

Vertaling door Jaap Bos van een artikel van  
Dr. Charles E. Myers, medisch oncoloog, gespecialiseerd in prostaat­kanker  
in zijn periodieke nieuwsbrief “Prostate Forum”, Volume 9, nummer 6, Februari 2006, getiteld

## *Hormonale Therapie II: “Secundaire Hormonale Therapie”*

*(Ter onderscheid van de tekst van de auteur zijn toelichtingen tussen haakjes en cursief weergegeven.  
Op de meeste literatuurverwijzingen kan worden geklikt voor een korte samenvatting.)*

### ***Kernpunten***

- Bij patiënten, waarbij de ‘eerste hormonale therapie niet functioneert, is starten met ketoconazol (*Nizoral*) een standaard aanpak.
- Toediening van estradiol (*oestrogeen*) via de huid is een veilige en effectieve manier van het toedienen aan mannen met prostaat­kanker en kan het leiden tot zeer belangrijke antikanker activiteiten.
- IGF1 (*insulin-like growth factor ofwel ‘insulinegelijkende groeifactor’, een natuurlijke substantie die in het menselijke lichaam wordt geproduceerd en zijn hoogste natuurlijke niveaus tijdens de puberteit bereikt*) speelt een zeer belangrijke rol bij de biologie van prostaat­kanker. In een serie artikelen tonen onderzoekers in de Universiteit van Athene aan, dat medicijnen als Sandostatin, als deze zijn gecombineerd met een steroïde, genaamd dexamethason, de hormoon­gevoeligheid blijken te herstellen bij mannen, die hormoon resistent zijn.
- Eric Small meldde dat Leukine de voortgang van kanker kan vertragen of zelfs kan weerstaan. (*Prof. Eric J. Smal MD heeft tal van publicaties op zijn naam staan en is bij veel onderzoeken betrokken op het gebied van prostaat­kanker; zo ook m.b.t. hormoon­ongevoelige prostaat­kanker*)
- Aangezien ketoconazol, oestrogeen, Leukine en Sandostatine de prostaat­kancercel, ieder op een verschillende wijze aanvallen, is het mogelijk dat deze middelen kunnen worden gebruikt in combinatie met elk ander of zonder andere middelen om prostaat­kanker te behandelen.

### ***Secundaire hormonale therapie***

Dit punt leidt tot voortzetting van onze uiteenzetting over hormonale therapie. Voor een goed begrip hiervan is het nuttig kennis te nemen van het eerste deel van de serie, te weten ‘Hormonale Therapie’, effectiviteit, mythen en aanpak (*zie [www.prostaat­kanker.org](http://www.prostaat­kanker.org), leeszaal*).

Er is feitelijk een categorie medicijnen, “secundaire hormonale therapie” medicijnen, die we traditioneel gebruiken wanneer de behandelingen, die we in de vorige nieuwsbrief bespraken, niet werken. Gedurende de afgelopen vijf jaar is sprake van een bestendige evolutie in het gebruik van deze middelen, waardoor zij aanmerkelijk effectiever zijn geworden. (Het is m.i. interessant te zien hoe kleine veranderingen in behandeling patiënten vaak in belangrijke mate ten goede kunnen komen)

## *Ketoconazol*

Ketoconazol drukt niet alleen op effectieve wijze de androgeen productie van de bijnier de kop in, maar doodt ook direct hormoonongevoelige prostaatkanker. Bij patiënten waarbij primaire hormoontherapie mislukte, is het een standaard aanpak om daarna met ketoconazol te beginnen. Dit medicijn blokkeert niet alleen androgenen van de bijnier effectief, maar is ook actief tegen hormoonongevoelige prostaatkanker. In een goed uitgevoerde klinische test toonde Eric Small aan, dat ketoconazol bij prostaatkanker een responsgraad heeft van 50%, waardoor het in deze setting, toegepast zonder andere middelen, als het meest actief naar voren komt.

Ketoconazol werd traditioneel gebruikt in doseringen van 400 mg per elke acht uur. Echter deze dosering gaat gepaard met belangrijke misselijkheid, braken, malaise en beschadiging van de lever. Dr. Small toonde aan dat bij vermindering van de dosering tot 200 mg elke 8 uur voor behandeling van prostaatkanker, bijwerkingen aanmerkelijk beperkt zijn, zonder dat een compromis wordt gedaan aan de effectiviteit van het medicijn.

Ketoconazol schaadt het maken van steroïden zoals cortison. Bij een dosering van 200 mg elke 8 uur, veroorzaakt Ketoconazol geen problemen als het stressniveau van de patiënt – emotioneel of fysiek – laag is. Echter gelet op de trauma van een belangrijke ziekte en de emotionele, fysieke en financiële stress, die de diagnose van kanker met zich mee kan brengen, is bij veel mannen de ontwikkeling van de bijnier ontoereikend. Daarom geef ik zelf patiënten vervangende hydrocortison in een dosering van 20 mg elke ochtend en 10 mg elke avond.

***Grapefruitsap blokkeert de lever om ketoconazol uit te scheiden.  
Hierdoor kan een belangrijk toxisch risico voor patiënten ontstaan.***

Ketoconazol heeft een korte half-life (*de tijd tussen de maximale plasmawaarde en het moment dat deze is gehalveerd*) en dient elk acht uur volgens de klok te worden toegediend. Bovendien wordt het slechts effectief opgenomen door de maag onder zure voorwaarden. Daarom bevelen we aan het medicijn te nemen met een zure drank, zoals Coke, Pepsi of een vruchtensap. De enige uitzondering hierbij is grapefruitsap, die de mogelijkheid van de lever om ketoconazol uit het lichaam te verwijderen, blokkeert. Hierdoor kan een belangrijk toxisch risico voor patiënten ontstaan.

Het laatste punt, dat het gebruik van ketoconazol complex maakt, is dat het medicijn interfereert met het uitscheiden door het lichaam van de helft van alle medicijnen, met inbegrip van gangbare middelen als Lipitor en Zocor. Al deze factoren behoren in beschouwing te worden genomen alvorens te beginnen met behandeling.

### *Verwijzingen*

1. [Harris, K.A., V. Weinberg, R.A. Bok, M. Kakefuda, and E.J. Small](#), Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. J Urol, 2002. 168(2): p. 542-5.
2. Blum, R.A., et al., Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. Ann Intern Med, 1991. 114(9): p. 755-7.
3. [Lelawongs, P., et al.](#), Effect of food and gastric acidity on absorption of orally administered ketoconazole. Clin Pharm, 1988. 7(3): p. 228-35.
4. [Boxenbaum, H.](#), Cytochrome P450 3A4 in vivo ketoconazole competitive inhibition: determination of Ki and dangers associated with high clearance drugs in general. J Pharm Pharm Sci, 1999. 2(2): p. 47-52.

## Oestrogeen

Een van de eerste behandelingen tegen prostaatkanker was het geven van oestrogeen, het vrouwelijke sexhormoon, aan mannen. Artsen gebruikten het al in de vijftiger jaren. In die tijd werden oestrogene middelen als diethylstilbestrol (DES) oraal toegediend en brachten kennelijk belangrijke respons tot stand.

Onderzoekers meenden dat deze medicijnen respons veroorzaakten, omdat zij het testosteron niveau in het bloed beperkten, echter de waarheid is wat meer gecompliceerd. Hoewel oestrogene medicatie inderdaad testosteronniveaus drukt, doden zij tevens prostaatkankercellen door de oestrogeen receptor beta in deze kankercellen te binden. Oestrogene medicijnen kunnen dus zeer effectief zijn bij mannen, die niet meer reageren op testosteronblokkade. Deze vorm van behandeling viel uit de gunst, omdat een aselekt gecontroleerde trial aantoonde, dat oraal toegediende oestrogenen als bijwerking zware hart- en vaatziekten veroorzaakten, waardoor bijna evenveel mannen werden gedood als gered. Deze bijwerkingen houden in hoge bloeddruk, geheugenverlies, bloedklontering in de benen, en longembolie.

Recentelijk stelden enige onderzoekers vast dat bij de moderne behandeling van hart- en vaatziekten het mogelijk is veel van de bijwerkingen van oraal toegediende oestrogene medicijnen, zoals DES, veilig te accepteren. Bijvoorbeeld hebben wij momenteel diuretica (*Diuretica zijn vochtafdrijvende middelen. Als zich in het lichaam te veel vocht ophoopt, helpen diuretica dit om te zetten in urine. Daardoor neemt het totale bloedvolume af en wordt het risico op oedeemophoping van vocht in de weefsels, kleiner*), die vloeistof retentie en antihyperventileren verminderen, hetgeen de bloeddruk beperkt. Zelfs een lage dosis Coumadin (*werkzame stof Warfarine, voor patiënten met systemsclerose, die geplaagd worden door onderhuidse kalkafzetting, ofwel calcinose*). kan effectief het risico van bloedklontering beperken.

We hebben nu ook een beter begrip hoe oestrogene medicijnen werken.

Er is echter ook een belangrijke controverse over welke vorm van oestrogeen te gebruiken en hoe deze het beste is toe te dienen. Zoals ik aangaf is de traditionele aanpak orale toediening van oestrogene medicijnen zoals DES. Estradiol via de huid is uitgebreid bestudeerd bij vrouwen. Het blijkt vele voordelen te hebben boven orale oestrogeen. Vergeleken met het traject bij orale toediening, is er geen eerste opname in de lever en dit beperkt leverproductie van klonterige factoren, derhalve beperking van het risico van bloedproppen. Er zijn talrijke andere voordelen, zie tabel 1.

**Tabel 1. Dermale (via de huid) versus Orale (via de mond) Toediening van Oestrogeen**

lever proteïne doel	schadelijk effect	oraal	transdermaal
voorstadium van vaatvernauwing, bloeddrukverhoging	achterblijven (vasthouden) van zout: bloeddrukverhoging	toename	geen toename
c-reatieve proteïne	Arteriosclerosis (verdikking/verharding slagaderwand), beroerte	toename	geen toename
onderdrukken IGF1	spierverlies	verheviging	geen effect
klonterende proteïne, longembolie	bloedklontering	toename	geen toename

Een recente klinische studie, gepubliceerd door Ockrim et al, in het Journal of Urology, bevestigde dat transdermale estradiol een veilige en effectieve weg is om estradiol toe te dienen aan mannen met prostaatkanker en kan leiden tot zeer significante antikanker activiteiten. Het is zeker veiliger gebleken te zijn dan oraal toegediende oestrogene medicijnen zoals DES.

Er zijn echter een aantal aspecten, die overblijven om te worden gedefinieerd. Bij voorbeeld hoeveel oestrogeen pleisters zijn nodig om het beste resultaat te bereiken? Is transdermale oestrogeen de beste weg om oestrogeen te geven? Of zou het beter zijn een langzaam deblokkerende vorm van oestrogeen te injecteren? (Deze zijn in feite beschikbaar en zouden veel meer geschikt kunnen zijn dan de pleisters).

## *Estradiol pleisters zijn heden de beste manier om oestrogene medicijnen te geven aan mannen met prostaatkanker*

We gebruiken eveneens transdermale estradiol om hete opvliegers te onderdrukken: 25 mcg oestrogeen is vaak voldoende om warme opvliegers te reduceren en veroorzaken vaak slechts kleine borstsymptomen. Een laatste voordeel van transdermale oestrogeen is dat het veel minder duur is dan welke andere vorm van hormonale therapie.

### *Verwijzingen*

1. [Ockrim, J.L., E.N. Lalani, M.E. Laniado, S.S. Carter, and P.D. Abel](#), Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer—forward to the past? *J Urol*, 2003. 169(5): p. 1735-7.
2. [Turgeon, J.L., D.P McDonnell, K.A. Martin, and P.M. Wise](#), Hormone Therapy: Physiological Complexity Belies Therapeutic Simplicity. *Science*, 2004. 304: 1269-73.
3. [Ockrim JL, Lalani el-N, Kakkar AK, Abel PD](#), Transdermal estradiol therapy for prostate cancer reduces thrombophilic activation and protects against thromboembolism *J Urol*. 2005 Aug;174(2):527-33.

### *Sandostatine*

[Sandostatine](#) onderdrukt de groei van de hormoonproductie en wordt daarom gewoonlijk gebruikt om mensen met acromegalie (*vergrotting van neus, kin, oren, handen, voeten bij volwassenen*) te behandelen. Dit is een ziekte, die veroorzaakt wordt door te veel groeihormonen bij volwassenen terwijl gigantisme een ziekte is veroorzaakt door te veel groeifactor bij kinderen. Er bestaan enige verschillende antigroeihormoon medicijnen op de internationale markt, echter in de Verenigde Staten is alleen Sandostatine beschikbaar (*ook in Nederland*). In deze paragraaf wordt dit medicijn behandeld; in geval hiervoor in de plaats een andere van dezelfde “familie” wordt gebruikt geldt dit, naar ik meen, ook daarvoor.

Groeihormoon speelt een potentiële rol in hoe hormoonresistentie zich ontwikkelt. Groeihormoon veroorzaakt, dat een ander hormoon wordt gedeblokkeerd, nl insuline, evenals groeifactor I of IGF1 (*insulin-like growth factor 1*). Zoals wellicht bekend speelt IGF1 een zeer belangrijke rol bij prostaatkankerbiologie. Ten eerste trekt het een belangrijk overlevingspad voor prostaatkanker door het activeren van een proteïne, genaamd akt. (*Een belangrijke celsignalerende route, van toepassing op menselijke cellen, genoemd de “mTOR-route”, reguleert de expressie van eiwitten die nodig zijn voor celgroei als reactie op voedingsstoffen en groeifactoren, zoals insuline. Het molecuul, mTOR zelf, wordt beschouwd als een centrale factor bij celvorming, groei, differentiatie, migratie en overleving. Een eiwit in de mTOR-route, dat andere activeert is akt*).

Akt is belangrijk omdat, eenmaal geactiveerd, het veel veranderingen in de kankercel veroorzaakt, wat maakt dat het aanmerkelijk meer resistent wordt voor hormonale therapie, chemotherapie, en radiotherapie. IGF1 activeert ook de weg, die ertoe leidt dat de androgeenreceptor niet functioneert op de lagere niveaus van testosteron, hetgeen voorkomt bij mannen, die medisch en operatief zijn gecastreerd. Daarom bestaat er feitelijk een mogelijkheid dat eenvoudig door onderdrukking van groeihormoon de hormoonresistentie wordt teruggedraaid. Dit is evenwel geen nieuw idee en het wordt al gebruik rond het begin van 90er jaren. Echter het is moeilijk de juiste weg te identificeren om deze informatie te gebruiken en wat het beste ontwerp is om middels geëigende klinische onderzoeken dit concept te testen.

***Tot op heden heb ik beperkte ervaring met het protocol van de Universiteit van Athene, maar hun resultaten zijn gunstig genoeg om mij te overtuigen dat dit een belangrijke toevoeging is aan onze “gereedschappenkist” voor behandeling.***

***Ik werk er nu hard aan om Medicare (bejaardenzorg in de USA) te overtuigen hiervoor te financieren en ben optimistisch dat ik uiteindelijk succes zal hebben.***

Naar mijn oordeel hebben de investeerders van het Departement van Urologie van de Universiteit van Athene het meest overtuigende werk met betrekking hiervoor gedaan. In een reeks artikelen tonen zij aan dat medicijnen, zoals Sandostatine, als deze worden gecombineerd met een steroïde, genoemd dexamethason, de hormoongevoeligheid van hormoonresistente mannen blijkt te herstellen. Dit leidde tot een aselect gecontroleerde trial, waarin chemotherapie werd vergeleken met een medicijn overeenkomstig Sandostatine + dexamethason. Bevonden werd, dat de combinatie overeenkomstig Sandostatine even effectief is als chemotherapie in termen van de graad van respons, de duur van de respons en de hoogste overleving.

Natuurlijk is Sandostatine veel minder toxisch dan chemotherapie: de enige bijwerkingen is diarree, gedurende de eerste maanden van behandeling en milde vermoeidheid.

## *Leukine*

Leukine is de merknaam van het hormoon GM-CSF, of 'granulocyte macrophage-colony stimulating factor'. Leukine is interessant, omdat dit een hormoonbehandeling is voor prostaatkanker, die niets te doen heeft met testosteron. De belangrijke verdediging tegen infectie gaat gepaard met activering van de witte bloedcellen. Deze witte cellen, met inbegrip van een uitgebreide range van verschillende celtypen, handelen tegen een weerstand biedende virus, bacterieel en schimmelinfecties. Deze zelfde cellen blijken ook een rol te spelen bij het immuunrespons tegen kankercellen. GM-CSF stimuleert een uitgebreide range van witte cellen, betrokken bij de verdediging tegen infectie en immuniteit van antitumor. Het doet dit door toename van het aantal witte cellen evenals hun biologische activiteit. Leukine is goedgekeurd voor gebruik met chemotherapie, teneinde infecties te voorkomen. Artsen willen het eveneens gebruiken bij patiënten waarvan beenmergtransplantatie niet goed is gegaan, omdat het medicijn het risico van infectie kan doen verminderen.

Terwijl Leukine, of GM-CSF, gewoonlijk wordt gebruikt om lage witte bloedtellingen (*waarden*) tegen te gaan, veroorzaakt door chemotherapie, verbetert het ook de immuunresponswaarde tegen kanker. Experimenteel wordt het gebruikt om de mogelijkheid van kanker vaccins te verbeteren door het genereren van een therapeutisch effectieve respons. Het wordt ook toegepast om het aantal dendritische cellen, gebruikt bij kankervaccins, te doen toenemen, zoals het Provenge vaccin, dat ontwikkeld is door Dendreon. Subcutane (*onderhuidse*) toediening van Leukine kan actief zijn tegen melanoma (*huidkanker*).

Met deze achtergrond in gedachten rapporteerde Eric Small (Rini, et al) bij de UCSF rapportering zijn ervaringen bij het gebruik van Leukine bij het behandelen van een groep gevorderde prostaatkankerpatiënten. In een artikel publiceerde hij in Journal of Clinical oncology dit jaar dat Leukine de voortgang van prostaatkanker kan verminderen of zelfs tot stand kan brengen. Het schema dat Small in zijn onderzoek gebruikte was iedere dag gedurende 14 dagen van iedere 28 dagen. Sedert de onderzoeken zijn gepubliceerd heb ik een aantal patiënten behandeld met Leukine en heb behoorlijk veel bevestigd van datgene wat Dr. Small rapporteerde. Bovendien verdragen patiënten deze behandeling uitstekend. Dat houdt in dat patiënten ook een voorbijgaande ontstekingsreactie kunnen krijgen door de injecties evenals oedeem. Echter beide bijwerkingen verminderden binnen 72 uur zodra we stopten met de medicijntoediening. Medicijnen, die gericht zijn op het stoppen van allergiesymptomen en zonder recept verkrijgbaar zijn zg antihistamines zoals Claritin (*werkt 24 uur tegen allergie zonder slaperigheid*), zijn behoorlijk effectief bij het verminderen van de hevigheid van deze bijwerkingen.

Leukine blijkt naast infectie- en kankerimmuniteit ook andere waardevolle activiteiten te kunnen vervullen. Een recente studie met betrekking tot de ziekte van Crohn duidt erop dat het 14 daagse tijdschema wellicht niet optimaal is: dagelijks behandelen van patiënten gedurende 8 weken leidde tot bijwerkingen, vergelijkbaar met dat wat wordt gezien in het 14 daagse tijdschema. Tenslotte wil ik vermelden, dat Leukine een aantal andere interessante therapeutische effecten heeft, met inbegrip van beperking van beschadiging van het maag-darmkanaal, veroorzaakt door bestraling en chemotherapie en het terugdringen van de ziekte aan (krans)slagaders

## Verwijzingen

1. [Rini, B.I., et al.](#), Prostate-specific antigen kinetics as a measure of the biologic effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with serologic progression of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(1): p. 99-105.
2. [Rosso, M., et al.](#), Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention of mucositis in head and neck cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *J Chemother*, 1997. 9(5): p. 382-5.
3. [Dieckgraefe, B.K. and J.R. Korzenik](#), Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *Lancet*, 2002. 360(9344): p. 1478-80.
4. [Seiler, C., et al.](#), Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Circulation*, 2001. 104(17): p. 2012-7.

## Combinatietherapie

Aangezien ketoconazol, oestrogeen, Leukine en Sandostatine ieder de prostaatkankercel op een verschillende manier aanvallen, is het mogelijk, dat deze middelen kunnen worden gebruikt in combinatie met elkaar of met andere middelen om prostaatkanker te behandelen. Daar deze middelen zeer verschillende bijwerkingen hebben, is het ook mogelijk dat patiënten combinaties van deze middelen redelijk goed tolereren.

We zijn pas begonnen met klinische testen van zulke combinaties. Eric Small presenteerde bij voorbeeld een uittreksel van ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), waarin de resultaten van een test van ketoconazol + Leukine werden weergegeven. Vastgesteld werd, dat deze combinatie resulteerde in een respons ratio van 78% en goed werd getolereerd. Ik heb eveneens herhaaldelijk ketoconazol en transdermale estradiol tesamen gebruikt en bevond de combinatie zeer effectief bij hormoon resistente prostaatkanker, zelfs nadat chemotherapie had gefaald. Patiënten tolereerden het ook zeer goed. Toevoeging van Sandostatine (omdat het een belangrijk pad voor prostaatkanker blokkeert) kan de respons van veel andere middelen, die werkzaam zijn op de doden van prostaatkanker, doen toenemen, inclusief ketoconazol en estradiol evenals chemotherapie. Een dergelijk gebruik representeert een belangrijk gebied voor toekomstige studies.

## Case Study: XD

*(Voorbeeld van toepassing van secundaire medicaties op een patiënt: XD)*

De 'case study' van XD illustreert veel van de aspecten, waar je tegen op kunt lopen, waardoor de behandeling van mannen, die een gevorderde ziekte hebben, die ten tijde van de diagnosestelling zo gecompliceerd is. In het proces om XD in een volledige remissie (*vermindering*) te krijgen, kwamen mijn staf en ik van het "American Institute of Diseases of the Prostate"(AIDP) tenslotte terecht op het gebruik van de diverse middelen, waarover wij spraken in deze en in 'Hormonale Therapie I: Anti androgen withdrawal (AAWR), ketoconazol, transdermale oestrogeen, Leukine, en zelfs chemotherapie, gebaseerd op Taxotere. Kijk echter niet naar deze studie, als een wegenkaart voor je eigen behandeling: Bij AIDP individualiseren wij elk verloop van de behandeling van de patiënt, zodat deze is aangepast bij de specifieke, algehele medische conditie van de desbetreffende patiënt.

Bijvoorbeeld: XD had significante arteriosclerosis (*aderverkalking*),die aanleiding was stents te plaatsen in zijn kransslagaderen, juist midden in de behandeling van prostaatkanker. Door deze urgente situatie veranderde mijn aanpak en vanaf dat punt hadden wij ons aan te passen aan de agressieve behandeling van het hart, aanbevolen door zijn cardioloog.

In september 2003 had XD, toen hij symptomen begon te krijgen van obstructie van het urinekanaal, een afspraak gemaakt met zijn uroloog. Deze bemerkte spoedig, dat XD's prostaat abnormaal vergroot was en checkte vervolgens zijn PSA, die bleek 1026 ng/ml te zijn. Transrectale ultrasound en een biopsie van de prostaat gaven aan, dat sprake is van prostaatkanker aan beide zijden van de prostaat en een Gleason Score van (4+4)=8. Een CT-scan toonde duidelijk betrokkenheid van de lymfeklieren langs de iliac slagaderen aan beide zijden van zijn bekken en in de klieren langs de achterkant van zijn onderbuik. Een botscan toonde een 'hot spot' (*hete plek, wschl een bottumor*) in zijn linker schouderblad.

We gingen met XD van start op Zoladex plus 50 mg Casodex tegen het eind van augustus. Toen ik hem rond drie weken later zag, was zijn PSA gedaald naar 69 ng/ml. Ik verhoogde zijn Casodex naar 150 mg per dag en voegde Proscar toe. Dertig dagen later was zijn PSA gedaald tot 3,7 ng/ml. Op 10 december bereikte zijn PSA zijn laagste punt (1,42 ng/ml) en begon toen te stijgen, hetgeen falen van de primaire hormoontherapie indiceerde. Ik schreef toen Ketoconazol, Leukine en 0,2 mg per dag transdermale Estradiol voor. In maart bereikte zijn PSA 0,76 ng/ml en begon toen weer te stijgen. In die periode kreeg hij pijn in zijn borstkas hetgeen bleek te zijn veroorzaakt door een gedeeltelijke blokkade van twee kransslagaderen. We moesten de kankerbehandeling stoppen, totdat deze blokkerende slagaderen weer waren geopend, opnieuw door gebruik van stents. Vanaf die tijd was hij ook op Plavix en babyaspirine (*bloedverdunners*). Tegen het eind van april was zijn PSA weer gestegen, deze keer tot 1,08 ng/ml. Ik plaatste hem weer op ketoconazol en Leukine, en zijn PSA zakte tot 0,4-0,45 en bleef in die range. Voorafgaand aan het begin van de cardiologische problemen van XD werd het duidelijk dat we geen volledige remissie met ketoconazol en Leukine zouden kunnen bereiken. Daarom stelden we chemotherapie voor. Hij begon de chemotherapie met Taxotere en hoog dosis calcitriol. De behandeling had geen effect: zijn PSA steeg langzamerhand van 0,40 naar 0,62 ng/ml. De Taxotere verdroeg hij opmerkelijk goed, met vrijwel geen bijwerkingen. (Taxotere is geëlimineerd uit het lichaam door een leverproteïne, genaamd CYP3A4; sommige mensen hebben hoge niveaus van dit proteïne, hetgeen leidt tot een snelle afbraak van Taxotere. Interessant is, dat dit zelfde proteïne optreedt in prostaatkankercellen, wanneer zij resistent worden voor Taxotere.)

Toen wisselde ik zijn behandeling om naar een combinatie van Taxotere en Navelbine (*een antikankermiddel met werkzame stof Vinorelbine, o.m toegepast bij de behandeling van borsttumoren*) en introduceerde opnieuw Leukine. Opgemerkt zij dat ik nog steeds bezorgd was over een mogelijk CYP3A4 probleem. Echter een enkele ketoconazol pil per dag kan CYP3A4 blokkeren zonder toevoeging van enig betekend risico. Daarom zette ik XD op 200 mg ketoconazol eenmaal per dag. Op dit programma zakte zijn PSA eind januari 2005 naar 0,13 maar daalde niet verder. In februari 2005 besloot ik te stoppen met verdere chemotherapie. Tegelijkertijd verhoogde ik zijn Leukine van 250 mcg gedurende 14 dagen in elke periode van 28 dagen naar 500 mcg per dag. XD continueerde het gebruik van Zoladex en Proscar. Na enige weken zakte zijn PSA naar 0,10-0,11 en bleef daar tot augustus 2005.

Twee jaar na zijn diagnose besloot ik te stoppen met hormonale therapie en diende de routinematige shot Zoladex niet meer toe. Hij wisselde van Proscar naar Avodart omdat zijn dihydrotestosteron niet zo laag was, als ik graag zou willen. Hij bleef op Leukine. Gedurende de volgende 8 weken zakte zijn PSA naar 0,06 ng/ml en is daarop gebleven. (Om zijn PSA-niveau in een perspectief te plaatsen: een succesvolle radicale prostatectomie heeft als resultaat een PSA onder de 0,04-0,05 ng/ml.) Nu zijn PSA is gedaald naar dit zeer lage niveau, gaan we bezien of we enige overblijvende kanker kunnen ontdekken. Hij zal een botscan krijgen om het linker schouderblad te bekijken. Voorts zal hij een CT scan krijgen, bij voorkeur in dezelfde periode als een Proscint scan.

De case study van patiënt XD was een complexe weg, een reis die soms moet worden gemaakt om het best mogelijke resultaat van kankerbestrijding te kunnen bereiken. De volgende uitdaging bij XD, die ik onder ogen zie, is de preventie van het terugkomen van de ziekte. We hopen beide dat Leukine en Avodart dit werk zullen doen.