgave van Prostate Forum zal Dr. Myers een artikel opnemen getiteld 2nd line Hormonal Therapy, met als onderwerpen Ketoconazole (Nizoral), Estrogen (Oestrogeen), Sandostatin (octreotide), Leukine, en Combination Therapy. Wellicht is deze publicatie eveneens de moeite van vertalen waard.

Mijnerzijds zijn toelichtingen en opmerkingen weergegeven, veelal d.m.v. voetnoten en ter onderscheiding van de tekst van de auteur, cursief.

*Jaap Bos
Januari 2006*

Hormonale Therapie: Effectiviteit, Mythen en Aanpak

*Dr. Charles E. Myers, oncoloog, gespecialiseerd in prostaatkanker,
oprichter van “het Amerikaanse instituut voor ziekte van de prostaat”*

Kernpunten

Klinische testen tonen aan, dat hormonale therapie een uitermate effectieve behandeling tegen prostaatkanker kan zijn bij verscheidene stadia van de ziekte.

Hormoonresistentie is het resultaat van een mutatie, een verandering in het genetisch materiaal in de cel, hetgeen het de prostaatkankercel mogelijk maakt te groeien bij zeer lage testosteronniveaus.

Drs. Scardino en Scher van het Memorial Sloan Kettering in New York City stelden vast, dat de helft van hun patiënten nog goed reageerden op hormonale therapie na een periode van 10 jaar.

Bij herhaling is van klinische onderzoeken van hormonale therapie gerapporteerd, dat deze leidt tot inkrimping van meetbare metastasen van prostaatkanker.

Ik acht het zeer raadselachtig, dat de meeste urologen testosteron van hun patiënten niet meten en dat vrijwel allen nalaten dihydrotestosteron¹⁾ te meten.

De “Dangerfield” van prostaatkanker behandeling

Het is een ongelukkig feit, dat in sommige kringen, net zoals Rodney Dangerfield^{x)}, hormonale therapie geen waardering heeft. Klinische testen tonen echter aan, dat hormonale therapie een uitzonderlijk effectieve behandeling kan zijn van prostaatkanker in verscheidene stadia van de ziekte. Toch zijn er meer misvattingen over hormonale therapie, dan op enig ander gebied van behandeling van prostaatkanker.

Voor het grootste deel schilderen deze misvattingen een pessimistisch plaatje van de doeltreffendheid van hormonale therapie en leiden vaak tot een ongefundeerd gevoel van wanhoop bij veel patiënten, waardoor patiënten het gebruik van effectieve methoden ter bedwinging van hun ziekte zouden kunnen vermijden.

Maar *waarom* zijn er zoveel misverstanden over hormonale therapie? Ik meen, dat de kernoorzaak van dit probleem ligt in het tempo van research op het gebied van prostaatkanker; dit is zo overweldigend, dat het voor welke arts dan ook onmogelijk is, alles wat hierover wordt gepubliceerd, bij te houden.

¹⁾ De stof dihydrotestosteron (DHT), die door het enzym 5-alfa reductase uit het mannelijk geslachtshormoon testosteron wordt gevormd, heeft een nog grotere affiniteit voor de androgeenreceptor en daardoor nog krachtiger effect dan testosteron. DHT is nauw betrokken bij goedaardige vergroting van de prostaat. Zowel Proscar als Avodart behoren tot de geneesmiddelengroep van de 5-alfa reductaseremmers en remmen de vorming van DHT uit testosteron. Hierdoor daalt de hoeveelheid DHT in het bloed.

^{x)} Rodney Dangerfield (1921-2004, oorspronkelijk Jacob Cohen) was een komiek. Typische grappen: --With my wife I don't get no respect. I made a toast on her birthday to 'the best woman a man ever had.' The waiter joined me. --When I was a kid I got no respect. The time I was kidnapped, and the kidnappers sent my parents a note they said, "We want five thousand dollars or you'll see your kid again."--With my dog I don't get no respect. He keeps barking at the front door. He don't want to go out. He wants me to leave.

Artsen zijn geneigd alleen die publicaties op het gebied van prostaatkanker te lezen, die direct gerelateerd zijn aan hun eigen specialisatie. Met andere woorden, chirurgen lezen over 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.

Mythe 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 verbreid 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 alleen werd vergeleken met Lupron + Flutamide (Eulexin).

De patiënten van deze test hadden als diagnose prostaatkanker, voorafgaand aan de komst van een PSA bevolkingsonderzoek en hadden daarom een meer gevorderde prostaatkanker 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 wijdverspreide botmetastasen en hadden belangrijke klachten. Deze patiënten werden gemiddeld resistent voor hormonale therapie na iets meer dan 8 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. Het is echter zeer wel mogelijk dat een patiënt niet voldoet aan de criteria van een gemiddeld resultaat. Hij kan het slechter doen, maar ook veel beter. Dit is een van de redenen waarom een gemiddeld aantal van zo weinig waarde is voor patiënten.

Patiënten met wijdverspreide botmetastasen dienen te weten dat er kans bestaat dat hun kanker continue respons zal hebben, dus positief zal reageren op hormonale therapie; zelfs langer dan het vaak geciteerde cijfer van 18 maanden.

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 voorgaan met respons op hormoontherapie, zelfs na de vaak genoemde 18 maanden. Er is echter geen reden aan te nemen dat de ziekte beantwoordt aan het gemiddelde resultaat.

Sommige artsen citeren zelfs het cijfer van 18 maanden voor mannen die alleen lymfekliermetastasen hebben of zelfs slechts een stijgende PSA na radicale prostatectomie of radiotherapie.

Het tweede probleem met het 18-maanden cijfer is, dat dit ook wordt vermeld voor mannen die geen wijd verspreide botmetastasen hebben. 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 reageren. In tabel 1 (zie pagina 5) is onze beste schatting weergegeven van de *gemiddelde* duur van respons op hormonale therapie bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker bij verscheidene graden van ernst of uitgebreidheid. Zie ook hieronder.

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, die de prostaatkancercel 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 the 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 in tabel 1, representeren een enorme verbetering in de tijdsduur van respons op hormonale therapie. Een aselechte gecontroleerde klinische test, gepubliceerd in 1999 door Edward Messing, bevestigde de resultaten van de Mayo Kliniek.

Sedert 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 de bekken²). Zelfs deze patiënten kunnen succesvol worden behandeld met hormonale therapie, gecombineerd met agressieve uitwendige bestralingstherapie + radio actieve zaadimplantatie, genoemd brachytherapie.

²) *Let wel, Dr. Myers refereert hier aan de situatie in de VS, waar bevolkingsonderzoek (screening) op prostaatkanker vaker plaats vindt dan in Nederland en België, en derhalve eerder diagnose van prostaatkanker het geval is.*

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.

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.

Tabel 1. Gemiddelde tijd tot falen van hormoontherapie (responstijd)
(tijdstip wanneer de helft van de patiënten toename van de ziekte heeft ontwikkeld)

<i>stadia</i>	<i>tijdsduur nog in remissie³</i>
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 <i>(afhankelijk van het aantal betrokken lymfeklieren)</i>

³) *remissie: tijdelijke vermindering ziekteverschijnselen*

Mythe 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 en dat PSA verlagingen kunstmatig zijn. Het is dwaasheid 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, hetgeen betekent dat alle constateerbare prostaatkanker was verdwenen! 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.

De PSA test kan bedrieglijk zijn gedurende hormonale therapie.

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 evenwel 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.

Hoe kankercellen zich aanpassen aan te lage testosteronniveaus.

Het concept achter hormonale therapie is dat prostaatkankercellen voor groei en overleven afhangen van het mannelijke sexhormoon testosteron.

Feitelijk reageren prostaatkankercellen op zowel testosteron als dihydrotestosteron. Deze hormonen worden androgenen genoemd. Testosteron en dihydrotestosteron doorkruisen vrij het membraan van de cel en komen binnen in de vloeistof, genoemd het cytosol⁴). In deze vloeistof bevindt zich een kleine eiwit, genoemd de androgeenreceptor, die zich wil binden aan elk van de twee androgenen. De receptor en de androgenen, waaraan het is gebonden, bewegen zich dan in de kern van de cel, waar zij zich binden aan de genen, die de groei en overleving van de prostaatcellen beheersen. Als de receptor- en androgeencombinatie niet beschikbaar is om zich aan deze genen te binden, stoppen de prostaatcellen eerst met groeien en sterven dan langzamerhand af.

Wat gebeurt er met testosteron en dihydrotestosteron bij mannen die hormonale therapie krijgen? Voorafgaand aan hormonale therapie liggen de testosteronniveaus gewoonlijk op 400 tot 800 ng/dl (13.9 - 27.8 nmol/l). Binnen 4 tot 8 weken na Lupron (of gelijkwaardige) toediening valt het testosteronniveau naar 10 tot 30 ng/dl (0.35 – 1.0 nmol/l). Soortgelijke veranderingen gebeuren bij chirurgische castratie.

Waar komt dit testosteron vandaan? De bijnierklier wekt chemische precursors (voorlopers) op van testosteron, zoals androstenedion en laat deze vrij in het bloed. Veel weefsels in het lichaam, inclusief prostaatkankercellen, hebben de capaciteit deze precursors te veranderen in testosteron. Dus de standaard werkwijze van hormonale therapie is het *reduceren* maar niet *eliminieren* van testosteron.

⁴) Het cytosol is de “soep” (vloeistof), waarin alle celorganen (organellen) drijven en waarin de meeste metabolische processen plaatsvinden. Het cytosol bestaat hoofdzakelijk uit water, met daarin eiwitten, die de processen in de cel sturen, zoals de glycolyse, transcriptie, signaaltransductie en het aanmaken van intracellulaire receptoren.

Prostaatkankercellen reageren zowel op testosteron als op dihydrotestosteron.

Wat is er over dihydrotestosteron? Ik kan geen publicaties vinden betreffende het meten van dihydrotestosteron na medische of chirurgische castratie. Echter in onze kliniek zijn wij van oordeel dat, terwijl sommige een daling in dihydrotestosteron van meer dan 80% ondervinden, veel in het geheel geen daling ervaren.

Prostaatkanker wordt niet onafhankelijk van testosteron, maar wordt echter zo efficiënt in het gebruik van testosteron, dat de kleine hoeveelheid, die overblijft na medische of chirurgische castratie, voldoende is om groei te ondersteunen.

De prostaatkanker beschouwend, moet men vaststellen, dat deze groeit, ondanks enorme onderdrukking van testosteron. Daarbij kan nog een androgeen receptor worden aangetroffen, die volledig functioneert. Als deze kankercellen bij de patiënt zouden worden verwijderd en getest in het laboratorium, kan men vrijwel altijd vaststellen, dat nog testosteron nodig is voor groei. Echter het heeft slechts 1/10e tot 1/1000e van het normale testosteronniveau nodig voor volledige ondersteuning van de groei van kanker!

Prostaatkanker wordt derhalve niet onafhankelijk van testosteron, maar zo efficiënt in het gebruik van testosteron, dat de geringe overblijvende hoeveelheid na medicatie of chirurgische castratie voldoende is om groei te bevorderen.

Hoe wordt dit volbracht? Een van de meer algemene mechanismen, die betrokken is bij de kankercel, maakt aanzienlijk meer androgeen receptor. Dit is als het ware het gebruik van een groot zeil bij een lichte wind. Bij toename van de hoeveelheid androgeenreceptor, maakt de kankercel het waarschijnlijker in staat te zijn voldoende testosteron te binden om groei te bevorderen. De andere algemene verandering is dat fosfaat wordt toegevoegd aan de androgeen receptor. Deze chemische verandering maakt de receptor aanmerkelijk efficiënter, waardoor minder receptoren en testosteron nodig zijn voor volledige bevordering van de groei van de kankercel.

Behandeling van prostaatkanker nadat Lupron faalt.

Veelvuldig komen mannen naar mijn kliniek, nadat behandeling met Lupron of gelijksoortige medicijnen, zoals Eligard, Zoladec en Trelstar, falen. Deze medicijnen zijn niet perfect en onderdrukken testosteron niet bij elke man. De eerste stap bij het in behandeling nemen van mannen, waarbij behandeling met Lupron faalt, is het meten in het bloed van hun testosteron- en dihydrotestosteronniveau.

Men zal verbaasd zijn, hoe vaak wij vaststellen, dat er voldoende testosteron of dihydrotestosteron is, om volledig te kunnen verklaren, waarom de behandeling heeft gefaald. Ik vind het zeer raadselachtig, dat de meeste urologen het testosteron bij hun patiënten niet bepalen en dat vrijwel geen van hen het dihydrotestosteron meet. Als het doel van behandeling is androgeen niveaus te verlagen, lijkt het evident, deze periodiek te meten, teneinde er zeker van te zijn, dat de medicijnen werken. Als men op dieet gaat, wordt toch ook periodiek het gewicht gemeten. Als men het gaspedaal van de auto indrukt, kijkt men toch ook naar de snelheidsmeter. Dus als men tracht kanker te behandelen door testosteron te onderdrukken, checkt men door te bezien dat de medicatie doet wat zij behoort te doen. Dit is toch geen raketwetenschap. Als Lupron het karwei niet vervult, kan vaak door overschakeling naar een van de concurrerende producten het werk toch worden gedaan. Operatieve castratie is een andere optie. De laatste optie is te voorkomen dat overblijvende testosteron zich bindt aan de androgeen receptor.

Eerder bespraken wij hoe prostaatkanker, die groeit na Lupron, nog afhankelijk is van testosteron en schetsten de verscheidene mechanismen, die kankercellen gebruiken om te groeien, ondanks verlaging van testosteronniveaus. Het komt er op neer dat in bijna elk artikel, dat over dit onderwerp wordt gepubliceerd, onderzoekers Casodex toevoegen en vervolgens lage niveaus van testosteron aantonen ter preventie van kankergroei. De gebruikte concentraties van Casodex zijn gelijk aan die, welke worden verkregen bij patiënten, die deze oraal ontvingen, namelijk 150-250 mg Casodex per dag.

Ik kan slechts één klinisch onderzoek vinden dat dit heeft getest. Brown R.S., et al deden biopsies van de gemetastaseerde kankermassa, die voortging met groeien, niettegenstaande medische of chirurgische castratie en testte het gehalte van de androgeenreceptor. Bij die patiënten, waar de kanker blijkt een abnormaal grote hoeveelheid androgeenreceptor te hebben gemaakt, veroorzaakte Casodex een respons bij 80% van de patiënten.

Sedert ik mijn kliniek opende in 2002 – het Amerikaanse instituut voor ziekte van de prostaat - heb ik er een gewoonte van gemaakt dihydrotestosteronniveaus te meten bij elke patiënt, die we zien. Medische castratie kan effectief zijn bij het terugbrengen van testosteron van het normale niveau van 300-800ng/dl tot onder 30 ng/dl, terwijl de niveaus van dihydrotestosteron vaak binnen de normale waarden (30-80 ng/dl) blijven.

Dihydrotestosteron is tien keer sterker dan testosteron bij het stimuleren van groei van de prostaat, dus een dihydrotestosteron van 30 ng/dl is potentieel even sterk als een testosteron van 300. Dihydrotestosteron vorming kan worden geblokkeerd bij de meeste patiënten met zowel Proscar als Avodart; met Avodart is de effectiviteit meer consistent. Ik heb bevonden dat dit kan helpen bij het realiseren van remissie (vermindering) bij patiënten waar Lupron heeft gefaald. Gelukkig hebben Proscar

en Avodart geen additionele bijwerkingen bij mannen op hormonale therapie. Maar nogmaals we moeten dihydrotestosteron niveaus meten om te zien of Proscar respectievelijk Avodart in feite dihydrotestosteron onderdrukken.

Intermitterende hormonale therapie

Al het voorgaande speelt een rol bij mijn huidige aanpak van hormonale therapie, die is gebaseerd op intense intermitterende hormoontherapie: IHT⁵). Mijn aanpak integreert alles wat ik heb geleerd over hoe hormoonresistentie zich ontwikkelt en tracht bijwerkingen van de behandeling te minimaliseren. Er schijnt geen controverse te bestaan over het feit dat IHT resulteert in een hogere levenskwaliteit bij mannen met prostaatkanker vergeleken met continue behandeling; wel ben ik bezorgd over de bijwerkingen van continue hormonale therapie op andere ziekten, die gebruikelijk voorkomen bij mannen van deze leeftijdscategorie. Androgeen deprivatie (*ontbering*) veroorzaakt afzwakking van slagaderlijke flexibiliteit en toename van insuline weerstand. De verandering in slagaderlijke flexibiliteit koestert de ontwikkeling en voortgang van verhevigde systolische⁶) hypertensie⁷) en een verwijde polsdruk. De toename van insuline weerstand veroorzaakt gewichtstoename en verhevigde hyperlipemie (*overmaat aan vet in het bloed*). Naar mijn oordeel is het zeer waarschijnlijk dat een lange termijn onderzoek bij mannen met continue hormonale therapie verhoging van de kans op een hartinfarct, beroerte en diabetes mellitus zal aantonen.

Terwijl IHT de kwaliteit van leven verbetert en zeer waarschijnlijk potentiële levensbedreigende complicaties van hormonale therapie beperkt, blijven twijfels over of het even effectief is als continue hormonale therapie bij het bedwingen van prostaatkanker. Bestaande laboratoriummodellen tonen stelselmatig aan, dat IHT de symptomen van hormoonresistentie uitstelt en overleving verbetert.

Momenteel is er slechts één aselekt gecontroleerd onderzoek waarin IHT wordt vergeleken met continue behandeling (de Leval, et al). Bij het drie-jaar cijfer werd slechts 7% van degenen die op IHT waren, hormoonresistent, vergeleken met 38,9% van degenen op continue behandeling (p=0,0052).

5) Intermitterende Hormonale Therapie: nadat het laagste PSA niveau is bereikt en daarop stabiliseert ("nadir") wordt de behandeling gestopt (off periode), maar met een zg onderhoudsmedicatie zoals Proscar of Avodart teneinde de off periode zo lang mogelijk te laten duren. Als de PSA dan weer gaat stijgen, wordt wederom gestart met de hormonale therapie (on periode).

6) systole: (Gr.: Samentrekking) hartcontractie, de periode waarin het hart zich samentrekt, waardoor het bloed uit de kamers in de aorta en de pulmonalis (m.b.t. de long) wordt geperst.

7) verhoogde bloeddruk in de (grote) arteriën.

Mijn eigen conclusie is dat IHT is te prefereren, omdat het zeker minder toxisch is en tenminste zo effectief als continue behandeling.

Dr. Robert Leibowitz bericht uitstekende resultaten met dertien maanden Lupron, Casodex en Proscar, gevolgd door Proscar als onderhoudsmedicijn. In feite is de ratio van de respons die Leibowitz rapporteerde, hoger dan die van elk andere androgeen 'ablatie' (*vernietigen, uitschakelen*) programma, gebruikt voor behandeling van prostaatkanker. Zelf heb ik in de kliniek bemerkt dat mannen op Lupron of Zoladex in combinatie met Casodex en Proscar een veel snellere daling van de PSA ervaren, evenals een hogere frequentie van onmeetbare PSA's, hetgeen er op duidt dat de respons sneller en vollediger is.

Echter, totdat iemand een aselekt gecontroleerd klinisch onderzoek doet, kunnen we er nooit zeker van zijn dat deze agressievere vorm van behandeling gunstige invloed op overleving heeft.

Mannen, die twee jaar een LHRH agonist therapie hebben, lopen een substantieel risico, dat de normale functie van hun testikels zich niet meer herstelt.

Er zijn ook toegevoegde voordelen van verkorting van de duur van hormoontherapie. Mannen die twee jaar op een LHRH agonist 1) zijn, hebben een substantieel risico, dat de normale functie van hun testikels zich niet meer herstelt. In tegenstelling hiermee, voor mannen die slechts twaalf maanden hormoontherapie hebben, is het waarschijnlijker, dat de normale testiculaire functie terugkeert. Dus ironisch, een intensievere hormonale therapie gedurende twaalf maanden resulteert waarschijnlijker tot toekomstig herstel van de normale testiculaire functie, dan een minder intensieve behandeling die twee of meer jaren duurt.

Ook androgeen onttrekking onderwerpt mannen aan significante bijwerkingen. Mannen gaven hypogonadisme (*verlaagde werking van de geslachtsklieren*) weer, tijdens de behandeling van prostaatkanker, gebruikelijke ontwikkeling en insulineresistentie, evenals toename van rigiditeit (stijfheid) van hun bloedvaten. Deze veranderingen leiden tot gewichtstoename, een toename van serumlipides (*vetzuren, neutrale vetten, steroïden, fosfatiden*) en systolische hypertensie (bloeddrukverhoging) Het verlies van androgeen en oestrogeen in de hersenen resulteert in beschadiging van het recent geheugen en cognitieve prestaties evenals depressie en vermoeidheid

Deze bijwerkingen kunnen een serieuze belasting vormen als de behandeling meer dan een jaar vergt. Om deze redenen denk ik dat continue hormoontherapie een onacceptabel risico van hart- en vaatziekten met zich meebrengt, evenals de emotionele en intellectuele “kosten”.

Veel mannen bestempelen hormoonresistentie als het eigenlijk hebben van kanker, die overgevoelig is voor androgeen.

Het is echter zo, dat hun prostaatkanker heeft geleerd zich maximaal uit te breiden op testosteronniveaus van $1/10^e$ tot $1/1000^e$ van wat normaal aanwezig is. Mechanismen kunnen gepaard gaan met een omvattende toegenomen expressie van de androgeenreceptor, evenals een verscheidenheid van mechanismen, die de activiteit van de androgeenreceptor verbetert. Belangwekkend is dat in al die laboratoriumverslagen van dit proces, dat na toediening van Casodex op niveaus van 150-250 mg per dag de tumorgroei effectief wordt onderdrukt. Daarom beveel ik mannen aan te starten met een volledige androgeenblokkade bestaande uit Zoladex of Lupron met 150 mg Casodex per dag. Bij het gebruik van een hoge dosering Casodex behandelen we de meest voorkomende mechanismen van hormoonresistentie bij voorbaat.

We hebben ook vastgesteld, dat veel mannen op LHRH agonist⁸⁾ zoals Lupron of Zoladex vaak mannelijke “patronen” vertonen, zoals kaalheid. Vaak treffen wij belangrijke dihydrotestosteronniveaus aan bij deze mannen. Toevoeging van Proscar of Avodart beperkt veelvuldig dihydrotestosteronniveaus tot onmeetbaar met spoedige vermindering van kaalheid evenals verbetering van de PSA onderdrukking. Wellicht helpen deze constatering te verklaren waarom Dr. Leibowitz zo'n grote respons verwierf met de drievoudige hormoonblokkade. Onthoud ook dat Casodex kan worden gewisseld van een antagonist⁹⁾ van een androgeenreceptor tot een agonist. Dit wordt gesignaleerd door vordering van de prostaatkanker gedurende hormoontherapie met dit middel. Daarom moet iemands PSA zorgvuldig worden gevolgd en als de resultaten indiceren dat sprake is van progressie van de kanker, dient Casodex te worden beëindigd en een tweede lijn hormoontherapie te worden overwogen.

⁸⁾ LHRH-Agonist: *Leutinizing Hormone-Releasing hormone Agonist. Blokkeert de productie van testosteron in testikels, bijv. Lucrin Depot, Suprefact en Zoladex, alle in de vorm van een maandelijks of drie-maandelijks spuit of implantaat; na een korte behandeling met flutamide om het flaire effect te vermijden.*

Agonist: een stimulerende stof die via de erbij behorende receptor, leidt tot een biologisch effect.

⁹⁾ *Een spier die door een contractie een bepaalde beweging kan veroorzaken, die teniet kan worden gedaan door een spier met een tegengesteld bewegingseffect: antagonist.*

Verwijzingen

- Brown, R.S., et al., Amplification of the androgen receptor gene in bone metastases from hormone-refractory prostate cancer. *J Pathol*, 2002. 198(2): p. 237-44.
- Culig, Z., et al., Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *Br J Cancer*, 1999. 81(2): p. 242-51.
- de Leval, J., et al., Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer*, 2002. 1(3): p. 163-71.
- Dockery, F., et al., Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)*, 2003. 104(2): p. 195-201.
- Gregory, C.W., et al., Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hyper-sensitivity to low androgen. *Cancer Res*, 2001. 61(7): p.2892-8.
- Higano, C.S., Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology*, 2003. 61(2 Suppl 1): p. 32-8.
- Holzbeierlein, J.M., E. Castle, and J.B. Thrasher, Complications of androgen deprivation therapy: prevention and treatment. *Oncology (Huntingt)*, 2004. 18(3): p. 303-9; discussion 310, 315, 319-21.
- Leibowitz, R.L. and S.J. Tucker, Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist*, 2001. 6(2): p. 177-82.
- Pether, M., et al., Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol*, 2003. 10(2): p. 1809-14.
- Xu, T., et al., Effect of surgical castration on risk factors for arteriosclerosis of patients with prostate cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2002. 115(9): p. 1336-40.