

## II CHEMOTHERAPIE

Er zijn twee soorten medicijnen die het leven nog verlengen bij mannen met castratieresistente prostaatkanker (CRPC). De ene is celdodende chemotherapie. Dat is de klassieke 'chemo' die bij allerlei soorten kanker vaak wordt ingezet om de tumorgroei te onderdrukken. Tegen prostaatkanker worden dan docetaxel (merknaam Taxotere) en het nieuwere cabazitaxel (Jevtana) gebruikt. Het andere type medicijn werkt heel anders en is ook betrekkelijk nieuw. Het is net als cabazitaxel in 2011 in Nederland op de markt gekomen. Het gaat om abiraterone (Zytiga). Abiraterone blokkeert de testosteronsynthese. Dat is nuttig omdat kankercellen van castratieresistente prostaatkankers vaak zelf testosteron maken, of hun buurcellen stimuleren om testosteron te maken. Daar groeien ze lekker van. De traditionele hormoontherapieën die de testosteronproductie in testikels en bijniereën remmen hebben daar onvoldoende invloed op. Dat komt doordat er toch een verschil is tussen de al bekende medicijnen voor hormonale behandeling bij prostaatkanker. Die grijpen in op de hormonale regelsystemen in het leven. Abiraterone werkt niet hormonaal maar biochemisch: het blokkeert domweg de synthese van testosteron in het lichaam. Abiraterone is dus ook geen klassiek chemotherapeutisch middel. Het valt er een beetje buiten, maar wordt toch in dit hoofdstuk behandeld omdat er op het ogenblik veel discussie is over de vraag van behandelvolgorde van abiraterone en die echte chemotherapie.

Doordat die middelen zo nieuw zijn, en er nog veel onderzoek gaande is, veranderen de ideeën over het toepassen van docetaxel, cabazitaxel en abiraterone van maand tot maand, zeggen de artsen die castratieresistente prostaatkankerpatiënten in behandeling hebben. Meestal, als je zo'n uitgezaaide tumor hebt die niet meer op hormoontherapie reageert, ben je onder behandeling van een medisch-oncoloog. Dat is een medisch specialist die is gespecialiseerd in tumorbehandeling met chemotherapie. Over de volgorde waarin die middelen na elkaar bruikbaar zijn en voor wie de middelen het geschiktst zijn is nog veel onzeker.

Misschien vind je het vreemd dat chemotherapie pas zo laat in dit boek aan de orde komt. Veel mensen denken bij 'kanker' meteen ook aan 'chemotherapie'. Chemotherapie met celdodende medicijnen is inderdaad een gebruikelijke therapie bij veel soorten kanker. Door chemotherapie alleen geneest een kankerpatiënt echter vrijwel nooit. Genezend bedoelde behandelingen zijn operaties en bestralingskuren, hoewel ook die niet altijd slagen.

Chemotherapie wordt bij andere kankersoorten ook wel vaak gegeven als aanvulling op een operatie of bestraling. Dat is dan om de kans te verkleinen dat eventueel achtergebleven groepjes kankercellen toch nog uitgroeien. Op die manier draagt chemotherapie wel bij aan de genezing van een kanker. Dat is bij prostaatkanker nog niet gebruikelijk, omdat de nieu-

we chemotherapiemedicijnen daarvoor nog niet onderzocht zijn. Dat onderzoek is wel bezig. Wel wordt hormoontherapie als aanvullende therapie op bestraling gegeven.

Bij prostaatkanker is in de vorige eeuw wel geprobeerd om patiënten met uitgezaaide kanker met chemotherapie langer te laten leven, maar de kuren waren nooit succesvol. Chemotherapie voegde niets toe aan de operaties, de bestralingen en, bij uitgezaaide prostaatkanker, aan de hormonale behandeling.

Tot 2004. Toen bleek uit onderzoek dat het middel docetaxel (merknaam Taxotere) wel levensverlengend werkt bij uitgezaaide prostaatkanker. De levenswinst bedroeg gemiddeld 2,5 maand (18,9 maanden met, versus 16,5 maand zonder docetaxel). Die 2,5 maand is een soort gemiddelde. Je moet je er niet blind op staren. Er zijn mensen bij wie chemotherapie veel meer levenswinst geeft. Daartegenover zijn er mensen die er vrijwel niets aan hebben. Die eventueel alleen last hebben van de bijwerkingen.

Nadat duidelijk was dat docetaxel werkt, wordt er weer veel onderzoek gedaan naar chemotherapie bij prostaatkanker. Dat heeft de afgelopen jaren dus cabazitaxel en abiraterone opgeleverd. En er is de komende jaren nog veel meer nieuws te verwachten.

Cabazitaxel en abiraterone mogen allebei gebruikt worden nádat je docetaxelkuren hebt gehad. Dat komt doordat medicijnen altijd wat voorzichtig worden geïntroduceerd. De belangrijkste overheidsorganen die medicijnen beoordelen op de balans tussen werking en veiligheid eisen doorgaans dat een nieuw medicijn 'achter in de rij aansluit'. Als er voor een ziekte al een werkzaam medicijn is, dan wordt een nieuw medicijn doorgaans eerst alleen goedgekeurd voor gebruik ná dat bestaande medicijn. De fabrikant van het nieuwe middel kan vervolgens gaan onderzoeken of zijn middel misschien ook beter is dan het oude medicijn. Uiteindelijk kan zijn middel de 'eerstelijnsbehandeling' worden. Het duurt vaak een paar jaar voordat de beste volgorde is uitgevogeld. Tot die tijd is er onzekerheid en zijn er vaak keuzemogelijkheden.

In zo'n fase zitten we nu. Dat is mooi, want er zijn nieuwe medicijnen die bij sommige patiënten maanden, in enkele gevallen jaren, aan het leven gaan toevoegen. Anderzijds is er soms wat onzekerheid over de vraag wat te doen. Daar moet je in de spreekkamer met de arts uit zien te komen.

Heb je een uitgezaaide prostaatkanker die niet meer op welke hormoontherapie dan ook reageert, dan zijn er een paar mogelijkheden.

Ook nu weer is 'even afwachten' vaak een goede optie. Je kanker is wel uitgezaaid, maar soms groeit hij niet hard en geeft geen last. Zonder chemo is het leven leuker dan met. Dokters die daarin meegaan laten je bijvoorbeeld om de zes tot acht weken bloed prikken, om te kijken hoe het gaat. De grootste bedreiging bij een uitgezaaide prostaatkanker is een uitzaaiing die in een bot groeit. Heb je maar last van één botmetastase, dan kun je die soms kort laten bestralen. Bij een paar botmetastasen kun je radionucliden krijgen die pijn van een paar metastasen verminderen.

Maar er komt waarschijnlijk een periode waarin je PSA opeens flink omhoog schiet, je bloedwaarden verslechteren en je misschien al pijnstillers gebruikt tegen de pijn door botmetastasen. Als je dan nog een redelijke

conditie hebt, niet langdurig in bed ligt bijvoorbeeld, en geen moeilijke suikerziekte, of ernstige long- of hartziekte, dan bespreekt de arts chemotherapie met je.

Eerst is dan docetaxel aan de beurt. Een dokter in Europa mag officieel niet met cabazitaxel of abiraterone beginnen. In de Verenigde Staten is dat inmiddels al anders. Daar is het sinds december 2012 toegestaan om met de nieuwe abiraterone te beginnen die de testosteronaanmaak blokkeert. En om pas daarna de 'echte' chemotherapie toe te passen.

Docetaxel wordt doorgaans in maximaal tien 'kuren' gegeven. Eén kuur is één infuus van het medicijn en dan drie weken tweemaal daags een pilletje prednison slikken. Na ongeveer drie kuren kijkt de oncoloog of er enig effect is te zien. Blijft dat uit, dan kun je beter stoppen, want dan heb je alleen last van de bijwerkingen, zoals verminderde afweer, vermoeidheid, tintelende vingers door zenuwbeschadiging en nageluitval.

De bedoeling van docetaxel is dat de tumorhaarden wat slinken, of in ieder geval stoppen met groeien. Dat gebeurt vaak, maar niet bij iedereen. Het resultaat is dus wisselend. De gemiddelde patiënt heeft er 2,5 maand levenswinst door. Je weet het resultaat niet van te voren. Sommigen hebben er niks aan, sommigen winnen meer dan een jaar. Als het middel aanslaat is het verstandig zoveel mogelijk van de tien kuren te nemen.

Gaat het daarna goed, dan is het de gewoonte om daarna te wachten tot PSA- en bloedwaarden weer echt verslechteren en de pijn door botmetastasen weer opspeelt. Een paar weken, soms zelfs een paar maanden. Hoewel, over dat wachten bestaat al twijfel bij artsen. De neiging is om bij mensen met een tamelijk agressieve kanker opnieuw chemotherapie te proberen. Nog een keer docetaxel, of overstappen op cabazitaxel. Maar bij mensen met een toch wat rustiger en trager ziektebeeld overwegen veel dokters nu om het met abiraterone te proberen, en daar dan snel mee te beginnen. De kanker slinkt er eigenlijk niet door. Hij stopt wel met groeien, als het middel aanslaat. En er is weer maanden levenswinst, gemiddeld. Abiraterone heeft veel minder bijwerkingen dan docetaxel en cabazitaxel.

Waarom dan niet begonnen met abiraterone, en pas met chemo beginnen als abiraterone niet meer werkt? Er wordt zelfs gespeculeerd dat abiraterone, dat immers op een nieuwe manier de testosteronproductie stil legt en daarmee ook een soort 'hormoontherapie' kan worden genoemd, de eerdere hormoontherapie zal kunnen verdringen. Tja, het mag nog niet in Europa. Maar er is ook twijfel: werkt chemo nog wel zo goed bij patiënten die eerst abiraterone hebben gehad? Dat wordt nu nog onderzocht.

Er is twijfel en onzekerheid, want zelfs met drie medicijnen zijn al heel wat combinaties mogelijk: eerst docetaxel, dan cabazitaxel en vervolgens nog abiraterone. Of kunnen die twee laatste beter andersom? In elk geval zijn er wat mannen die met die middelen hun leven al wel twee jaar hebben verlengd. Maar van te voren valt niet te zeggen wie de gelukkigen zijn.

De onzekerheid over wat te doen zal alleen maar toenemen. Sommige medicijnen die beloftevol leken, stellen in de praktijk teleur. Sipuleucel bijvoorbeeld was een paar jaar geleden een middel waar veel patiënten hun hoop op hadden gevestigd, maar het gaat een beetje ten onder in het ge-

weld van de nieuwere middelen die daarna kwamen. Het is de vraag of het nog veel gaat bijdragen.

In veel Nederlandse ziekenhuizen kunnen patiënten met castratieresistente prostaatkanker inmiddels wel het nog nieuwere middel enzalutamide krijgen. Dat is in wezen een concurrent van abiraterone. Het zorgt ervoor dat cellen niet meer op het groeibevorderende signaal van testosteron reageren. En in een paar ziekenhuizen begint onderzoek naar weer nieuwe middelen: radium-223 (merknaam Alpharadin), een medicijn dat met radioactiviteit botmetastasen bestrijdt, met minder bijwerkingen, naar het zich laat aanzien, dan de bestaande radionucliden. En cabozantinib, een middel met weer een heel andere werking.

- *Nog een goed jaar gehad*

**Corry:** 'Het eerste jaar na de castratie heeft Kees een heel goed jaar gehad. Na een halfjaar, in juli heeft hij een botscan gehad waarop één klein plekje te zien was. De uroloog zei dat het gelukkig nog niet op zijn wervelkolom zat. Een paar maanden later, op een volgende botscan, had hij meer plekjes. En een halfjaar later nog weer meer. Het was wel duidelijk dat de tumor toch weer aan het groeien was. Toch hebben we toen nog een lange en zware reis naar Petersburg gemaakt. Het eerste stuk met de caravan, door Estland, Letland en Litouwen. Daarna met een bus en een reisgezelschap door naar Petersburg. Op de terugreis kreeg hij verschrikkelijke pijn in zijn rug. We hadden wel zware pijnstillers mee, voor het geval dat. In de zomer, anderhalf jaar na het begin van de hormonale behandeling, kon hij met een chemotherapiestudie meedoen.'

**Kees:** 'Drie keer chemo, dan een keer een nieuw middel, en dan nog een keer hetzelfde. Dat andere middel moest uit de kernreactor in Petten komen, maar die was door een storing gesloten en er was een tekort aan dat medicijn. Dus dat werd wachten en er kwam een keer een medicijn ergens anders vandaan. Maar uiteindelijk zijn we daarmee gestopt. Ik werd wel kaal, maar de bloedwaarden deden niks. Dat heeft geen zin meer gehad.'

**Corry:** 'Toen je met die studie stopte, had je geen pijn. Maar er werd gezegd dat er geen behandeling meer was die de kanker nog kon onderdrukken. Dat er eigenlijk alleen nog aan pijnbestrijding kon worden gedaan.' ●

#### WAT ZEI DE OUDE RICHTLIJN?

Toen de richtlijn in 2007 werd gepubliceerd was alleen docetaxel beschikbaar voor chemotherapie bij castratieresistente prostaatkanker.

#### WAT BETEKENT DE RICHTLIJN?

Door snelle nieuwe ontwikkelingen is de richtlijn verouderd.

#### WAT TE DOEN?

Chemotherapie met docetaxel en cabazitaxel, en ook abiraterone zijn middelen die je kunt proberen om je leven nog iets te verlengen. Niemand kan echter voorspellen of de kuren aan zullen slaan. De afgelopen jaren is chemotherapie snel een gewone therapie voor mannen met castratieresistente prostaatkanker geworden. Chemotherapie is weer een kwestie van kansen afwegen, zoals je waarschijnlijk al vaak tijdens je ziekte hebt gedaan. Er is

bijvoorbeeld een goede kans je kwaliteit van leven toeneemt. Neem je docetaxel met prednison, dan loop je een kans van 7 procent op bijwerkingen waar je een tijdje goed ziek van bent. Dat is niet leuk, helemaal niet in wat wel eens je laatste levensjaar kan zijn. Maar daartegenover staat een kans van 20 procent dat je je een tijdlang duidelijk beter voelt. Datzelfde geldt globaal ook voor cabazitaxel. Hoewel de bijwerkingen misschien wat minder zijn, zijn ze soms wel ernstiger. Je kunt er dus pech mee hebben, maar bij de moderne chemotherapie bij kanker heeft minder bijwerkingen dan de beruchte oude kankermedicijnen. Abiraterone lijkt nog beter verdraagbaar, maar het is de vraag of je er een agressieve kanker mee onder de duim houdt.

Je kunt lang denken en er veel over praten voordat je een keus maakt. Maar op gegeven moment kun je het in overleg met je oncoloog ook gewoon een aantal kuren proberen. Na een keer of drie bespreek je sowieso met de oncoloog hoe het gaat, en of de laboratoriumwaarden en eventuele scans aangeven dat er resultaat is. Dan kun je besluiten om te stoppen of door te gaan.

Als je geen chemotherapie neemt, of ermee stopt, is het een kwestie van afwachten hoe, en waar de tumor last en pijn gaat veroorzaken. Daar zijn verzachtende behandelingen voor.