

Nederlandse update over ontwikkelingen in de uro-oncologie

DRS. TWAN VAN VENROOIJ, WETENSCHAPSJOURNALIST

Het jaarsymposium van de Stichting Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS) vond 8 december jl. voor de zevende keer plaats en wel in boerderij Mereveld bij Utrecht. Tijdens het symposium besprak keynote speaker prof. dr. Nick James (University of Birmingham, Verenigd Koninkrijk) de ontwikkelingen op het gebied van prostaat- en blaaskanker, rapporteerden diverse DUOS-werkgroepen en kwamen onderwerpen zoals immuuncheckpointinhibitie bij blaaskanker aan bod.

Nucleair geneeskundige drs. Arthur Braat (Universitair Medisch Centrum Utrecht) was gevraagd om de behandeling van prostaatacarcinoom met lutetium-177-PSMA te bespreken. Deze behandeling bestaat uit radioactief lutetium gekoppeld aan een eiwit met hoge affiniteit voor de PSMA-receptor, onder meer aanwezig op prostaatkankercellen. Het Utrechtse umc is momenteel het enige ziekenhuis in Nederland waar deze veelbelovende behandeling wordt aangeboden. Braat begon met te vertellen dat hoewel PSMA staat voor *prostate-specific membrane antigen*, het niet zo is dat de receptor enkel tot expressie komt op prostaatkankercellen. “Heel veel carcinomen brengen PSMA tot expressie. Maar het is bij prostaatkanker voor het eerst toegepast.”

Over de nieuwe behandeling is nog veel onduidelijk. Zo vertelde Braat onder meer dat het nog niet duidelijk is welke patiënten het meeste baat hebben bij deze behandeling. In een Duitse consensusbijeenkomst van behandelaars met ¹⁷⁷Lu-PSMA is besloten dat dit de groep zou moeten zijn met castratieresistent prostaatacarcinoom (CRPC) die ten minste één behandeling met niet-steroidale anti-hormonale therapie hebben gehad (enzalutamide of abirateron) en ten

periode minimaal twee meter afstand houden van anderen en dus voor zichzelf kunnen zorgen. Tevens lijkt de aanwezigheid van de PSMA-receptor op tumorcellen, gemeten met een PSMA-PET-scan, te voorspellen of de behandeling succes zal hebben.

Ook zijn er nog beperkt data over de effectiviteit van de behandeling. Uit retrospectieve gegevens - er zijn nog geen prospectieve resultaten - blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten ondanks behandeling progressief blijft, toonde Braat. “Daarnaast toont ongeveer de helft een PSA-daling van meer dan 50%.” Over de effecten op de overleving is nog weinig bekend. Een kleine studie waarin werd vergeleken met een historische controlegroep toonde een overlevingswinst van ongeveer drie maanden (19,7 versus 29,4 weken). De toxiciteit van de behandeling is relatief mild, met voornamelijk anemie (10%), leukopenie (<5%) en trombocytopenie (4%). De belangrijkste bijwerking is echter xerostomie (circa 15%), een droge mond als gevolg van aantasting van de speekselklieren, die ook PSMA tot expressie brengen. “Dit leidt tijdelijk tot een vermindering van de speekselproductie en tot smaakverlies, en dat is ook belangrijk voor de kwaliteit van leven.”

In Utrecht zijn tot nog toe 27 patiënten behandeld, waarvan uitkomsten

isotopen soms indrukwekkende resultaten worden behaald.

STAMPEDE stoomt door

STAMPEDE-hoofdonderzoeker prof. dr. Nick James ging in op de ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van prostaatacarcinoom. Hij besprak onder meer hoe de multi-arm-STAMPEDE-studie een succesverhaal is geworden. Daarbij speelt een belangrijke rol dat het mogelijk is gebleken om snel nieuwe onderzoekarmen toe te voegen aan de studie, vertelde James. Zo is recentelijk een arm met standaardzorg plus metformine toegevoegd



Stichting DUOS Dutch Uro-Oncology Studygroup

en zal binnenkort een arm starten waarin het effect van PARP-remmers wordt onderzocht bij patiënten met mutaties die wijzen op gevoeligheid voor PARP-inhibitie, ongeveer 15% van de patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Tevens stond James stil bij de bevindingen die STAMPEDE inmiddels heeft opgeleverd. Zo toonde het onderzoek aan dat docetaxel de overleving verbetert bij patiënten met hormonaïeve, gemetastaseerde prostaatkanker. James stelde dat docetaxel overwogen moet worden als standaardbehandeling bij nieuw-gediagnosticeerde mannen. James: “Er is nu discussie over een verschil in effect van docetaxel bij patiënten met hoog- en laag-volumeziekte. Wij vonden zowel bij patiënten met gemetastaseerde als niet-gemetastaseerde ziekte een voordeel van docetaxel op de *failure-free survival*. Gezien dit effect in beide groepen, lijkt het mij vreemd dat er bij een lager ziektevolume ineens geen effect meer is van docetaxel.” James vertelde verder dat uit een nieuwe, nog te presenteren analyse van *patient reported outcomes* blijkt dat M0-pa-

tiënten een *quality-adjusted life year* winnen bij toevoegen van docetaxel. “Wat betreft kosteneffectiviteit weegt dit voordeel ruim op tegen de kosten van de behandeling.”

De Britse hoogleraar benadrukte verder dat zogenoemde *forest plots*, bijvoorbeeld om de resultaten van subgroupanalyses weer te geven, voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden.¹ Een dergelijke analyse suggereerde eerder dat er geen effect was van docetaxel bij lage tumorvolumes. James: “Dit is vooral bedoeld om te kijken of een effect eenzelfde richting uit wijst. Als hierin een afwijkend effect wordt gezien, moet sterk rekening worden gehouden met een toevallige uitschieter. Zonder plausibele biologische reden zou een dergelijke bevinding genegeerd moeten worden.”

De studie heeft inmiddels ook getoond dat het toevoegen van zoledroninezuur geen effect had op de overleving, en verrassend genoeg ook een zeer

dan betrekkelijk dichtbij het moment van overlijden is. Anderzijds duurt de tijd tot het falen van de behandeling bij docetaxel korter, maar in dat geval zijn er nog meer opties voor een salvagetherapie. Het lijkt erop dat deze behandelingen wat betreft de belangrijkste uitkomsten een relatief vergelijkbaar resultaat geven.”

ProZib-database toont variatie zorg

Dr. Katja Aben (IKNL) vertelde over de Prostaatkanker in Beeld (ProZIB)-database, een landelijke kwaliteitsregistratie voor prostaatkankercare. Voor de database worden klinische gegevens verzameld in alle Nederlandse ziekenhuizen en vullen prostaatkankerpatiënten vragenlijsten in over hun kwaliteit van leven. Aben vertelde dat het doel van de registratie is om de kwaliteit van de prostaatkankercare verder te verbeteren door het in kaart brengen van de variatie in de zorg en *best practices*. “Het belangrijkste hierbij is dat we willen kijken naar de factoren die ten grondslag liggen aan de variatie, zodat je aanknopingspunten hebt om de zorg te verbeteren. Daarbij willen we op basis van de data een uniforme lijst van evidence-based indicatoren maken die iets zeggen over de kwaliteit van de prostaatkankercare. Als we deze opnemen in de Nederlandse Kankerregistratie ontstaat een manier om de zorg continu te monitoren.”

Uit een analyse van data die zijn verzameld tussen oktober 2015 en april 2016 bleek onder meer dat bij zeerlaag-risicoprostaatacarcinoom, ofwel laag-risicoprostaatacarcinoom met maximaal twee positieve bipten, in bijna 90% van de gevallen actieve surveillance werd toegepast. Ook bij patiënten met laag-risicoprostaatacarcinoom was dit bij een aanzienlijk deel het geval.

Verder toonde Aben dat 90% van de met een prostatectomie behandelde patiënten met hoog-risicoprostaatkanker en volgens het MSKCC-nomogram >10% kans op positieve klieren, een pelviene lymfeklierdissectie (PLND) onderging en dat bij 28% een positieve klier werd aangetroffen. Bij de hoog-risicopatiënten met meer dan 10% kans op positieve klieren die waren behandeld met radiotherapie werd minder vaak een lymfeklierdissectie verricht (32%), en werd bij 46% een positieve klier gevonden. Bij de hoog-risicoprostaatkankerpatiënten met een lage kans (<10%) op positieve klieren, werd

Aben: “Met de ProZIB-database willen we de kwaliteit van de prostaatkankercare verbeteren”

minste één behandeling met chemotherapie (docetaxel of cabazitaxel). Braat: “Onze indicatie is momenteel enkel dat het moet gaan om fitte, uitbehandelde prostaatkankerpatiënten met nog een redelijke levensverwachting en zonder nierinsufficiëntie. Veelal hebben zij al deze vier therapieën al gehad.” Verder is belangrijk dat patiënten zelfstandig zijn wat betreft hun algemene dagelijkse verzorging, benadrukte Braat, omdat de patiënt gedurende ongeveer twee weken radioactief blijft. Daarom moet hij tijdens deze

beschikbaar zijn over vijftien patiënten behandeld met twee cycli, vertelde Braat. Dit leidde onder meer tot een afname van pijnklachten bij ongeveer 30% van de patiënten. Een daling van het PSA werd gezien bij dertien patiënten (87%) en een PSA-daling van meer dan 50% werd gezien bij zeven patiënten (47%). De andere twee patiënten waren progressief. Inmiddels experimenteert de Duitse onderzoeksgroep uit Heidelberg met nieuwe vormen van PSMA-therapie, vertelde Braat, waarbij met andere radioactieve

bij 16% toch een PLND uitgevoerd. Aben vertelde verder dat er wat betreft de toepassing van een PLND grote praktijkvariatie bestaat. Dit heeft onder meer te maken met regionale afspraken die van elkaar verschillen. “Er zijn radiotherapiecentra die een PLND min of meer eisen voorafgaand aan de bestraling, terwijl andere centra dat niet doen.” Zij concludeerde dat vanuit het perspectief van de patiënt de variatie in de toepassing van een PLND moeilijk is uit te leggen en onwenselijk is. “Het Landelijk Platform Radiotherapie Urologie en de Nederlandse Vereniging voor Urologie gaan nu met elkaar om tafel zitten om meer uniformiteit hierin te creëren, door landelijke werkafspraken hierover te maken en eventueel door aanpassing of verduidelijking van de richtlijn.”

BladderPath

Vervolgens gaf James nog een presentatie, maar nu met blaaskanker als onderwerp. Hij begon met een provocerende stellingname door vraagtekens te zetten bij de huidige manier van diagnosestelling bij blaaskanker. “Ik kan geen enkele andere diagnostische methode bedenken waarbij er met een hete naald door weefsel wordt getrokken en dit vervolgens stadiëring wordt genoemd.” Daarbij is er een risico op verspreiding van tumorcellen en is de diagnostische waarde relatief beperkt, stelde James. Hij wees er daarbij op dat de diagnose bepaald met een transurethrale resectie (TUR) na een cystectomie in 40% van de gevallen moet worden bijgesteld.

James en collega's willen in een nieuwe studie, de BladderPath-trial, onderzoeken of bij een deel van de patiënten afgezien kan worden van een initiële TUR. In de studie wordt bij een verdenking op een spierinvasieve tumor een biopsie gebruikt om vast te stellen of hiervan sprake is, en worden patiënten met niet-invasieve tumoren vervolgens behandeld met een TUR, of bij spierinvasieve tumoren direct met bijvoorbeeld een cystectomie. Daarbij wordt ook MRI ingezet. James: “We hopen dat dit ertoe leidt dat een deel van de patiënten met spierinvasieve tumoren geen TUR meer krijgt en dat de tijd tot het krijgen van de juiste behandeling verkort wordt.”

Ook pleitte James voor het vaker overwegen van een blaassparende behandeling. Hij toonde een studie waaruit bleek dat een salvage-operatie na chemoradiotherapie niet gepaard gaat met slechtere uitkomsten. Uit een update van de BC2001-studie van James en collega's, naar radiotherapie met of zonder chemotherapie bij spierinvasieve tumoren, blijkt verder dat neoadjuvante chemoradiotherapie leidt tot een significant betere metastasevrije overleving en tot minder salvagecystectomieën, hoewel de totale overleving niet verschilde. James: “Er is geen overtuigend bewijs dat een

chirurgische behandeling superieur is ten opzichte van een initiële blaassparende behandeling met eventueel een salvagebehandeling.”

Gemetastaseerd prostaatcarcinoom

Dr. André Bergman (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) besprak verschillende studies die zijn geïnitieerd vanuit de DUOS-werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Hij ging onder meer in op de ReCab II-trial, een gerandomiseerde fase 2-studie naar de toevoeging van rhenium-188 aan cabazitaxel bij patiënten met gemetastaseerd CRPC (mCRPC). Berg-

man: “Het idee hierachter is dat er mogelijk een synergistische werking is tussen dit radiofarmacon en chemotherapie, wat de progressievrije overleving maar ook de palliatie van pijnklachten ten goede kan komen.” De studie wordt gecoördineerd vanuit VUmc te Amsterdam en includeert sinds juni 2016 patiënten. In totaal zijn er nu 32 van de beoogde 86 patiënten behandeld, vertelde Bergman. De inclusieperiode zal worden verlengd.

Daarnaast werd de voortgang besproken van de CABAZIPET-studie, waarin middels herhaalde choline-PET-scans een respons op cabazitaxel wordt voorspeld, de CARD-studie waarin patiënten die eerder zijn behandeld met docetaxel en binnen een jaar progressief waren op abirateron of enzalutamide worden gerandomiseerd tussen cabazitaxel en abirateron of enzalutamide, en de CABA-V7-studie naar de activiteit

van cabazitaxel bij patiënten bij wie een AR-V7-variant is vastgesteld in circulerende tumorcellen. De OSTRICH-studie is in juni 2017 van start gegaan. Deze gerandomiseerde fase 2-studie bij

Hamberg stelde dat deelnemen aan studies eigenlijk deel moet uitmaken van de standaardzorg zoals die in een ziekenhuis wordt geleverd. Hamberg: “Studies doen is naar mijn mening

Aanbieden studies standaardzorg

Internist-oncoloog dr. Paul Hamberg (Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam) ging in op het optimaliseren van de participatie aan studies.

kunnen deelnemen.” Artsen zijn dit eigenlijk ook verplicht, toonde Hamberg, gezien de aanbeveling in de ASCO-richtlijn om patiënten ook de keuze te geven om een experimentele behandeling te krijgen. “Het is geen voorrecht voor de patiënt, maar je hebt als behandelaar de verplichting om patiënten studies voor te leggen.” Wel kost deelname aan studies tijd, benadrukte Hamberg, terwijl hiervoor nog geen goede financieringsstructuur bestaat. Om dit te verbeteren, is er volgens hem een rol weggelegd voor beroepsverenigingen en onderzoeksgroepen zoals DUOS. “We moeten vaker tegen verzekeraars zeggen: het is geen luxe maar gewoon standaardzorg.”

Verpleegkundig specialist Suzan Ras (Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam) besprak hoe in het Franciscus Gasthuis & Vlietland de kwaliteit van leven van prostaatcarcinoompatiënten wordt gemonitord. Het ziekenhuis heeft hiervoor een aparte tool ontwikkeld, prostaat-online, waarvoor patiënten om de drie maanden vragenlijsten zoals de FACT-P invullen. Daardoor ontstaat over een langdurige periode inzicht in de kwaliteit van leven en wordt dit standaard besproken tijdens een bezoek aan de polikliniek. De vragenlijsten worden toegestuurd per e-mail, maar kunnen ook via een app worden beantwoord, vertelde Ras. Verder voeren verpleegkundig specialisten nu nog eventuele wijzigingen in het beleid in het systeem in, maar is het de bedoeling dat dit in de toekomst automatisch plaatsvindt. Momenteel vullen 168 patiënten gegevens in. Ras: “We willen in de toekomst prostaat-online graag beschikbaar stellen voor alle DUOS-centra die hier interesse in hebben en willen ook graag gezamenlijk data-analyses doen. Verder hopen we dit uit te breiden naar andere oncologische patiëntencategorieën.”



Ziekenhuizen die deelnemen in Stichting DUOS

man: “Het idee hierachter is dat er mogelijk een synergistische werking is tussen dit radiofarmacon en chemotherapie, wat de progressievrije overleving maar ook de palliatie van pijnklachten ten goede kan komen.” De studie wordt gecoördineerd vanuit VUmc te Amsterdam en includeert sinds juni 2016 patiënten. In totaal zijn er nu 32 van de beoogde 86 patiënten behandeld, vertelde Bergman. De inclusieperiode zal worden verlengd. Tevens bracht Bergman de RARE-studie onder de aandacht. In deze fase 3-studie wordt de overleving vergeleken tussen radium-223 en rhenium-188 bij mCRPC-patiënten met skeletmetastasen. Mogelijk levert behandeling met rhenium-188 een betere overleving op, vertelde Bergman, maar ook belangrijk is dat de kosten van rhenium-188 be-

van cabazitaxel bij patiënten bij wie een AR-V7-variant is vastgesteld in circulerende tumorcellen. De OSTRICH-studie is in juni 2017 van start gegaan. Deze gerandomiseerde fase 2-studie bij

Hamberg stelde dat deelnemen aan studies eigenlijk deel moet uitmaken van de standaardzorg zoals die in een ziekenhuis wordt geleverd. Hamberg: “Studies doen is naar mijn mening zeker niet een zaak van alleen de academische en topklinische ziekenhuizen. Ik denk dat elke internist-oncoloog die aan patiëntenzorg doet, ook moet zorgen dat patiënten aan studies

Hamberg stelde dat deelnemen aan studies eigenlijk deel moet uitmaken van de standaardzorg zoals die in een ziekenhuis wordt geleverd. Hamberg: “Studies doen is naar mijn mening

Vogel: “Je ziet dat bij lage PSA-waarden, waarbij juist de sensitiviteit zwaar weegt, choline-PET/CT bij 12% van de patiënten een tumor vindt, terwijl dit met (gallium-)PSMA-PET/CT bij 50% het geval is”

Immunotherapie bij blaascarcinoom

Dr. Michiel van der Heijden (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) rapporteerde over de ontwikkelingen binnen de werkgroep Spierinvasief urotheelcelcarcinoom. Hij vertelde onder meer over een neoadjuvante studie met ipilimumab en nivolumab bij hoogrisico resectabel urotheelcelcarcinoom die naar verwachting in januari 2018 in het Antoni van Leeuwenhoek gaat lopen. Deelnemers worden behandeld met een sequentieel behandelingschema van ipilimumab, gevolgd door een combinatie van nivolumab en ipilimumab en daarna nog nivolumab. De belangrijkste uitkomstmaat is of de cystectomie binnen twaalf weken kan worden uitgevoerd.

Ook vertelde Van der Heijden over een bladder-registrystudie, een prospectieve cohortstudie. “Het idee is om een observationele cohortstudie te

doen waarbij een biobank wordt aangeged en klinische uitkomsten worden bijgehouden. Uiteindelijk is het plan om ook vergelijkende studies met nieuwe behandelingen in te bouwen, enigszins vergelijkbaar met het design van de STAMPEDE-studie. Deze studie wordt momenteel voorbereid. Gezien de complexiteit van deze studie zal die waarschijnlijk niet op heel korte termijn starten.”

Checkpointremmers bij blaascarcinoom

Dr. Astrid van der Veldt (Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam) ging in op immuuncheckpointinhibitie bij blaascarcinoom. Zij vertelde onder meer dat er nu vijf checkpointinhibitoren zijn geregistreerd voor behandeling: atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab en pembrolizumab. “Maar als je goed kijkt naar alle studies hiermee, is er maar één positieve fase 3-studie; die met pembrolizumab. Dit is door de FDA en de EMA goedgekeurd voor behandeling in de tweede lijn bij platinumresistent blaascarcinoom.”

Ook de Commissie BOM heeft zich uitgesproken over checkpointremming bij blaascarcinoom.⁵ In november 2017 publiceerde zij het standpunt dat de klinische meerwaarde van nivolumab en atezolizumab voor deze indicatie niet kan worden beoordeeld wegens een gebrek aan fase 3-studies. Op dit moment is er volgens de commissie bij platinumresistent blaascarcinoom daarom alleen een indicatie voor pembrolizumab.

Vervolgens besprak Van der Veldt enkele blaascarcinoomstudies waarin de waarde van PD-L1 als biomarker was onderzocht. Een van deze onderzoeken toonde dat patiënten met een hoge expressie van de potentiële biomarker slechter reageerden op behandeling met zowel immuno- als chemotherapie. “De grote vraag is dan of dit nu een predictieve marker is of eigenlijk een prognostische marker, omdat ook in de chemotherapiegroep er een effect van de PD-L1-status lijkt te bestaan.” Verder is de waarde van PD-L1 als biomarker nog niet goed duidelijk wegens het gebruik van verschillende methoden om de expressie te bepalen, vertelde Van der Veldt. “De studies gebruiken verschillende PD-L1-tests en ook de cut-offwaarde en de manier van kwantificeren is vaak verschillend.”

Mogelijk is het met (een combinatie van) andere markers wel mogelijk om het effect van checkpointinhibitie te voorspellen, toonde Van der Veldt. “Naast tumorcellen lijken ook de immuuncellen en de tumorvasculatuur belangrijk bij de immuunrespons.” Daarbij worden tumoren steeds vaker ingedeeld in tumoren met relatief veel inflammatie, met een hoge *mutational load* en veel T-cellen in de tumor, terwijl *non-inflamed* tumoren dat niet hebben. “De gedachte is dat tumoren

met veel inflammatie gevoelig zijn voor immunotherapie.” Ook laten studies zien dat het microbioom mogelijk een rol speelt, vertelde Van der Veldt.

Zij benadrukte tot slot dat het onderzoek naar voorspellende factoren nog in de kinderschoenen staat en dat er de komende jaren waarschijnlijk nog veel nieuwe checkpointremmers beschikbaar komen. Om deze behandelingen juist in te zetten, is het mogelijk nodig om de tumoren voortaan moleculair te karakteriseren, aldus Van der Veldt.

Prostaatcancer makkelijk detecteerbaar

Dr. Wouter Vogel (Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) vertelde over de ontwikkelingen in de beeldvorming bij prostaatcancer en ging in het bijzonder in op beeldvorming met PSMA-PET/CT. Deze manier van beeldvorming heeft een hoge specificiteit en sensitiviteit, meldde Vogel, maar op dit gebied is momenteel wel een concurrentieslag bezig tussen verschillende PSMA-ligandgerichte methoden van beeldvorming. PSMA-PET/CT maakt

gebruik van radioactief gelabelde, *small molecule* PSMA-liganden, legde Vogel uit, die kunnen binden aan het extracellulaire domein van de PSMA-receptor en vervolgens worden opgenomen in de tumorcel. Vogel: “Hier zijn er een aantal van, gelabeld met verschillende radionucliden. Daar zijn soms patenten aan verbonden en ook verschilt de beschikbaarheid tussen centra. De concurrentie tussen verschillende methoden is fors en verklaart waarom we momenteel allemaal met verschillende methoden werken.”

Toch zijn de resultaten tussen de diverse tracers relatief vergelijkbaar, aldus Vogel.

De expressie van de PSMA-receptor is gerelateerd aan de agressiviteit van prostaattumoren, vertelde Vogel. “De receptor is aanwezig op ongeveer 95% van de primaire tumoren en op bijna alle metastasen. Hoe agressiever de tumor, hoe slechter gedifferentieerd en hoe meer van dit soort receptoren op het oppervlak. En dat is heerlijk als je een target nodig hebt voor een

scan. We weten alleen niet wat de receptor precies doet.”

Verder is inmiddels betrekkelijk overtuigend aangetoond dat de PSMA-PET/CT betere resultaten geeft dan een choline-PET/CT, aldus Vogel. “Je ziet bijvoorbeeld dat bij lage PSA-waarden, waarbij juist de sensitiviteit zwaar weegt, choline bij 12% van de

Afwijkende DNA-structuur

Dr. Martijn Lolkema (Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam) ging in op de huidige kennis over het kanker-genoom bij prostaatkanker en de rol van genoomsequencing bij de diagnose en behandeling. Hij vertelde onder meer dat de laatste jaren duidelijk is geworden dat bij prostaatkanker

dezelfde *pathways* actief zijn, waaronder de wnt-, de MAPK/PIK3- en de androgeenreceptorpathway. Deze kennis lijkt mogelijk relevant te worden bij de behandeling van patiënten, stelde Lolkema, omdat genetische afwijkingen in deze *pathways* soms heel goed voorspellen of mensen wel of niet gaan reageren op een behandeling. “We gaan in de komende periode echt zien dat de genetische afwijkingen die we vinden in de prostaatkanker ons wat gaan vertellen over de kans op een respons op therapie.”

Ten slotte belichtte Lolkema dat behandeling van prostaatkanker op basis van genetische tumorkenmerken al succesvol was bij patiënten met mutaties in het systeem voor DNA-herstel. In een studie van Johann de Bono bij deze groep leidde behandeling met PARP-remmers bij uitbehandelde patiënten tot een hoog responspercenta-

Maastricht en Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) vertelde over de resultaten van een studie met IKNL-data naar het effect van neoadjuvante chemotherapie bij patiënten behandeld met radicale cystectomie in verband met een niet-uitgezaaid, spierinvasief blaascarcinoom (cT2-4aN0M0). Gekeken werd naar meer dan 10.000 patiënten die behandeld waren tussen 1995 en 2013. Meer dan 5.500 patiënten van wie de TNM-status bekend was, werden geïnccludeerd in de analyse. Uit deze groep werden 324 patiënten behandeld met neoadjuvante chemotherapie. “De laatste jaren is de groep die wordt behandeld met neoadjuvante chemotherapie waarschijnlijk groter geworden dan de 21% in 2013”, stelde Hermans. Hij is in de pathologieverslagen nagegaan bij hoeveel patiënten sprake was van pathologische *downstaging*. Dit liet zien dat het

Binnenkort zal de studie ook in VUmc in Amsterdam, het Amphia Ziekenhuis in Breda, en het MUMC+ in Maastricht van start gaan.

Schildwachtklieprocedure bij testistumor

Joost Blok (UMC Utrecht en Antoni van Leeuwenhoek) vertelde over een studie naar de schildwachtklieprocedure bij stadium I-testistumor, bedoeld om een beter selectie te kunnen maken van patiënten bij wie de *active surveillance* verminderd of zelfs weggelaten kan worden. De schildwachtklieprocedure werd uitgevoerd bij 23 patiënten met testistumor (zestien seminomen, zeven non-seminomen). Bij twintig patiënten was geen sprake van uitzaaiingen in de schildwachtklie, vertelde Blok. “De drie patiënten met een positieve schildwachtklie zijn allen adjuvant behandeld met chemotherapie. Geen van deze patiënten heeft tijdens de follow-up van ruim vijf jaar een recidief gekregen. Datzelfde geldt voor de patiënten met een negatieve schildwachtklie.”

Blok concludeerde dat gebruik van de schildwachtklieprocedure in een vroeg stadium patiënten met een relatief hoog risico op een recidief kan identificeren. “Maar het is wel een invasieve behandeling met een risico op complicaties. Daarbij kun je beargumenteren dat dit bij een deel van de patiënten onnodig is.” In een prospectieve studie in het Antoni van Leeuwenhoek en UMC Utrecht, de SENATOR-studie, wordt onderzocht of patiënten met een negatieve schildwachtklie inderdaad geen recidief krijgen.

CirGuidance

Inge de Kruijff (Erasmus MC Kanker Instituut) besprak de CirGuidance-studie. Voor dit onderzoek worden in het perifere bloed circulerende tumorcellen (CTC's) onderzocht bij blaascarcinoompatiënten (T2-T4aN0-1M0) die in aanmerking komen voor een radicale cystectomie. Doel is om hiermee patiënten te selecteren die neoadjuvante chemotherapie zouden kunnen krijgen. De Kruijff: “De hypothese is dat patiënten met spierinvasief blaascarcinoom zonder CTC's een dusdanig goede prognose hebben dat neoadjuvante chemotherapie achterwege gelaten kan worden.” Inmiddels zijn 305 van een totaal van 320 patiënten geïnccludeerd. Bij ongeveer 25% van de patiënten waren CTC's aanwezig, vertelde De Kruijff.

Referenties

- Spears MR, et al. *Ann Oncol* 2017;28:2327-30.
- James ND, et al. *Lancet* 2016;387:1163-77.
- Commissie BOM. Pembrolizumab als tweedelijns behandeling bij het urotheelcelcarcinoom. November 2017. Te raadplegen via www.nvmo.org/adviezen-commissie-bom

James: “In de BladderPath-trial willen we onderzoeken of bij een deel van de patiënten afgezien kan worden van een initiële TURT”

patiënten een tumor vindt, terwijl dit bij (gallium-)PSMA bij 50% het geval is. Daarbij is de sensitiviteit consistent door het gehele lichaam, dus zowel in de prostaat, als de lymfeklieren en botten. Dat is echt een luxe; prostaatkanker was van oudsher voor nucleair geneeskundigen een van de moeilijkste ziekten om te detecteren, maar nu is het ineens de makkelijkste.”

Algemene toepassing van deze manier van beeldvorming in de primaire setting zal leiden tot het beter kunnen opsporen van metastasen, voorspelde Vogel, en zal daarmee waarschijnlijk *stage migration* tot gevolg hebben. “Daardoor is de groep die cN0 wordt genoemd na een PSMA-PET/CT een andere groep dan die voorheen cN0 was. In de nieuwe groep is minder sprake van gemiste gemetastaseerde ziekte. Daardoor is de kans op onverwachte kliermetastasen bij bijvoorbeeld een prostatectomie kleiner, en zullen de uitkomsten van de prostatectomie vermoedelijk beter worden. Hetzelfde geldt voor lokale radiotherapie; de behandeling zal leiden tot betere uitkomsten als gevolg van minder gemiste kliermetastasen.”

structurele variaties in het genoom een belangrijke rol spelen. Daarbij is niet zozeer sprake van afzonderlijke mutaties van baseparen, maar van grote herschikkingen van chromosomen. Lolkema: “Deze structurele variatie ontstaat voor een deel doordat er dramatische ongelukken in het genoom optreden. Straling of reactieve stoffen kunnen ervoor zorgen dat een genoom volledig uit elkaar valt. De cellen proberen dit vervolgens te repareren, maar bij toenemende schade wordt dat steeds moeilijker.” Prostaatkanker lijkt een ziekte die met name gedreven wordt door veranderingen in de structuur van het DNA, stelde Lolkema.

Ook is ontdekt dat bepaalde secties van het DNA in prostaattumoren in sommige gevallen opmerkelijk veel mutaties vertonen. “Dit noemen we *kataegis*”, aldus Lolkema. “In een onderzoek werd dit bij ongeveer 20% van de tumoren gezien. Dat is interessant, want we weten dat dit soort grovere afwijkingen vaak een hogere voorspellende waarde hebben dan specifieke mutaties.”

Verder lijkt het erop dat bij een groot deel van de prostaattumoren veelal vijf

ge. Dit betekent echter ook dat bij een genetische dispositie voor afwijkingen in het DNA-herstelmechanisme, zoals bij families met gemuteerde *BRCA*-genen, er mogelijk een verhoogd risico is op het ontstaan van prostaatkanker. Lolkema: “Als je dit vermoedt, doe een familieanamnese en verwijs eventueel naar een klinisch geneticus.”

Neoadjuvante chemotherapie blaascarcinoom

Het eind van het programma was wederom ingeruimd voor presentaties van promovendi. Tom Hermans (MUMC+,

Lolkema: “We gaan in de komende periode echt zien dat de genetische afwijkingen die we vinden in de prostaattumor ons wat gaan vertellen over de kans op een respons op therapie”

toepassen van neoadjuvante chemotherapie bij een vrij hoog percentage (37-43%) leidde tot *downstaging* naar een niet-spierinvasief blaascarcinoom. Bij bijna 25% van de patiënten met een cT2-tumor zonder voorbehandeling was dit echter ook het geval.

Verder toonde Hermans dat het gebruik van neoadjuvante chemotherapie geassocieerd was met een overlevingsvoordeel na drie jaar. In de totale groep leverde dit na drie jaar een reductie van het risico op sterfte op van 18% (HR 0,82). “Keken we enkel naar de T2-groep, dan was dit effect niet-significant. In de cT3/4a-groep zagen we een significante *hazard ratio* van 0,64”, aldus Hermans.

RESPONDER

Maud Rijnders (Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam) vertelde over de fase 2-RESPONDER-studie, waarin patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide blaaskanker worden behandeld met pembrolizumab. Doel van deze studie, die sinds half augustus loopt in het Erasmus MC, is het identificeren van nieuwe markers die vroeg kunnen voorspellen welke blaascarcinoompatiënten wel en niet baat hebben bij behandeling met pembrolizumab, vertelde Rijnders. Daarnaast wordt gezocht naar resistentiemechanismen die optreden als gevolg van pembrolizumab. Rijnders: “Bij tachtig patiënten verzamelen we prospectief tumorbipten en bloedmonsters voor translationeel onderzoek, met name voor moleculaire en immuunprofieling.”