Bron: DUOS

Prostaatkanker: de behandelingen

De behandeling van prostaatkanker is altijd maatwerk, zeker als de kanker is uitgezaaid. Soms wordt er zelfs ook niet behandeld. Dan groeit prostaatkanker zo langzaam dat de kans  klein is dat het ooit klachten gaat geven. De uroloog kan op basis van enkele kenmerken van de ziekte die inschatting maken. In dat geval is [**waakzaam wachten**](https://stichtingduos.nl/steeds-vaker-waakzaam-wachten/)een optie.

Doorgaans vereist prostaatkanker wel een definitieve behandeling, zoals een [radicale prostatectomie](https://stichtingduos.nl/de-rol-van-radicale-prostatectomie-anno-2020/) (gehele verwijdering van de prostaat) of [radiotherapie.](https://stichtingduos.nl/radiotherapie-2/)

Bij ongeveer 20% van de patiënten is tijdens de diagnose reeds sprake van **uitzaaiingen.** Bij andere patiënten blijkt pas later (nadat een operatie of bestraling heeft plaatsgevonden) dat de ziekte is uitgezaaid. Doorgaans betreft het dan uitgroei van kanker die al als kleine uitzaaiingen aanwezig waren ten tijde van de lokale behandeling, maar nog te klein om te worden herkend op scans en vervolgens enige tijd (soms jarenlang) in een soort winterslaap (dormancy) zijn gebleven. Bij uitgezaaide ziekte zijn de volgende behandelingen mogelijk:

1. Androgeendeprivatietherapie (ADT)
2. Androgeendeprivatietherapie met een tweede medicijn
3. Chemotherapie bij mCRPC (castratieresistente prostaatkanker)
4. Op de androgeenreceptor (AR) gerichte middelen
5. Welke volgorde? Cabazitaxel in 2e of 3e lijn, abiraterone of enzalutamide in de 2e of 3e lijn
6. Radium-223
7. Immunotherapie
8. Behandelingen bij specifieke afwijkingen in de prostaatkanker
9. Lutetium PSMA
10. “Uitbehandelde Patiënt”
11. Androgeendeprivatietherapie (ADT)

Bestraling wordt vaak gecombineerd met een (tijdelijke) behandeling met een medicijn dat het testosterongehalte sterk verlaagt, de zogenoemde [**androgeendeprivatietherapie (ADT)**](https://stichtingduos.nl/hormoontherapie-18-maanden-effectiever-dan-6/)**.**De groei van prostaatkanker wordt vrijwel altijd aangestuurd door activatie van de androgeenreceptor die op zijn beurt weer wordt geactiveerd door het mannelijk hormoon; testosteron. Een castratiebehandeling, doorgaans en hierna Androgeen Deprivatie Therapie of ADT genoemd, verlaagt de testosteronspiegel met 90-95% en is de hoeksteen van de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker. Deze castratie kan door middel van het verwijderen van de testikels, of, tegenwoordig doorgaans middels medicijnen per 3 of 6 maandelijkse injecties die de werking van de testikels stil leggen, de zogenaamde LHRH agonisten (en paradoxaal -antagonisten). Hiermee lukt het bij meer dan 80% van de patiënten om de ziekte gemiddeld 18-24 maanden in remissie te brengen. Veel prostaatkankercellen overleven de ADT niet, een klein deel komt echter opnieuw in een soort winterslaap. Men spreekt van castratieresistentie (CRPC) als vroeg of laat die prostaatkankercellen weer “wakker” worden door het kleine beetje testosteron dat ook door de bijnieren wordt gemaakt, of omdat de groei van prostaatkanker deels of geheel androgeen onafhankelijk is geworden.

Omdat wordt aangenomen dat bij prostaatkanker altijd wel enige vorm van androgeenreceptor aansturing blijft bestaan, wordt de ADT altijd voortgezet, ook bij start van een volgende behandeling, zoals chemotherapie of één van de hierna besproken nieuwere hormonale middelen. Bij meer dan 80% van de patiënten resulteert deze behandeling in een forse daling van het PSA in het bloed en verbetering van klachten van de uitzaaiingen.

Soms, als bij optimale beeldvorming (doorgaans een PSMA-PET scan) niet meer dan een of twee uitzaaiingen zichtbaar zijn (zogenoemde [oligometastatische ziekte](https://stichtingduos.nl/bestraling-van-oligometastasen-bij-prostaatkanker/)) kan nog overwogen worden deze lesies maximaal te bestralen in de hoop voor langere duur de ziekte te controleren en daarmee de start van ADT uit te stellen. Dit soort afwegingen worden altijd gemaakt tijdens een multidisciplinaire teambespreking, in of tenminste met een expertisecentrum.

2. Androgeendeprivatietherapie met een tweede medicijn

Een recente ontwikkeling is het aan de ADT toevoegen van een tweede medicijn bij patiënten die ten tijde van de diagnose prostaatkanker al uitzaaiingen buiten het kleine bekken blijken te hebben. De belangrijkste opties zijn ADT plus 6 kuren docetaxel (start doorgaans enkele weken tot enkele maanden na start ADT). Studies op dit gebied ([Stampede](https://stichtingduos.nl/professor-nick-james-stampede-spreker-duos-jaarsymposium-2017/) en Chaarted) hebben een overlevingsvoordeel laten zien van 1,5 jaar tegenover behandeling met ADT alleen. De winst is optimaal bij patiënten met meerdere (4 of meer) botuitzaaiingen en/of uitzaaiingen in organen (long/lever). Ook van het hormonale middel abiraterone is aangetoond dat het toegevoegd aan ADT een ongeveer even grote overlevingswinst geeft en ook hier is de duur van de extra winst gerelateerd aan het aantal uitzaaiingen.

Er is geen zekere ‘beste’ behandeling; de keuze tussen ADT plus 6 kuren docetaxel (18 weken), of ADT plus 3 jaar abiraterone wordt bepaald door kosten en bijwerkingen vooral vanwege de lange duur van abiraterone (altijd samen met prednison). Vrijwel alle oncologen in Nederland hebben vanwege eenvoud en korte behandelingsduur voorkeur voor de 6 kuren docetaxel.

Bij patiënten met in aantal heel beperkte uitzaaiingen moet de keuze worden gemaakt tussen een aanpak met maximale chirurgie en/of radiotherapie in de hoop toch volledige controle te realiseren, dan wel ADT te starten en de primaire tumor (de prostaatkanker zelf) aanvullend te bestralen. Ook van bestraling op de prostaattumor is overlevingswinst vastgesteld, juist als sprake is van beperkte uitzaaiingen. Zowel het denkbare nut van terugdringen van de groei van de primaire kanker als een mogelijk gunstig effect op het algehele ziektebeloop zijn aannemelijke verklaringen voor het overlevingsvoordeel  door het bestralen van de primaire tumor.

De optimale keuze tussen ADT plus docetaxel, abiraterone, radiotherapie op de prostaat, dan wel radiotherapie  op een enkele uitzaaiing om hormoontherapie uit te stellen, of juist alleen ADT zonder toevoeging van een tweede middel of bestraling  zijn complexe afwegingen die beslist gemaakt dienen te worden in  multidisciplinair overleg, waaraan diverse specialisten van een centrum  deelnemen.

Tot slot; de meest zekere winst door toevoeging van docetaxel (of abiraterone) aan ADT betreft  overlevingswinst bij uitgezaaide ziekte bij diagnose en vooral bij mannen met de genoemde 4 of meer botuitzaaiingen op een botscan en/of uitzaaiingen in organen. De overlevingswinst is minder duidelijk bij bijvoorbeeld 2 of 3 uitzaaiingen. Evenmin is duidelijk wat nu de plaats is van de toevoeging als bij nieuwere generatie beeldvorming zoals een PSMA PET scan meer te zien is dan op een gewone bot- en /of CTscan. Hier zullen factoren meewegen als Gleasonscore, leeftijd, conditie, eventuele bijkomende ziekten en behandelwens. Samen met de patiënt moet een  individuele keuze worden gemaakt.

Minder zeker ook is de overlevingswinst bij mannen die eerder voor prostaatkanker zijn behandeld en bij wie later uitzaaiingen worden vastgesteld. Eveneens is de winst minder zeker bij mannen die al een half jaar of langer met hormonen worden behandeld en bij wie dan sprake blijkt van uitzaaiingen. In die gevallen is een advies van een oncoloog uit een centrum wenselijk.

3. Chemotherapie bij mCRPC (castratieresistente prostaatkanker)

In de afgelopen 15 jaar is forse vooruitgang geboekt bij chemotherapie (docetaxel, cabazitaxel) in de behandeling van mCRPC. De eerste belangrijke ontwikkeling was in 2004 de uitkomst dat docetaxel per infuus eens per drie weken gecombineerd met prednison tot duidelijke overlevingswinst leidde in vergelijking met chemotherapie die tot dan toe het meest werd gebruikt (mitoxantrone). Naast verbetering in overleving bleek ook sprake van klachtenvermindering en verbetering van kwaliteit van leven, reeds tijdens de behandeling. Inmiddels is steeds duidelijker geworden hoe bij een individuele patiënt de kans op werkelijke overlevingswinst vroegtijdig is in te schatten. Na 12 weken behandelen (na 4 kuren docetaxel) is een goede inschatting te maken of voortzetting zinvol is. Het meest geschikte moment om met een docetaxel behandeling te starten bij een patiënt die nog geen klachten heeft van zijn ziekte, is eveneens duidelijker geworden. Bij een patiënt die baat heeft en de behandeling goed verdraagt, worden in totaal 10 kuren gegeven. Daarna wordt afgewacht en wordt de prednison langzaam afgebouwd. Een nieuwe behandeling met een ander medicijn start dan pas weer als de ziekte weer opspeelt. Dat kan zijn hernieuwde PSA stijging, maar ook bot- of CT scan progressie of nieuwe pijnklachten. Lees voor meer achtergrondinformatie: [*Impact of progression at baseline and on-treatment progression events in three large prostate cancer trials*](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(19)30801-9/abstract)*.*

Wachten met start chemotherapie tot het ontstaan van klachten, is doorgaans niet het beste beleid. Aan de hand van parameters, zoals het vaststellen van nieuwe uitzaaiingen op de botscan, een daling van het hemoglobine gehalte in het bloed en verhoogde waardes van LDH en Alkalisch Fosfatase kan het beste moment van start vrij goed worden bepaald.

Cabazitaxel is -net als docetaxel- chemotherapie en geeft overlevingsverbetering bij patiënten die niet op  docetaxel reageren of nieuwe ziekteactiviteit hebben na  eerdere behandeling met docetaxel. Het middel werkt dus juist ook  bij patiënten die  geen baat hebben bij docetaxel. Cabazitaxel wordt (net als docetaxel) eens per 3 weken per infuus, met prednison toegediend en wordt  bij de meeste patiënten goed verdragen. Er is in vergelijking met docetaxel iets meer kans op diarree en koorts bij weerstandverlaging, maar dit leidt zelden tot problemen en de meeste patiënten kunnen zonder problemen 10 kuren verdragen. Uit studies als [FIRSTANA en PROSELICA](https://stichtingduos.nl/studies-firstana-proselica-getug-15/) bleek dat een wat lagere dosis cabazitaxel (20 in plaats van 25 mg/m2 per 3 weken) niet onderdoet in effectiviteit (overleving), maar wel  beter, lees zeer goed, wordt verdragen. De meeste oncologen in Nederland gebruiken thans de 20 mg dosis. Bij patiënten met pijnklachten ten tijde van start cabazitaxel chemotherapie lijkt de 25 mg dosis wel meer kans op een vooral langduriger  resultaat te geven.

Relevant is dat patiënten lang (soms enkele jaren) baat kunnen hebben bij een serie van 10 kuren docetaxel of cabazitaxel, waarbij het PSA laag blijft, ook na beëindiging van de kuren. Rest vooral de vraag of bij de allereerste stijging van het PSA kort na een serie chemotherapie alweer direct een volgende behandeling is aangewezen. Dit omdat er doorgaans meerdere maanden zitten tussen een eerste hernieuwde PSA stijging en het optreden van nieuwe afwijkingen op botscans, of röntgenfoto’s of klinische verschijnselen van de ziekte. Ook hier is raadzaam factoren als snelheid van PSA stijging, andere bloedwaarden en (bot) scans mee te laten wegen in de beslissing wel of nog niet te starten met een nieuwe behandeling.

4.  Op de androgeenreceptor (AR) gerichte middelen (abiraterone, enzalutamide)

Abiraterone remt de aanmaak van het (kleine beetje) testosteron wat door de bijnieren wordt gemaakt. Het blijkt dat prostaatkanker zich weliswaar vroeg of laat onttrekt aan het effect van castratie, maar ongeveer twee derde van de patiënten blijft toch nog gevoelig voor kleine hoeveelheden testosteron. Abiraterone heeft daarnaast een remmend effect op de androgeenreceptor( AR). Enzalutamide heeft geen effect op de aanmaak van testosteron, maar is een zeer krachtige remmer van de AR (nieuwe middelen als apalutamide en darolutamide remmen eveneens  de AR).

Al deze medicijnen, ook wel genaamd Androgeen Receptor Targeted Agents ( ARTAs)   hebben dus uiteindelijk hetzelfde aangrijpingspunt. Studies met abiraterone en enzalutamide (waaronder [Cougar, Prevail](https://stichtingduos.nl/toelichting-bij-enzalutamide-metastatic-prostate-cancer-chemotherapy/), [Affirm](https://stichtingduos.nl/enzalutamide-participants-affirm-trial/)) zijn uitgevoerd zowel bij patiëntengroepen na eerdere docetaxel, als voorafgaande aan docetaxel chemotherapie. De  uitkomsten van de studies met deze middelen tonen net als docetaxel en cabazitaxel mediaan meerdere maanden overlevingswinst, waarbij de bandbreedte  heel groot is; van falen bij het eerste meetpunt op 3 maanden tot meerdere jaren overlevingsvoordeel.

Ook van ARTAs weten we inmiddels steeds beter hoe er mee om te gaan;het blijkt dat 1 op de 3  patiënten binnen 3-6 maanden al zekere ziekteprogressie hebben en dus helemaal geen baat hebben bij deze middelen. Bij ARTA is doorgaans  binnen een maand effect zichtbaar door een daling van het PSA . Als dit niet het geval is, is de kans aanzienlijk dat het middel faalt. Dan dient op kortere opnieuw röntgenonderzoek (doorgaans CT Scan)) plaats te vinden. (Een botscan geeft geen bruikbare informatie kort na start van welke behandeling dan ook). Dit om vroege ziektetoename uit te sluiten of aan te tonen en alsnog een effectieve behandeling in te zetten. De keuze tussen beide ARTAs  die als even effectief worden beschouwd, wordt vooral bepaald door bijwerkingen. Abiraterone moet met prednison gegeven worden en heeft op termijn meer cardiovasculaire bijwerkingen, een dunne kwetsbare huid en gewichtstoename door de prednison. Het nadeel van enzalutamide is vooral dat een deel van de patiënten enig concentratieverlies (cognitie) en vermoeidheid ervaart.

In het algemeen lijkt het erop dat patiënten met een  **agressiever  tumortype** (Gleason 8 en hoger)  minder baat hebben bij ARTAs  Hetzelfde geldt voor patiënten die korter dan 1 jaar een PSA respons  hebben gehad bij de castratiebehandeling. Dit berust echter op basis  van posthoc data analyses (niet tevoren in analyses meegenomen , pas na afloop van de studie onderzocht en daarmee minder zeker). Gleason en responsduur op ADT zijn dus wel met enig nut en ratio, maar niet met zekerheid te gebruiken in de afweging voor een individuele patiënt.

5. Welke volgorde? Cabazitaxel in 2e of 3e lijn, abiraterone of enzalutamide in de 2e of 3e lijn

Zowel cabazitaxel als docetaxel zijn veilig en worden redelijk tot goed verdragen. Wat tot recent  een moeilijk te beantwoorden vraag bleef, is welke volgorde in chemotherapie en ARTAs is te verkiezen. Immers alle hierboven genoemde middelen hebben overlevingsvoordeel getoond en zijn deels naast elkaar ontwikkeld. De beste volgorde is daarbij dan ook niet goed onderzocht. Het is de vraag hoeveel overlevingswinst in 2e lijn ( bv na cabazitaxel) overblijft wanneer een ander middel pas in 3e of  in 4e lijn wordt gegeven .

Dat geldt  allereerst  voor abiraterone en enzalutamide die immers hetzelfde aangrijpingspunt hebben (androgeenreceptor) en alleen al om die reden niet logisch na elkaar gegeven moeten worden. Er zijn echter ook aanwijzingen dat docetaxel naast chemotherapie-werking zelf ook een effect heeft op de androgeenreceptor en dat de werkzaamheid afneemt bij gebruik na eerder abiraterone en/of enzalutamide. Dat geldt niet voor cabazitaxel, dat werkt even goed ook na een ARTA behandeling. Lees voor meer achtergrondinformatie de resultaten van een DUOS studie: [*The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.*](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26278646/)

Vrijwel alle patienten krijgen tegenwoordig als eerste lijn een van de twee ARTAs gevolgd door docetaxel of andersom. Het meest onduidelijk was tot voor kort de beste behandeling in 3e lijn. Een cross-over naar de andere ARTA is deels aantrekkelijk omdat het in pilvorm is en bijwerkingen van chemotherapie mist, anderszijds was het werkelijke nut twijfelachtig en waren er rationeel dus  meer argumenten voor cabazitaxel chemotherapie. Veel patienten, maar ook artsen gaven desondanks toch voorkeur  de “cross-over” tussen de 2 ARTAs eerst te proberen.

Studie CARD onderzocht deze twee opties; cross-over naar de ARTA die de patiënt nog niet had gehad vs Cabazitaxel in een gerandomiseerde studie . CARD toonde ondubbelzinnig voordeel voor cabazitaxel  zowel in ziekteprogressievrije overleving alsook algehele overleving met een reductie in sterftekans van 36%. Lees [*Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer*](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911206)in NEJM.

Veel patiënten die terecht waren gekomen in de ARTA- crossover groep kregen later alsnog  cabazitaxel, maar dit had geen corrigerend effect op het overlevingsverschil meer en een vrijwel even grote groep bleek inmiddels te zwak voor cabazitaxel en kreeg alleen  palliatieve bestraling. De studie toont duidelijk aan dat cabazitaxel een plaats heeft in derde lijn en dat het na elkaar geven van abiraterone en enzalutamide ( of omgekeerd) medisch onjuist is

De CARD studie was positief op alle meetpunten, naast progressie vrije overleving en algehele overleving ook op PSA respons, pijn respons, tijd tot botcomplicaties En even belangrijk;  er was naast de betere effectiviteit ook  een gunstiger bijwerkingen profiel en daarmee in totaal een betere levenskwaliteit met de chemotherapie. Lees [*Patient-Reported Outcomes From the CARD Trial Favor Cabazitaxel for Treating mCRPC*](https://www.targetedonc.com/view/patient-reported-outcomes-from-the-card-trial-favor-cabazitaxel-for-treating-mcrpc-versus)

De laatste terughoudendheid voor de keuze van cabazitaxel zijn met met deze studieuitkomsten beslist verdwenen.

Docetaxel is en blijft een krachtig werkend taxaan bij prostaatkanker. Patiënten bij wie een gunstig effect wordt vastgesteld  (daling PSA, verbetering andere bloedwaarden, pijnvermindering, scanverbetering) dienen -als ze de behandeling goed verdragen- bij voorkeur met 10 kuren te worden behandeld. In de setting na abiraterone of cabazitaxel is zoals genoemd het effect minder en is sterk te overwegen als er na 3 of 4 kuren geen duidelijk signaal van werkzaamheid is, laagdrempelig over te gaan naar cabazitaxel.

6. Radium 223 behandeling

Radium-223 ( Xofigo) is een radioactieve stof die zich selectief richt op uitzaaiingen in de botten bij patiënten met prostaatkanker. Het geneesmiddel heeft een stralende werking op deze uitzaaiingen en zorgt er voor dat er DNA-schade optreedt in de tumorcellen. Radium-223 werkt daarmee niet op ziektelokalisaties buiten het skelet. Bij patiënten bij wie er dan ook een **grote ziektelast is buiten het skelet** ( forse uitzaaiingen in lymfeklieren, of in organen als long of lever) **heeft Radium-223 dan ook geen plaats**. Als er echter beperkte uitzaaiingen in lymfeklieren en duidelijk meer uitgezaaide ziekte in het skelet bestaat, is dat wel een indicatie voor een behandeling met Radium-223. Ook van Radium-223 therapie weten we van overlevingswinst en ook hier is het weer in dezelfde orde van grootte als in vergelijking met chemotherapie of een ARTA. **Radium-223 therapie blijkt zowel effectief voor als na docetaxel chemotherapie**. Docetaxel en cabazitaxel chemotherapie kunnen ook veilig gegeven worden na radium-223 therapie. Radium-223 is beschikbaar voor patienten met CRPC die behandeld zijn geweest met een ARTA  en doorgaans docetaxel, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie of zelf (in eerste instantie) afzien van chemotherapie. Radium-223 wordt gegeven in injectievorm, iedere vier weken, gedurende in principe zes keer. Radium-223 heeft relatief weinig bijwerkingen; er kan na de injectie sprake zijn van misselijkheid, braken of diarree en tijdelijke toename van pijnklachten. Lastig aspect van een Radium-223 behandeling is dat gedurende de 6 kuren niet goed is uit te maken bij welke patiënt er werkelijk effectiviteit is, PSA beloop is bijvoorbeeld geen goede parameter. Dat maakt dat artsen wel eens Radium-223 tot het laatst bewaren. Logisch is dat echter niet omdat het een effectieve behandeling is, weinig bijwerkingen geeft en juist vroeger in het ziektebeloop (bij alleen botuitzaaiingen) nuttig is, terwijl later in het ziektebeloop meer frequent orgaanuitzaaiingen voorkomen, waar Radium-223 dan geen optie meer is.

7. Immunotherapie

[Immunotherapie](https://stichtingduos.nl/immunotherapie/) bij prostaatkanker staat nog in de kinderschoenen. Bij prostaatkanker is in vergelijking met bv huidkanker (melanoom), longkanker en blaaskanker veel minder DNA schade en is daarmee minder herkenbaar als afwijkend weefsel voor bij een immuunrespons betrokken geactiveerde afweercellen. Prostaatkanker is daardoor **geen geschikte tumor voor enkelvoudige immunotherapie**. Onderzoek moet uitwijzen of toevoeging van een tweede middel wellicht de kans op effectiviteit vergroot. Wel is inmiddels duidelijk dat bij sommige patiënten (ongeveer 10%) sprake is van een veel hoger aantal mutaties ( MSI high) of een combinatie van meer mutaties en hogere immunogeniciteit ( CDK12), waarmee immunotherapie wellicht wel effectiever is. Om dat te bepalen moet eerst een DNA-analyse plaatsvinden op een vers tumormetastasebiopt. Dit soort onderzoek en behandeling vinden plaats in een beperkt aantal ziekenhuizen in Nederland.

8. Specifieke afwijkingen in de prostaatkanker

Bij DNA-analyses op een tumorbiopt kan ook sprake blijken van DNA repair deficiency (bv BRCA of BRCAness mutaties), waarmee nieuwere vormen van medicatie binnen bereik zijn (bv PARP remmers, of chemotherapie met een platinumderivaat).

Alles bij elkaar is bij ongeveer 20% van alle patiënten met uitgezaaide en castratieresistente prostaatkanker sprake van een of meer “targetable” specifieke mutaties, waardoor wellicht nog aanvullende behandelmogelijkheden bestaan. Dit is doorgaans echter alleen in enkele academische en/of grotere prostaatkankercentra en veelal alleen nog in onderzoekverband.

ESMO 2019 zijn uitkomsten van studie [PROFOUND](https://stichtingduos.nl/asco-2020-profound-resultaten-olaparib/) bekend geworden, waarbij de PARPremmer olaparib werd vergeleken met een “standaard”. De studie toonde  voordeel van olaparib, maar helaas was de gekozen “standaard” een cross- over tussen ARTAs , waarbij de CARD studie (zie eerder) nu juist had aangetoond dat dat niet voldoende effectief was en de standaard feitelijk cabazitaxel had moeten zijn. Olaparib is sinds december 2020 in Nederland wel beschikbaar. Patiënten die er voor in aanmerking komen (aangetoonde mutatie) moeten het  moment van inzet van de behandeling, bijvoorbeeld voorafgaand aan chemotherapie of niet eerder dan dat  chemotherapie niet (meer) effectief is gebleken,  met hun arts bespreken. Beide behandelingen (olaparib en chemotherapie) hebben deels vergelijkbare, maar deels ook verschillende bijwerkingen en de keuze moet in goed overleg worden gemaakt.

9. Lutetium-PSMA (evenals Actinium-PSMA en Thorium-PSMA)

[Lutetium,](https://stichtingduos.nl/lutetium-177-psma-studies/) Actinium en Thorium zijn radioactieve stoffen die indien gekoppeld aan PSMA en per infuus toegediend aan weefsel binden dat PSMA avide is ( PSMA bindt). Niet elke prostaattumor is PSMA avide en ook binnen dezelfde patiënt zijn er vaak PSMA avide en PSMA koude uitzaaiingen en/of tumorcellen in het bloed. Er is daarmee kans dat  maar een deel van de ziekte wordt behandeld. Omdat de PSMA PET scan juist de avide lesies in beeld brengt tonen de scans veelal fraaie verbetering,  maar wat koud is en dus geen target is, wordt niet in beeld gebracht. De werkelijk betekenis van een behandeling met Lutetium-PSMA op overleving moet daarmee echt nog blijken. De fase 3 VISION trial is inmiddels voor inclusie voltooid en zal (waarschijnlijk in 2021) een antwoord kunnen geven. Intussen is er wel een door een aantal Nederlandse patiënten gekozen weg  naar enkele klinieken in Duitsland waar men op commerciële basis Lutetium behandelingen kan krijgen. Het gaat daarbij om tienduizenden euros, die door de Nederlandse zorgverzekeraars gezien het (vooralsnog) ontbreken van bewijs voor levensverlenging, niet vergoed worden.

Zolang er nog gevalideerde (bewezen effectieve) behandelopties zijn, is er vooralsnog geen goede rationale voor [Lutetium-PSMA](https://stichtingduos.nl/lutetium-177-psma-studies/) . Het middel heeft soms ernstige bijwerkingen, waaronder het volledig stilvallen van de speekselklieren, omdat speekselklieren ook PSMA avide weefsel is. De reden dat dit soort behandelingen commercieel mogelijk is, heeft te maken met een andere goedkeuringsprocedure; Lutetium-PSMA is geen geneesmiddel en daarmee is geen sprake van dezelfde strikte registratieprocedure als voor geneesmiddelen wel geldt.

10. De ‘uitbehandelde patiënt’

Na abiraterone of enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel en Radium223 (bij patiënten met in hoofdzaak botuitzaaiingen) is er geen reguliere verdere therapie. Maar een patiënt in goede conditie en een behandelwens heeft meer opties. Anno 2020 kunnen we door middel van de eerder genoemde  biopsie het DNA van de tumor van een individuele patiënt analyseren en we weten inmiddels dat in ongeveer 20% van de patiënten een specifieke aanknoping wordt gevonden voor een aanvullende behandeling. De meeste grote centra bieden die optie in studieverband. Maar ook als er geen specifieke DNA afwijking wordt gevonden, kunnen er gerichte behandelingen zijn. Er wordt veel geschreven over, en gevraagd naar Lutetium-PSMA. Maar er zijn momenteel ook studies met andere aan PSMA gekoppelde targets. In enkele centra, waaronder het ErasmusMC Kankerinstituut, loopt bijvoorbeeld een studie met een bispecifiek antlichaam gericht tegen zowel PSMA als tegen CD3; CD3 is een aanknopingspunt op de T-cellen (eigen afweercellen), waarmee een immuunreactie opgeroepen kan worden.

Dit zijn geen studies die op de DUOS website worden geplaatst (lees ook: [Zijn alle uro-oncologische studies DUOS studies](https://stichtingduos.nl/zijn-alle-uro-oncologische-studies-duos-studies/)?). Dit soort eerste verkennende, vroeg klinische studies zijn kleinschalig, er is doorgaans maar plaats voor een of enkele patiënten tegelijkertijd. Al snel ontstaan wachtlijsten en zo’n studie kan ook snel weer sluiten in afwachting van vervolgstappen. Er lopen in de academische ziekenhuizen en kanker instituten doorgaans meerdere vroeg klinische studies parallel aan elkaar: soms gericht op een bepaalde ziekte, bv prostaatkanker, soms bredere studies. Dit kunnen studiebehandelingen zijn “first in human” waarbij het echt nog onbekend is wat werking en bijwerkingen zijn, maar ook studies, zoals de hierboven genoemde PSMA-CD3 antilichaam studie met beslist enige therapeutische intentie en verwachting. Patiënten moeten, indien gewenst,  omtrent dit soort  studie mogelijkheden hun behandelend arts gericht laten informeren in de centra, of al dan niet samen met hun huisarts zelf contact te leggen. Belangrijk is dan wel dat het ontvangende centrum alle medische gegevens heeft omdat juist ook weer bij dit soort vroeg klinisch onderzoek expliciete voorwaarden in de studieprotocollen zijn vastgelegd voor minimale conditie en orgaanfuncties, zoals van lever, nierfunctie en beenmerg .