

# Nieuwe middelen bieden hoop bij prostaatkanker

Of er medicatie wordt ingezet bij prostaatcarcinoom, en zo ja welke, hangt af van het stadium van de aandoening. De grote vraag is wat bij wie op welk moment het beste middel is.

Auteur **Marc de Leeuw**

Prostaatcarcinoom is het meest voorkomende kankertype bij mannen in Nederland, 10% van hen krijgt deze ziekte voor het tachtigste levensjaar. Jaarlijks komen er ongeveer 11.000 nieuwe gevallen bij (138 per 100.000 mannen), goed voor bijna 22% van alle nieuw ontdekte carcinomen bij mannen. Door vergrijzing, bevolkingsgroei en vroege detectie zal dit aantal groeien tot zo'n 17.000 in 2020. De ontwikkelingen binnen het specialisme gaan snel. Zo zijn er verschillende nieuwe geneesmiddelen beschikbaar gekomen. Daarom verscheen in juni 2014 een nieuwe richtlijn voor de behandeling van prostaatcarcinoom. Bijna de helft van de mannen (48%) is op het moment van de diagnose 70 jaar of ouder. De meesten hebben dan lokaal prostaatcarcinoom (70%), bij zo'n 20% is de tumor lokaal uitgebreid en ongeveer 10% heeft uitzaaiingen. De introductie van de test op prostaatspecifiek antigeen (PSA) eind jaren negentig, heeft ertoe geleid dat de meeste carcinomen in een pril stadium worden ontdekt. Het sterftecijfer is al sinds de jaren negentig constant: ongeveer 2.500 mannen per jaar, 6% van alle sterfgevallen door kanker [1].

## Etiologie

Over de oorzaak van prostaatcarcinoom is weinig bekend. Mogelijk spelen voedingsgewoonten mee bij het ontstaan, zegt prof. dr. Theo de Reijke, uroloog in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, hoogleraar urologie in

Warschau en voorzitter van de werkgroep die de nieuwe richtlijn opstelde. "We weten bijvoorbeeld dat bij de tweede – anders dan bij de eerste – generatie Japanners die naar de Verenigde Staten gingen, de incidentie ongeveer gelijk was aan de Amerikaanse." Wellicht speelt ook het testosteronniveau een rol, denkt De Reijke. En de kans neemt jaarlijks toe vanaf het vijftigste jaar. Komt prostaatkanker in de familie voor, dan is de kans ook verhoogd, deels door een verhoogde *awareness* waardoor de ziekte eerder wordt ontdekt en deels, wellicht, door erfelijkheid.

## PSA-bepaling

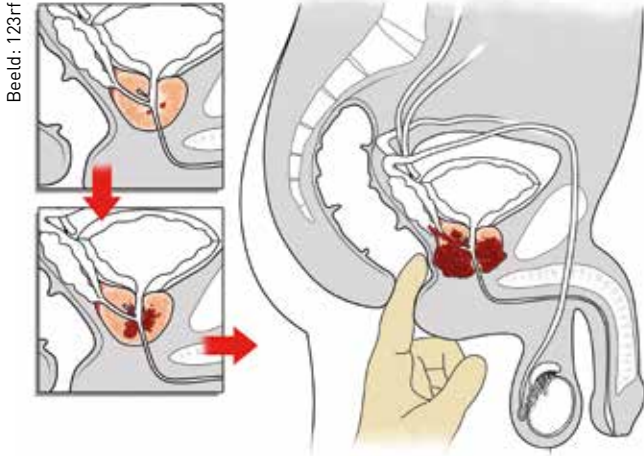
Een bevolkingsonderzoek naar prostaatcarcinoom, al jarenlang onderwerp van discussie, is voorlopig niet aan de orde. Uit onderzoek is weliswaar gebleken dat screening op PSA-spiegel de ziektespecifieke sterfte met 20 tot 44% vermindert, maar dat gaat samen met een onaanvaardbaar hoog aantal onnodige testen (PSA en prostaatbipten) en overdiagnoses: er worden tumoren ontdekt die nooit tot klachten en sterfte zouden hebben geleid [2].

De vraag is dus: wanneer moet een man een PSA-bepaling overwegen? Dat zou hij kunnen doen bij een verhoogd risico: bij een leeftijd boven de 50, wanneer de ziekte in de familie voorkomt en bij mictieklachten. Bij een verhoogde PSA verwijst de huisarts de patiënt door naar de uroloog voor een eventuele biopsie.

## Behandeling

Welke therapie de patiënt zal ondergaan, hangt sterk af van het stadium waarin de tumor verkeert op het moment van ontdekking (zie kader). Dat geldt ook voor het behandelingsdoel. Bij lokaal prostaatcarcinoom wordt gestreefd naar genezing. Zodra de tumor zich buiten de prostaat heeft uitgebreid, wordt de prognose echter slechter. Bij lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom is curatieve behandeling vaak

**BIJNA DE HELFT VAN DE  
MANNEN IS OP HET MOMENT VAN  
DE DIAGNOSE 70 JAAR OF OUDER**



Beeld: 123rf

EEN VERGROTE PROSTAAT DOOR PROSTAATCARCINOOM IS TE VOELEN BIJ RECTAAL TOUCHER.

niet meer mogelijk. Zijn er metastasen, dan wordt palliatieve behandeling ingezet, genezing is uitgesloten. Hieronder worden per tumorstadium de behandelopties weergegeven.

### Lokaal prostaatcarcinoom

Bij dit type kanker bepaalt het progressierisico of er wordt behandeld. Bij laag risico kan de uroloog in overleg met de patiënt kiezen geen therapie in te zetten en regelmatig te controleren op progressie: *active surveillance*. Bij progressie kan alsnog worden behandeld, met genezing als doel. *Active surveillance* is wat anders dan *watchful waiting*, daarbij start therapie als er symptomen zijn, zoals mictieklachten en botpijn.

Is het progressierisico hoog, dan is directe behandeling geïndiceerd. Daarbij zijn er drie opties: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie. Medicatie wordt niet gebruikt. Bij brachytherapie worden onder narcose holle naalden in de prostaat gebracht, waarmee radioactief jodium wordt toegediend.

De patiënt beslist mee over de behandeling, zegt De Reijke. “Er zijn verschillende *decision aids* beschikbaar waarmee patiënten de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen van een behandeling kunnen opmaken en op deze manier een ‘gesprekspartner’ worden.”

Na een operatie zijn de belangrijkste bijwerkingen urine-incontinentie (20-38%) en erectiele disfunctie (ED; 33-68%). Uitwendige radiotherapie kan ED en darmklachten (proctitis, rectaal bloedverlies) geven. Brachytherapie geeft vooral kans op mictieklachten en ED [1]. Welke behandeling het beste werkt, is overigens niet duidelijk. “Vergelijkende studies ontbreken”, zegt De Reijke.

### Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom

Is het prostaatcarcinoom lokaal uitgebreid – de tumor is door het prostaatkapsel gegroeid – dan zijn er verschillende

## DE PATIËNT BESLIST MEE OVER DE BEHANDELING MET HULP VAN *DECISION AIDS*

behandelmogelijkheden: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie in combinatie met hormonale therapie, *watchful waiting* – bijvoorbeeld bij ouderen met een korte levensverwachting die hoogstwaarschijnlijk aan een andere aandoening gaan overlijden – of soms hormonale therapie alleen. De Reijke: “In dit ziektestadium zullen uitzaaiingen moeten worden uitgesloten, met bijvoorbeeld een botscan of MRI. Dit bepaalt mede de behandeling.”

Meestal valt de keus op uitwendige bestraling, gevolgd door twee jaar lang hormoonbehandeling (androgeen-deprivatietherapie). De combinatie van hormoontherapie en bestraling geeft een betere overleving dan hormonen of bestraling alleen. Zo toonde een onderzoek dat deze combinatie de ziektespecifieke sterfte binnen tien jaar halveerde, van 23,9 naar 11,9% [3].

### Gemetastaseerd prostaatcarcinoom

Als de prostaattumor is gemetastaseerd, bijvoorbeeld naar lymfeklieren, botten en longen, dan leeft de patiënt volgens de momenteel beschikbare cijfers nog 12 tot 36 maanden. De therapie is dan palliatief: gericht op verlenging en ver-

## Behandeling botmetastasen

De meeste patiënten met uitgezaaid prostaatcarcinoom krijgen te maken met pijnlijke botmetastasen. Voor de bestrijding hiervan zijn drie mogelijke routes.

De eerste is beïnvloeding van het botmetabolisme. Dat kan met middelen als zoledroninezuur en denosumab. De tweede gebeurt met radionucliden die zich vooral stapelen bij de metastasen, zoals strontium-89. Bij 70% van de patiënten helpt dit tegen de pijn, de respons kan wel een half jaar aanhouden.

Nieuwer zijn radium-223 en rhenium-186. Radium 223, een alfa-emitter, bleek bij mannen met castratieresistent prostaatcarcinoom en botmetastasen de overleving met circa drie maanden te verlengen. Ook van rhenium-186, een bèta-emitter, zijn gunstige pijnstillende resultaten bekend, al zijn die nog niet gepubliceerd. Bovendien bleek het de overleving met ongeveer tien maanden te verlengen [4].

Zijn er niet te veel pijnlijke plaatsen, dan heeft de derde optie de voorkeur: gerichte uitwendige radiotherapie. Over het algemeen is dit zeer effectief.



ENZALUTAMIDE EN ABIRATERON ZIJN GEREgistREERD VOOR GEMETASTASEERD, CASTRATIERESISTENT PROSTAATCARCINOOM.



hoging van de kwaliteit van leven. De eerstekeustherapie daarbij is hormoonbehandeling in de vorm van chemische of chirurgische castratie (bilaterale orchidectomie). Deze therapieën hebben het beste effect op de overleving. Orchidectomie verlaagt de testosteronspiegel met 95%. Dit geeft bij 80% van de patiënten een biochemische respons, de PSA-waarde daalt.

Chemische castratie kan worden bereikt met agonisten van gonadoreline (*luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH), al dan niet in combinatie met anti-androgenen, en gonadoreline-antagonisten. Gonadoreline-agonisten en orchidectomie hebben een gelijk effect op de overleving.

Gonadoreline-agonisten (zie kader) laten aanvankelijk de testosteronspiegel stijgen, tijdens deze *flare* kunnen de klachten door botmetastasen – botpijn, ruggenmergpijn – en urineretentie toenemen. Om dit tegen te gaan, wordt gedurende ongeveer de eerste vier weken een anti-androgeen bijgegeven. Daarna zorgt gonadorelinetherapie dat de testosteronspiegel daalt tot castratieniveau (<50 ng/dl). Er zijn ook gonadoreline-antagonisten beschikbaar (zie kader). Deze geven geen *flare* en combinatie met een anti-androgeen is niet nodig. Bovendien scoren ze iets beter dan de gonadoreline-agonisten op progressievrije overleving [1]. Toch worden ze in de praktijk nog niet zo veel gebruikt als de analogen, zegt De Reijke. “Agonisten hoeven maar eens per drie maanden te worden geïnjecteerd, bij antagonisten moet dat maandelijks en patiënten ervaren vaker pijn rond de injectieplaats.”

Ook gecombineerde androgeenblokkade – met een gonadoreline-agonist of orchidectomie plus een anti-androgeen – is mogelijk. Dit geeft een iets langere overleving dan enkel een gonadoreline-agonist. Meestal wordt deze combinatie gebruikt om de *flare* te voorkomen. Soms wordt deze toegepast bij een gestegen PSA-spiegel.

Intermitterende hormoontherapie is overigens net zo effectief als continue toediening. De kwaliteit van leven zou daardoor iets kunnen verbeteren, al is dat nog onvoldoende onderzocht [1].

Welke therapie de voorkeur heeft, verschilt per patiënt, volgens De Reijke. “Sommigen kiezen voor orchidectomie omdat dit eenmalig is.” Bij weinig metastasen is monotherapie met een anti-androgeen mogelijk. Dat geeft minder libidoklachten en mogelijk minder kans op metabool syndroom (zie kader), maar ook een iets lagere overleving dan castratie.

Verder is nog niet duidelijk wat bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom beter is: direct hormoonbehandeling starten of dit uitstellen tot er symptomen komen. Hierbij wegen ook mee de wens van de patiënt, het aantal metastasen, eventuele comorbiditeit en het effect van de therapie op de kwaliteit van leven.

Nieuw is een bevinding uit Amerikaans onderzoek, de CHARTED-studie, die nog niet officieel is gepubliceerd, zegt De Reijke. Deze is ook nog niet in de nieuwe urologienrichtlijn opgenomen. “Gelijktijdige toepassing van hormoonbehandeling en chemotherapie geeft bij patiënten met een uitgebreid gemetastaseerd prostaatcarcinoom dertien maanden extra overleving vergeleken met alleen hormoontherapie. Deze therapie is nieuw en wordt nog niet veel toegepast.”

### Castratieresistent prostaatcarcinoom

Als ondanks chemische of chirurgische castratie de ziekte toch progressief is – de patiënt krijgt meer klachten (zoals botpijn) en de PSA-spiegel stijgt opnieuw – dan is er sprake van castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC). “Bij de grote meerderheid van de patiënten gebeurt dit”, zegt De Reijke.

Bij CRPC kunnen diverse interventies worden toegepast. Voorop staat dat de hormoonbehandeling wordt voortgezet bij mannen die geen orchidectomie ondergingen. Als de patiënt al een anti-androgeen gebruikte, kan stoppen met dit middel effectief zijn. Dit paradoxale effect ontstaat waarschijnlijk doordat de tumor tijdens anti-androgeen-therapie muteert, zodat deze behandeling juist averechts werkt. Werd nog geen anti-androgeen toegepast dan kan

juist toevoeging hiervan zinvol zijn. Stijgt desondanks de PSA-spiegel snel, dan wordt chemotherapie met docetaxel toegepast om de symptomen van metastasen te onderdrukken: botpijn, fracturen en dichtgedrukte urineleiders.

In combinatie met prednison verlengt docetaxel de overleving met ongeveer drie maanden.

Vordert het CRPC verder na behandeling met docetaxel, dan kan cabazitaxel, met abirateron in combinatie met prednison, of met enzalutamide worden gegeven [1].

Abirateron en enzalutamide zijn relatief nieuw en “veelbelovend” volgens De Reijke. “Enzalutamide geeft zowel pre-chemo als post-chemo een overlevingsvoordeel van zo’n vier maanden vergeleken met placebo bij castratie-resistent prostaatacarcinoom.”

Abirateron post-chemo toegevoegd aan docetaxel plus prednison gaf ongeveer vier maanden extra overleving

vergeleken met standaardbehandeling (placebo plus prednison). “Pre-chemo verbeterde abirateron de overleving niet, maar had het wel een gunstig effect op de radiologisch progressievrije overleving.”

Andere nieuwe middelen voor CRPC zijn radium-223

(zie kader) en het therapeutische vaccin Sipuleucel T.

Dit induceert een immuunreactie tegen prostaatisch zuurfosfatase (PAP), een antigeen dat op de meeste prostaatacarcinomen tot expressie komt. De Reijke: “Deze zijn recent op de markt gekomen. De grote vraag is nu wat bij wie op welk moment het beste middel is.” ■

Met dank aan prof. dr. Theo de Reijke, uroloog AMC Amsterdam.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

## Werking medicatie

Een belangrijke onderdeel van de behandeling van prostaatacarcinoom is hormoontherapie. Daartoe behoren geneesmiddelen die de testosteronspiegel verlagen of de werking van testosteron op cellulair niveau tegengaan.

**Gonadoreline-agonisten** (busereline, gosereline, histreline, leuproreline, triptoreline) stimuleren aanvankelijk de secretie van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH) door de hypofyse. Continue toediening van een gonadoreline-agonist zorgt echter dat gonadotrope hypofysecellen uitgeput en ongevoelig raken. De secretie van LH, FSH en ACTH wordt zo geblokkeerd. Het gevolg is dat binnen drie weken de testosteronspiegel tot castratieniveau daalt.

**Gonadoreline-antagonisten** (degarelix en abarelix) remmen de secretie van FSH, LH en ACTH via blokkade van de gonadorelinereceptoren in de hypofyse.

**Anti-androgenen** blokkeren de perifere testosteronreceptoren en verstoren zo de invloed van testosteron op spieromvang, verdeling van lichaamsvet, stem en gedrag. Er zijn steroïdale anti-androgenen (nilutamide, flutamide, bicalutamide) en niet-steroïdale (cyproteronacetaat). Eerstgenoemde hebben ook een progestageen effect op de hypofyse waardoor het serumtestosteron gehalte toeneemt. Niet-steroïdale anti-androgenen verlagen de testosteronspiegel.

**Abirateron** remt het enzym CYP17, nodig voor de synthese van testosteron in testes, bijniere en prostaattumor. Abirateron plus een gonadoreline-agonist of orchidectomie zorgt dat testosteron niet meer meetbaar is in het serum.

**Enzalutamide** heeft een vijfmaal zo sterke affiniteit voor

de androgeenreceptor als bicalutamide en remt competitief de binding van testosteron aan deze receptor, zelfs bij prostaatkankercellen die resistent zijn voor anti-androgenen.

### Bijwerkingen

Hormoonbehandeling kan bij patiënten met prostaatacarcinoom ingrijpende bijwerkingen geven.

De bekendste bijwerkingen zijn libidoverlies en erectiele disfunctie; deze moeten meegewogen worden in de keus voor een hormoontherapie. Jonge mannen bijvoorbeeld, die seksueel actief zijn, kunnen gebaat zijn bij monotherapie met een niet-steroïdaal anti-androgeen omdat hierbij de testosteronspiegel normaal blijft.

Verder komen opvliegers vaak voor. Venlafaxine, sertraline, medroxyprogesteron of cyproteronacetaat kunnen die voorkomen, maar venlafaxine bleek dit minder goed te doen dan de andere twee middelen.

Ook is het risico op metabool syndroom, diabetes mellitus, cardiovasculaire problemen zoals hartinfarcten, en fracturen verhoogd. Het fractuurrisico kan worden beperkt met inname van vitamine D en calcium, en door aanpassing van de leefstijl: meer lichaamsbeweging, stoppen met roken en alcoholgebruik matigen.

Hormoontherapie kan gynaecomastie veroorzaken. Deze bijwerking kan worden aangepakt met eenmalige radiotherapie of gebruik van tamoxifen.

Flutamide en bicalutamide kunnen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen vochtretentie geven en zo leiden tot angina pectoris of hartfalen. Vermijden van deze medicatie is bij deze patiënten het beste.

- 1 Nederlandse Vereniging voor Urologie.  
Prostaatcarcinoom, landelijke richtlijn,  
versie 2.0, 2014. [http://www.oncoline.nl/  
prostaatcarcinoom](http://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom), geraadpleegd juli 2014.
- 2 Leeuw de, M. Prostaatwijzer geeft duiding  
aan PSA-test. Patiënt maakt inschatting  
kankerrisico. Pharm Weekblad  
2013;(148):10-11.
- 3 Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE,  
Angelsen A, Fransson P et al. Endocrine  
treatment, with or without radiotherapy, in  
locally advanced prostate cancer (SPCG-7/  
SFUO-3): an open randomised phase III  
trial. Lancet 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
- 4 Leeuw de, M. Radionucliden helpen waar  
opiaten falen. Radioactief middel  
vermindert pijn door botmetastasen. Pharm  
Weekblad 2013;148(36): 20-21.

## TNM-score bepaalt tumorstadium

De keuze voor een behandeling hangt af van het stadium waarin de prostaattumor verkeert op het moment van de diagnose. Dit wordt uitgemaakt met de TNM-score, afkomstig van de American Joint Committee on Cancer. Vijf variabelen wegen daarin mee:

- uitgebreidheid van de primaire tumor (T-categorie);
- uitzaaiing naar de lymfeklieren (N-categorie);
- aanwezigheid van metastasen op afstand (M-categorie);
- PSA-spiegel op het moment van de diagnose;
- de Gleason-score, die is gebaseerd op biopsie of prostaatweefsel dat is verkregen na chirurgie – deze score hangt samen met onder meer pathologische variabelen zoals het tumorvolume.

Een laag risico op progressie en dus een betere prognose hebben patiënten met een lagere TNM-score (T1 of T2a), een histologisch goed gedifferentieerde tumor (Gleasonscore <7) en een PSA van minder dan 10 ng/ml.

Van een intermediair risico is sprake als het carcinoom meer dan de helft van één prostaatlob of beide lobben beslaat (T2b-c), matig gedifferentieerd is (Gleason-score 7) en de PSA-spiegel ligt tussen 10 en 20 ng/ml.

Een hoog risico is er als de tumor is uitgebreid buiten de prostaat (T3), slecht gedifferentieerd is (Gleason-score >7) en de PSA-waarde > 20 ng/ml is.