

VU Research Portal

Multidisciplinary treatment of metastatic prostate cancer

Bouman, E.W.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bouman, E. W. (2020). *Multidisciplinary treatment of metastatic prostate cancer*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

8

Nederlandse Samenvatting

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Wanneer de ziekte beperkt is tot de prostaat en eventueel lymfeklieren rondom de prostaat, kan dit worden genezen middels in- of uitwendige bestraling of operatie.

Uitzaaiingen van prostaatkanker komen het meest voor in de botten en lymfeklieren, maar ook in de long en lever of in zeldzamere gevallen de hersenen, nieren, milt en alvleesklier. In het geval van uitgezaaide prostaatkanker is er nog geen mogelijkheid om dit te genezen; de behandeling is gericht op het vertragen van de ziekte en het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten. Botuitzaaiingen geven pijn en verhogen het risico op botbreuken en zelfs dwarslaesies; de noodzaak tot behandeling hiervan is duidelijk.

De eerste stap in de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker is hormonale therapie. Middels injecties of operatieve castratie wordt het testosteron, wat een belangrijke groeifactor voor prostaatkankercellen is, onderdrukt. Hormonale therapie heeft echter ook belangrijke bijwerkingen zoals moeheid, libidoverlies, depressies, opvliegers, en een verhoogde kans op diabetes en botontkalking. In **hoofdstuk 2** beschrijven wij de resultaten van een retrospectief onderzoek, wat in een specifieke patiëntgroep onderzoekt of de start van de hormoontherapie kan worden uitgesteld, waarmee ook het optreden van de bijwerkingen zal worden uitgesteld. Deze specifieke patiëntgroep betreft patiënten die maximaal 4 uitzaaiingen hebben in bot of lymfklieren. In het VU medisch centrum worden deze specifieke patiënten behandeld met een zeer gerichte vorm van bestraling (stereotactische bestraling) op deze uitzaaiingen. In andere centra in Nederland is dit niet standaard het geval. Wij vergeleken de tijd tussen het vaststellen van de uitzaaiingen en het starten van de hormoontherapie bij patiënten die werden behandeld met stereotactische bestraling met deze tijd bij patiënten die níet werden behandeld met bestraling. Het verschil tussen deze groepen bedroeg 13.1 maanden, in het voordeel van de bestraalde patiënten (4.2 maanden versus 17.3 maanden). Wanneer de hormoontherapie werd gestart, was dit in beide groepen even lang effectief. Onze resultaten worden bevestigd door een, later gepubliceerde, gerandomiseerde studie. In dit onderzoek met 62 patiënten werd een verschil van 8 maanden gevonden tussen beide groepen. Op basis van deze gegevens denken wij dat stereotactische bestraling een zeer goede optie kan zijn voor een geselecteerde groep patiënten, en kan bijdragen aan de verbetering van de kwaliteit van leven. Vervolgstudies zullen moeten uitwijzen of ook de algehele overleving verbeterd kan worden middels stereotactische bestraling.

Wanneer patiënten worden behandeld met hormoontherapie, zal de ziekte op enig moment ongevoelig worden voor deze behandeling, er is dan sprake van castratie-

resistent prostaatcarcinoom. Op dit moment kan worden gekozen voor een andere vorm van hormoontherapie (abiraterone of enzalutamide), dan wel chemotherapie. Docetaxel is de eerste lijn chemotherapie. **Hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten van een gerandomiseerde fase 2 studie naar de herintroductie van docetaxel. Bij start van deze Recardo studie was er nog geen goede 2^e lijn chemotherapie beschikbaar, wat het opnieuw inzetten van docetaxel aantrekkelijk maakte. Ook in het huidige tijdperk met meerdere behandel mogelijkheden blijft dit een interessante optie voor geselecteerde patiënten. Patiënten (n=75) met een initieel goede respons van tenminste 3 maanden werden gerandomiseerd tussen een tweede behandeling met docetaxel alleen of docetaxel + mitoxantrone. Er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen beide groepen wat betreft de progressie vrije overleving (12.7 maanden voor docetaxel monotherapie en 11.7 maanden voor docetaxel+mitoxantrone). Hetzelfde geldt voor de algehele overleving van 18.9 maanden en 18.5 maanden, respectievelijk. Wel opvallend is de lange duur van de progressie vrije overleving in beide groepen patiënten, die bij start van de behandeling per definitie progressie van ziekte hadden. Opgemerkt moet worden dat de geïncludeerde patiënten een opvallend lange respons (11.9 maanden) hadden gehad na de eerste behandeling met docetaxel. De resultaten uit deze studie gelden dus alleen voor deze specifieke patiëntengroep, voor wie herhaling van docetaxel een waardevolle behandeloptie blijkt.

Naast behandeling met chemotherapie kan bij patiënten met een castratie resistent prostaatcarcinoom ook behandeling met radiofarmaca overwogen worden. Radiofarmaca zijn radioactieve middelen, welke door verbinding aan botzoekende stoffen als bisfosfonaten of calcimimetica ophopen in de botmetastasen. Ze geven lokaal radioactieve straling af, waardoor de uitzaaiingen inwendig worden bestraald. Doordat deze middelen via het infuus worden toegediend kunnen ze alle botuitzaaiingen bereiken en tegelijkertijd behandelen, in tegenstelling tot uitwendige bestraling waarbij slechts enkele uitzaaiingen behandeld kunnen worden.

De meeste radiofarmaca geven bèta-straling af (samarium, strontium, rhenium), en worden van oudsher gebruikt vanwege het uitstekende pijnstillende effect van deze middelen. De alfa-straler radium-223 chloride is tot op heden het enige radiofarmacon waarvoor ook een effect op de algehele overleving is aangetoond in een grote gerandomiseerde fase III studie. Voor de bèta-stralende radiofarmaca is een dergelijk onderzoek nooit verricht, maar zijn er wel diverse kleinere onderzoeken beschikbaar. In het review beschreven in **hoofdstuk 4** verzamelen wij de beschikbare informatie uit diverse studies, en worden de hiaten in deze kennis samengevat. Voor rhenium-188-HEDP

zijn er 2 kleine studies welke suggereren dat er ook een overlevingsvoordeel zou kunnen zijn. Om dit verder te onderzoeken zal er medio 2020 een fase III studie van start gaan, waarbij rhenium-188-HEDP en radium-223 chloride één op één met elkaar worden vergeleken. De algehele overleving is hierbij de primaire uitkomstmaat.

In het review gaan wij daarnaast in op de combinatie van chemotherapie en radiofarmaca. De rationale achter deze combinatie komt uit de behandeling van diverse andere tumortypen waarbij chemotherapie wordt gebruikt om tumorcellen gevoeliger te maken voor bestraling. Tot op heden zijn er geen studies die aantonen dat de overleving verbetert wanneer radiofarmaca worden toegevoegd aan behandeling met de huidige chemotherapie. Mogelijke verklaringen hiervoor kunnen zijn dat in de uitgevoerde studies de radiofarmaca pas laat in het schema van de chemotherapie worden ingezet, wanneer de ziekte al minder actief geworden is, dat er (te) lage doseringen of te weinig toedieningen van de radiofarmaca worden gebruikt, en dat de behandeling te vroeg in het ziekteproces wordt ingezet, wanneer er onvoldoende botuitzaaiingen zijn om profijt van de radiofarmaca te hebben.

In de ReCab studie, beschreven in hoofdstuk 5 en 6, hebben wij getracht deze mogelijke tekortkomingen te vermijden. De Recab studie combineert rhenium-188-HEDP met cabazitaxel. Cabazitaxel wordt later in het ziekteproces gebruikt dan het eerder onderzochte docetaxel, en de dosering van rhenium-188-HEDP was hoger dan in eerdere onderzoeken. Daarnaast werd rhenium-188 HEDP eerder in het chemotherapie schema gebruikt; al na de 2^e gift cabazitaxel.

Hoofdstuk 5 beschrijft het fase I deel van dit onderzoek. Patiënten kregen na 2 en na 4 kuren cabazitaxel een toediening van rhenium-188-HEDP. De dosering van de rhenium-188-HEDP was gelijk aan de dosering zoals wordt gebruikt bij monotherapie met rhenium-188-HEDP, waarbij er in de eerste 2 dose levels werd gestart met een lagere dan gebruikelijke dosering cabazitaxel. Gedurende het onderzoek kon de dosering cabazitaxel worden opgehoogd, waarna bleek dat de combinatie van de standaarddosering cabazitaxel met de standaarddosering rhenium-188-HEDP veilig was zonder toename van klinisch relevante bijwerkingen.

De resultaten van het fase II deel van de ReCab studie worden beschreven in **hoofdstuk 6**. In deze studie werden patiënten gerandomiseerd tussen standaardbehandeling met cabazitaxel en behandeling met cabazitaxel plus rhenium-188-HEDP. Rhenium-188-HEDP werd toegediend na de 2^e en 4^e cyclus cabazitaxel. Het primaire eindpunt van de studie is progressie vrije overleving, waarbij algehele overleving, pijnbestrijding, kwaliteit van leven en toxiciteit belangrijke secundaire eindpunten zijn. Helaas moest na inclusie van 53

patiënten de studie onderbroken worden, door wereldwijde problemen met de levering van de generatoren welke nodig zijn voor de productie van rhenium-188-HEDP. Analyse van de gegevens van deze 53 patiënten liet zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen beide armen (een mediane progressie vrije overleving van 4.8 maanden voor de cabazitaxel arm en 6.4 maanden voor de combinatie arm, $P=0.95$). De algehele overleving kwam eveneens overeen in beide groepen. Wij berekenden de kans op een significant verschil tussen beide groepen indien we na het hervatten van de studie het beoogde aantal van 86 patiënten konden includeren. Deze kans kwam uit op 1.6%, wat wij te laag vonden om de studie te hervatten. Dit naast het feit dat de inclusie tenminste 2 jaar stil gelegen had, wat de data evident minder betrouwbaar maakt.

Conclusie

Er bestaat een breed scala aan behandelingsmogelijkheden voor patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Afhankelijk van het stadium, de uitgebreidheid van ziekte en de patiënt dient de juiste keus gemaakt te worden. In het geval van oligometastasen zou hormonale therapie uitgesteld kunnen worden middels stereotactische bestraling. Voor geselecteerde patiënten, met een langdurige progressie vrije overleving na een eerste behandeling met docetaxel, kan een tweede behandeling met docetaxel worden overwogen. Voor de combinatie van chemotherapie met radiofarmaca is op dit moment nog niet voldoende bewijs wat betreft verbetering van de progressie vrije en algehele overleving. Gezien het zeer goede pijnstillende effect van radiofarmaca zou deze combinatie echter overwogen kunnen worden indien chemotherapie alleen de pijn onvoldoende verhelpt.

