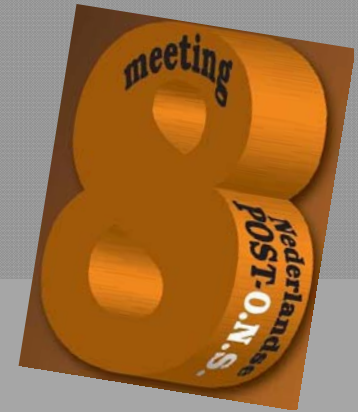


8^e Post O.N.S. Meeting



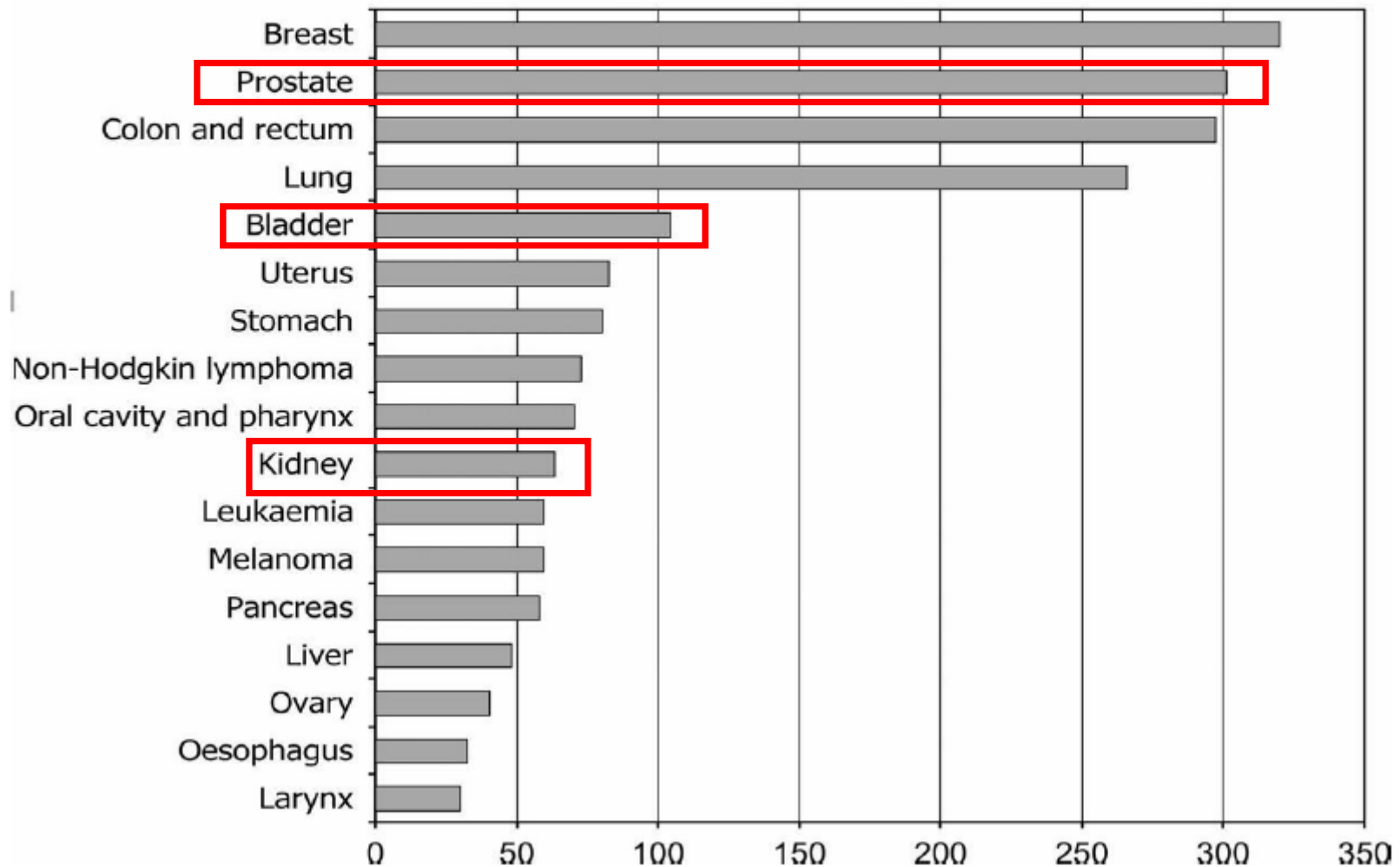
Prostate Cancer
Risico management, preventie en nieuwe
behandelopties

Erik van Muilekom
NKI-AVL Amsterdam

Cancer Incidence European Union 2006

B

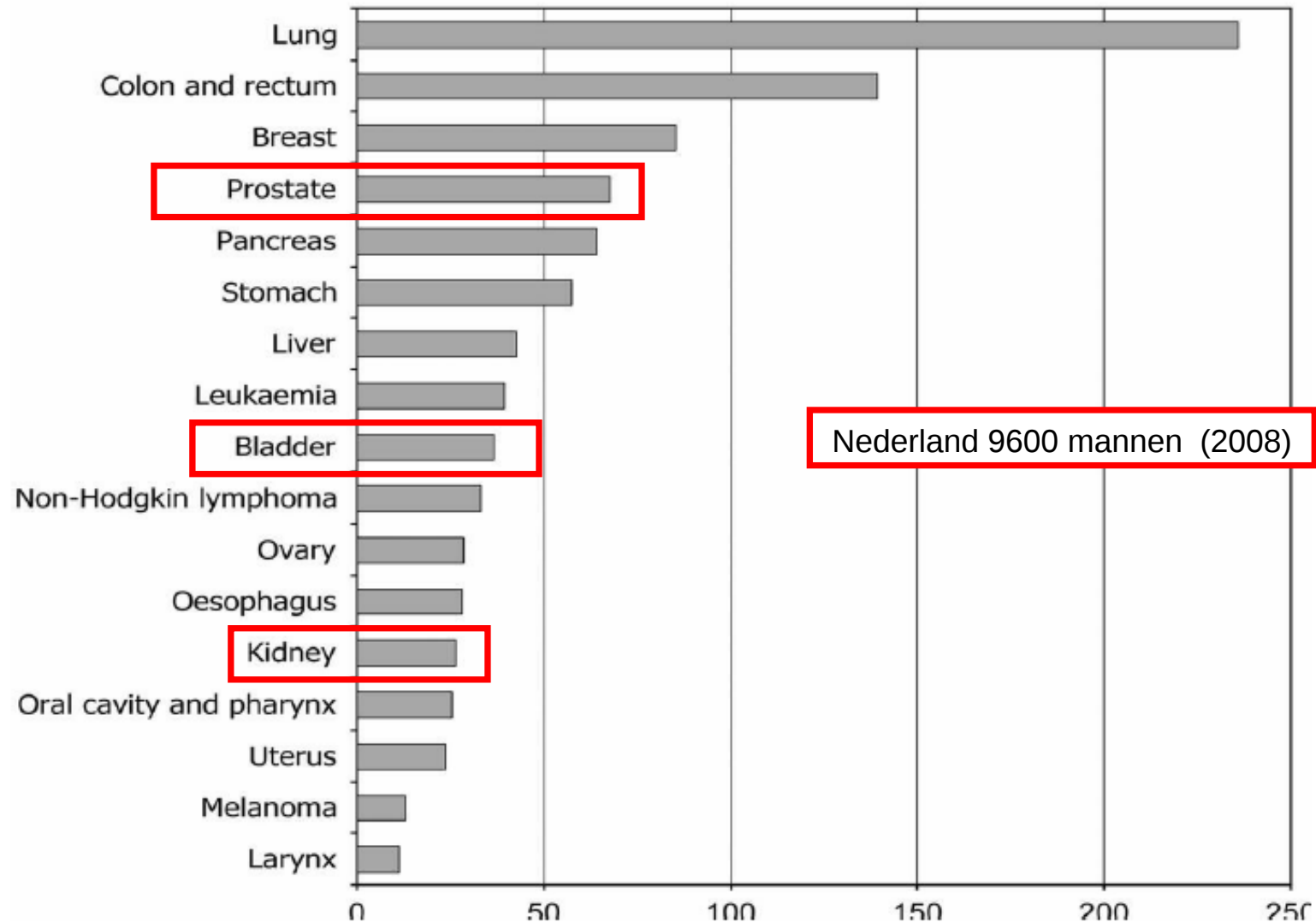
Europe (number of cases, both sexes, in thousands)



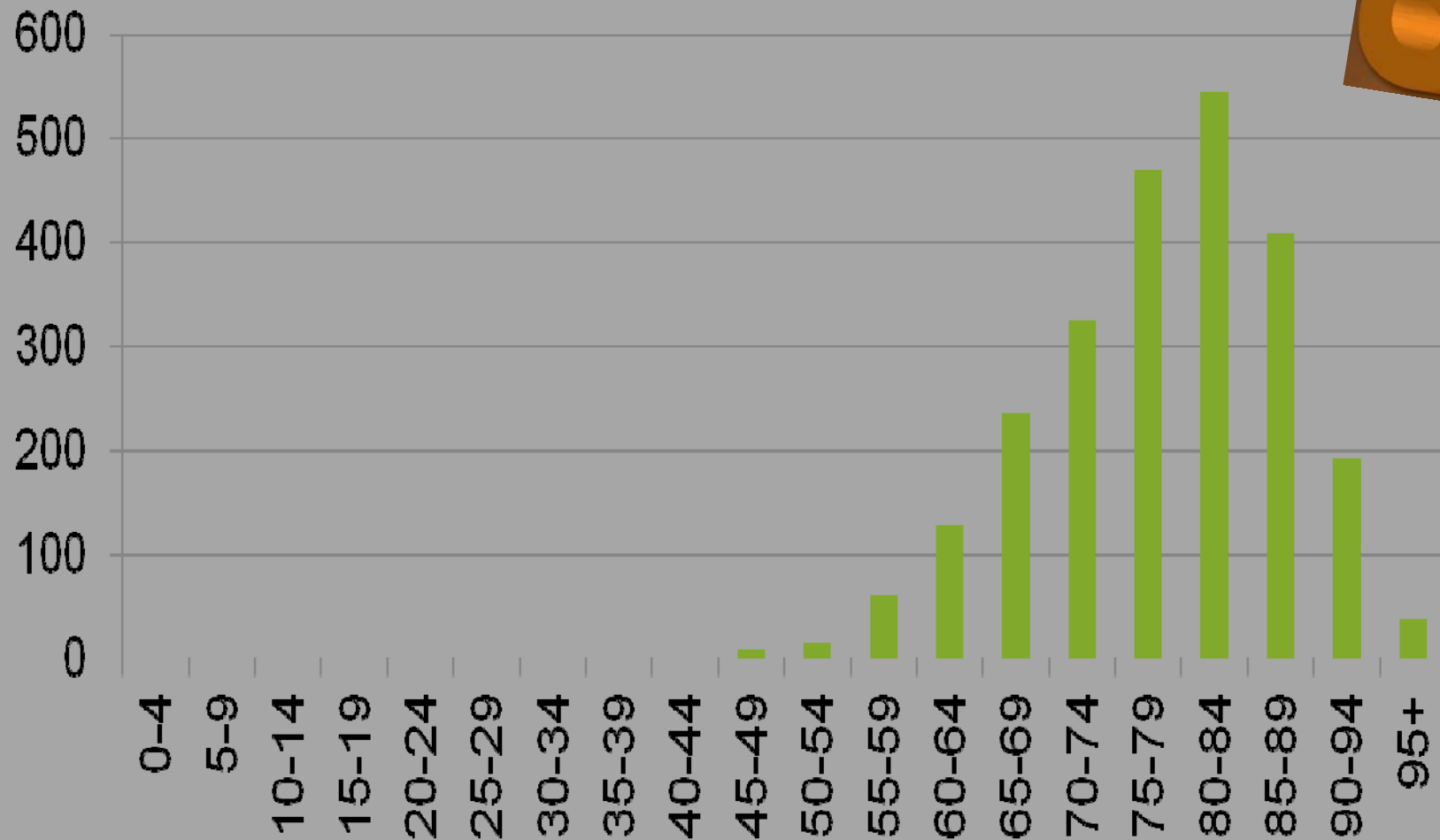
Cancer Mortality European Union 2006

B

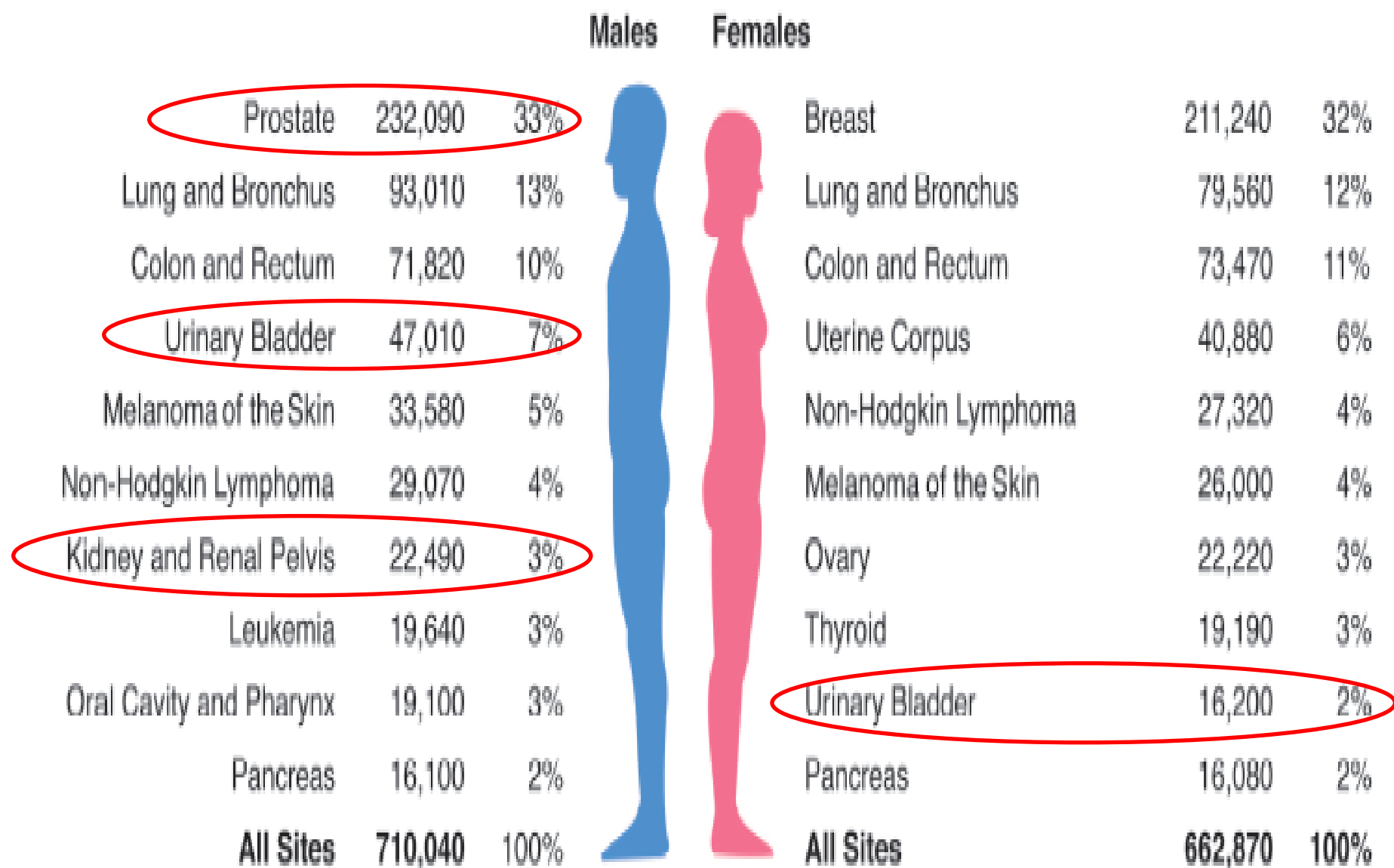
Europe (number of cases, both sexes, in thousands)



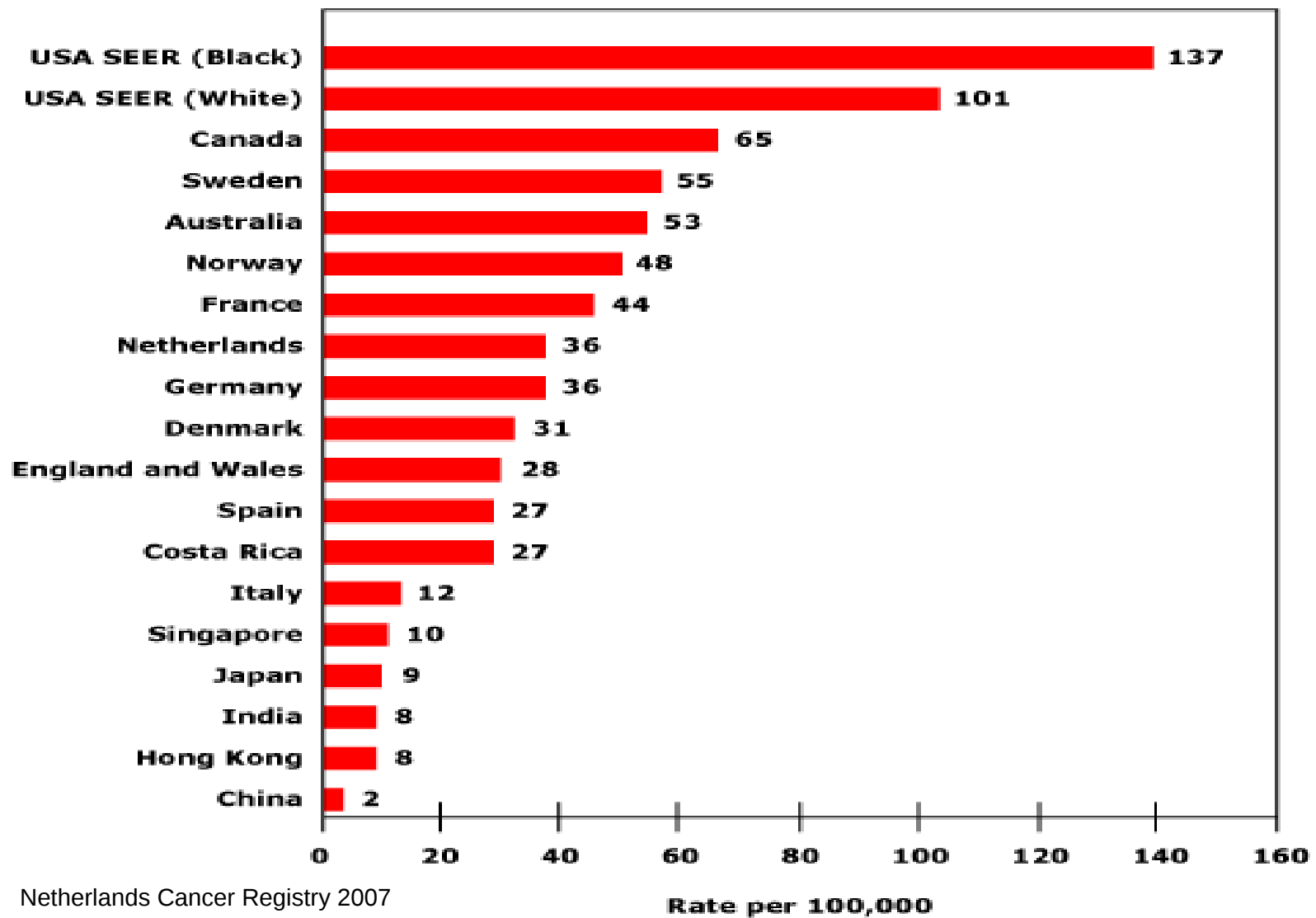
Leeftijd gerelateerde prostaatkanker mortaliteit in NL



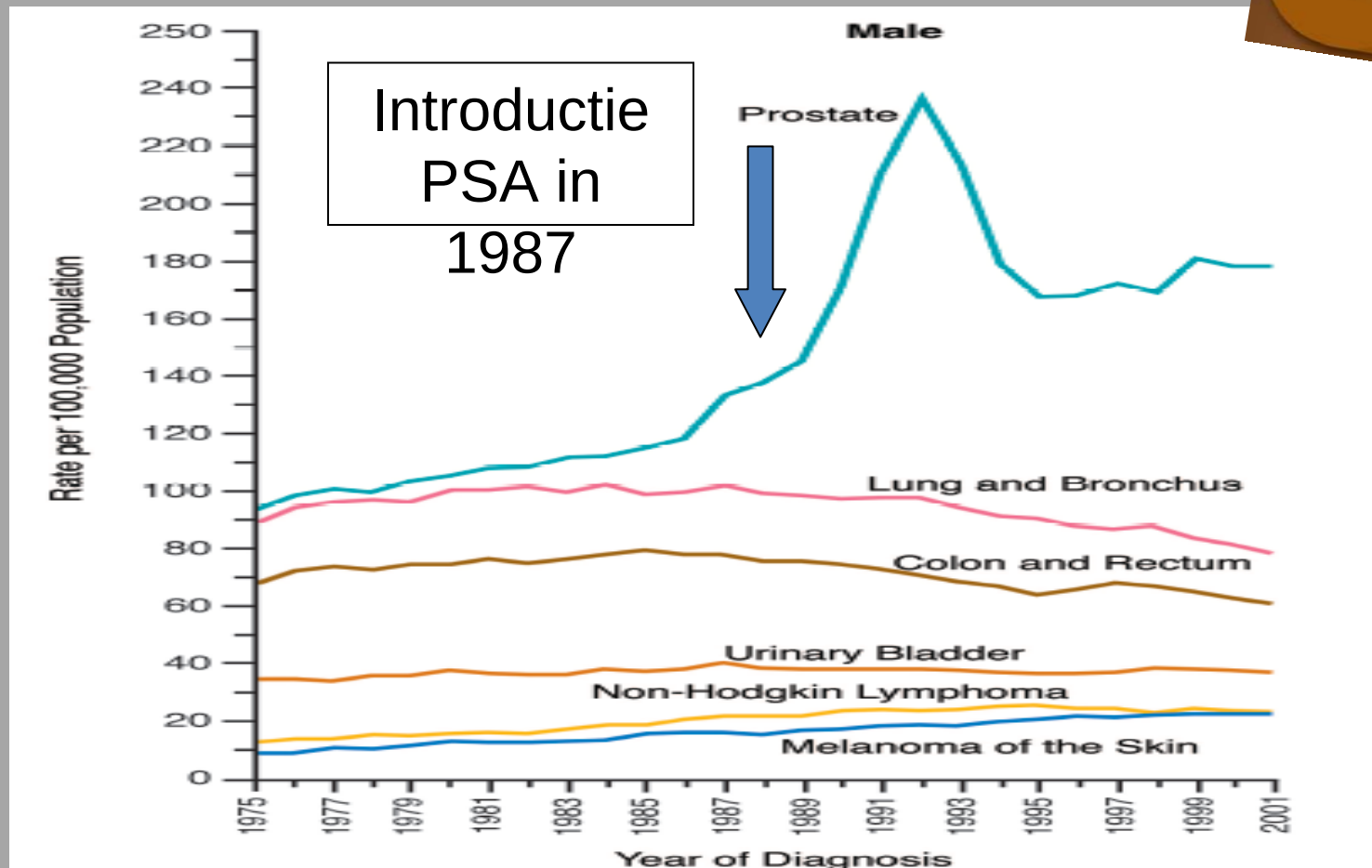
Mortality rates of 2008, IKCnet accessed 21MAY2011



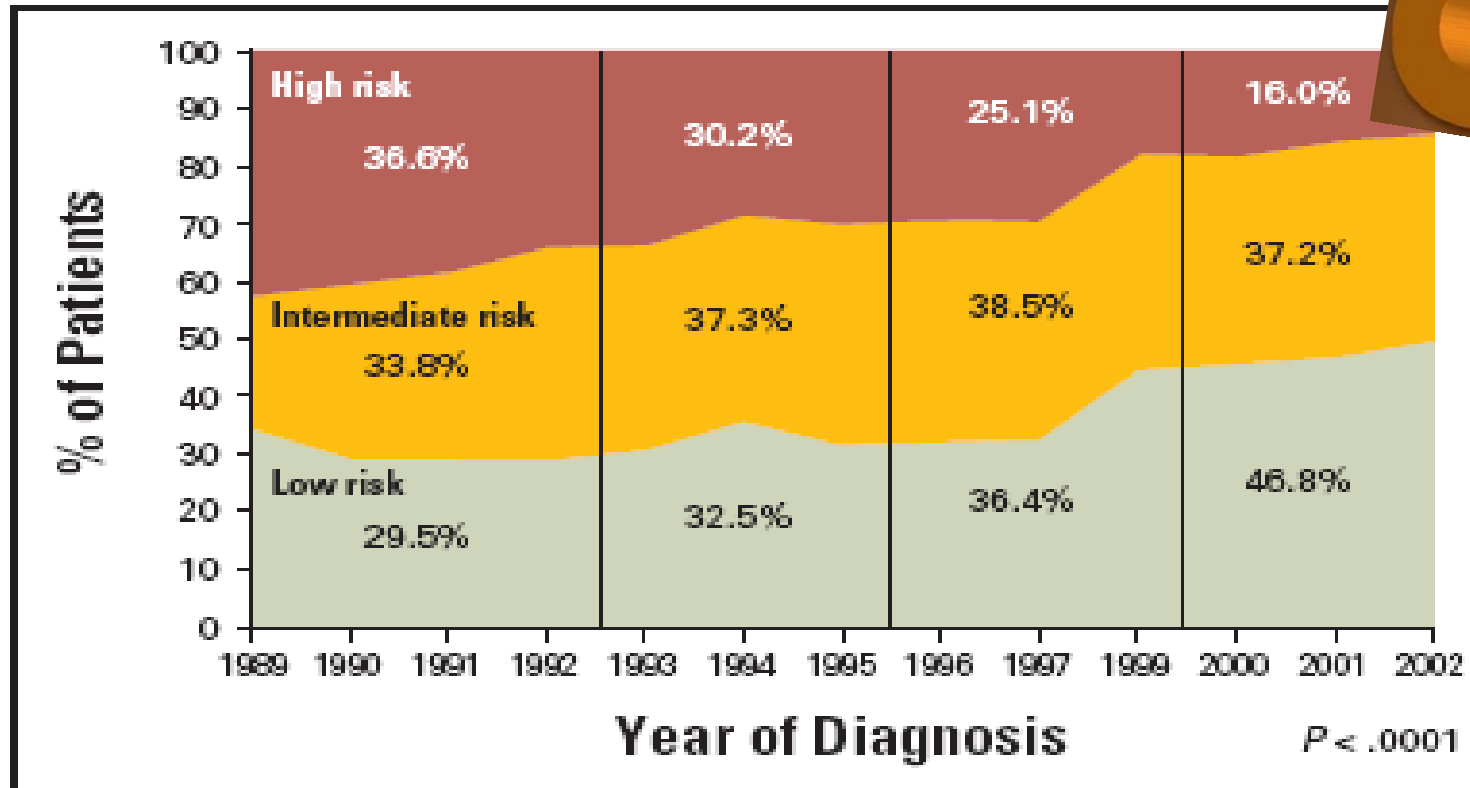
Prostate Cancer



Prostate Cancer

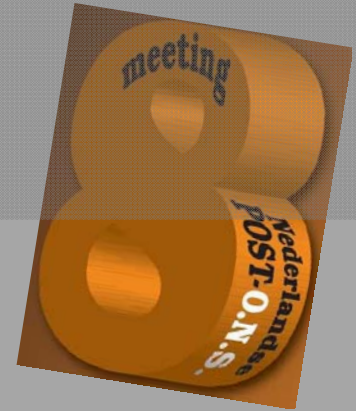


Effect van screenen



Decrease high risk prostate cancer, does not see anything about survival

Risico factoren



- Leefgebied (USA/Europe)
- Voeding
- Obesitas geassocieerd hoog risico PCA
 - meer vet alcohol intake
- Dagelijks alcohol gebruik verhoogd risico

(Allen e.a.(2008) Br J Cancer, 6;98(9):1574-81)

(Gong Z. (2009). Cancer, 13,115, 3661-3669)

European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer



- Screening reduceert mortaliteit met 20%
- Overdetectie en over behandeling nadelige bij effecten

(Schröder e.a (2009) N Engl J Med. , Mar 26;360(13):1320-8.
Heijnsdijk E.A. (2009) Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. Br J Cancer. 2009 Dec 1;101(11):1833-8)

Screening for prostate cancer

- Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial
- After 7 to 10 years of follow-up, the rate of death from prostate cancer was very low and did not differ significantly between the two study groups
- PLCO and ERSPC two large studies different outcome

(Andriole G.L., (2009) N Engl J Med. Mar 26;360(13):1310-9)

Screening en PSA

- 1408 mannen
- 48 PCA en behandelen
- 1 overleden voorkomen
- 20% reductie mortaliteit
- 30% van alle gevonden PCA indolent

» (55-69 jaar, PSA >3 bioptie)

HIDING FROM PROSTATE CANCER
WON'T MAKE IT GO AWAY.



DON'T GET SCARED. GET TESTED.

95% of prostate cancer can be cured if detected and treated at an early stage.
Talk to your doctor or visit our website: www.prostatecancer.ca



AMGEN

Roche

Novartis

Individuele risico berekening

The screenshot shows the EAU (European Association of Urology) website. The top navigation bar includes links for Home, Site Map, Terms & Conditions, Privacy Policy, Logos & Identity, and Contact us. The EAU logo and name are prominently displayed on the left. A sidebar on the left lists various resources: EAU Organisation, Governance & Structure; Meetings & Events; Publications; Professional Resources; EAU Initiatives; Press; Links; and My EAU Login. The main content area features a large image of a surgical procedure. To the right of this image is a 'Quick Links' section with a link to 'EAU Foundation for Urological Research'. Below the surgical image, a large black box displays the number '6.512'. A red circle highlights a 'Prostate-Risk Indicator' tool, described as a 'FREE INTERACTIVE TOOL FOR UROLOGISTS', with a 'more info' link. To the right of the red circle is a banner for the '25th Annual EAU Congress' in Barcelona, held from 16-20 April 2010, with a 'Register now!' link and the website 'www.eaubarcelona2010.org'.

<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>
www.prostaatwijzer.nl

Risico calculator

SWOP Prostate Cancer Research Foundation

www.prostate-riskcalculator.com
Nederlands | English | Русский | Армянский

Background
The Prostate
PSA test
Prostate risk indicator
Further examination
Disclaimer
SWOP
Contact
Links
Are you a doctor?

edition 2, 2008

Background information

If you want to undergo testing for prostate cancer, you should first be informed about the potential benefits and risks of being evaluated. Much information is available on the internet. We recommend that you consult the document "PSA testing for prostate cancer" of Cancer Research UK (www.cancerbacup.org.uk). In addition, the English version of an information brochure published by the Dutch Cancer Society (KWF) is available as an enclosure ([Information for men who consider PSA testing](#)). This document has been validated for understanding of the text and in a limited way, also for its effects on decision making. Since the publication of the initial results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) in 2009 we now know that PSA driven screening can reduce the chance of dying of prostate cancer in men age 55 – 69 by 20 – 27%. Health care providers in all countries around the world will have to determine possible policy changes. In the meantime early detection measures are available for those men who wish to undergo testing. However the ERSPC data show that screening with currently available test leads to a considerable amount of over diagnosis and potential over treatment. The impact on quality of life and quality of life adjusted life years (QALY's) is still under study. This risk indicator continues to provide useful information for men who consider screening, decisions should be taken in close cooperation with health professionals.

With the risk indicator, you can determine your chance of finding prostate cancer if you decide to undergo a diagnostic work-up.

Risk indicators 1 and 2 are accessible to the public at large. The other Risk indicators are intended to be used by urologists only and are for information to the medical doctor (notably general practitioners).

The Prostate risk indicator is only accessible if you have read the information in [The Prostate](#) and [PSA test](#).

Prostaatwijzer.nl



Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Prostaatkanker

Wijzer 1

Wijzer 2

Informatie vooraf

De prostaat

PSA test

De Prostaatwijzer

Verder onderzoek

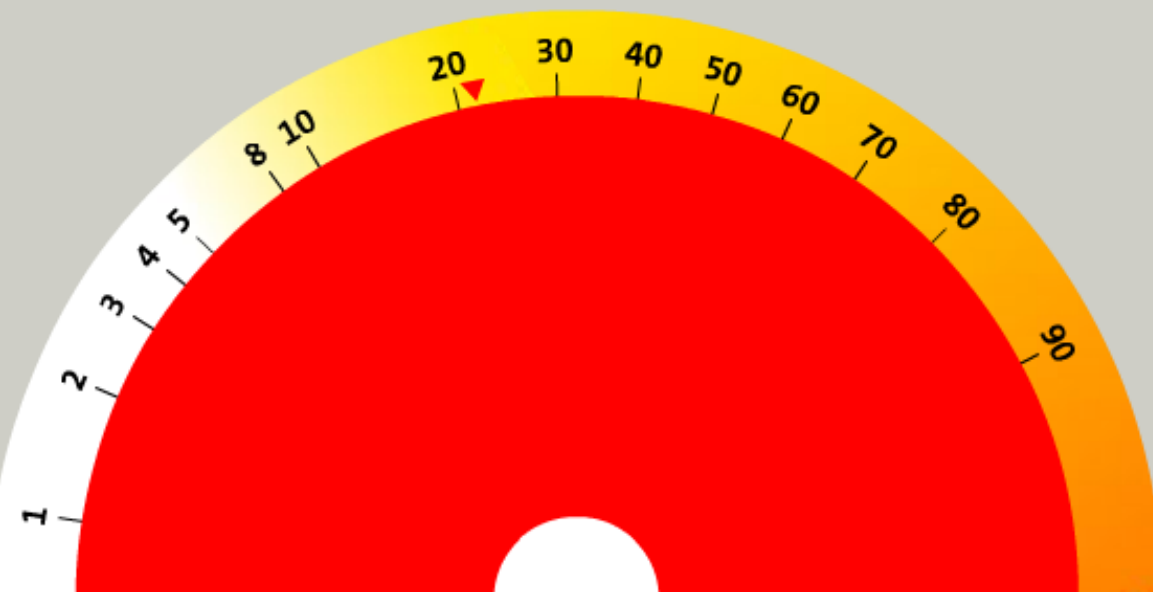
Disclaimer

SWOP

Contact

Sponsoren/links

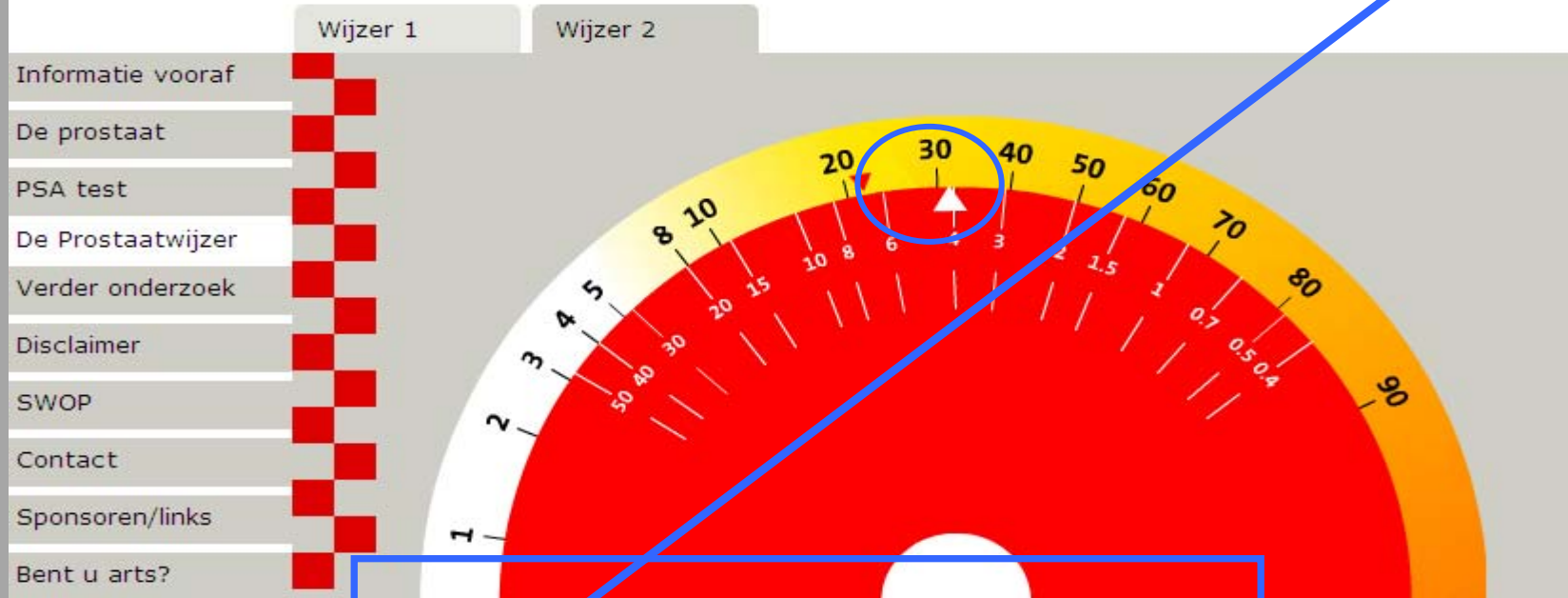
Bent u arts?



PSA-waarde

6.5

Bereken



Uitslag

De kans op het vinden van prostaatkanker bij verder onderzoek is **31%**.

[begin opnieuw](#)

 PSA

Dit risico is de kans (in procenten) dat er prostaatkanker bij u wordt gevonden indien er een punctie wordt gedaan.

Samen met uw huisarts kunt u bepalen of verder onderzoek gewenst is.

N.B. Het resultaat van de PSA-test geeft zo veel nauwkeuriger informatie dat de resultaten uit wijzer 1 onbelangrijk worden.

Prostaatwijzer.nl

prostaatkanker

www.prostaatwijzer.nl

Nederlands | English | Русский | Армянский

Wijzer 3

Wijzer 4

Wijzer 5

Wijzer 6

Informatie vooraf

De prostaat

PSA test

De Prostaatwijzer

Verder onderzoek

Disclaimer

SWOP

Contact

Links

Bent u arts?

editie 2, 2008

<http://www.prostaatwijzer.nl>

Kans indolent (niet agressieve) prostaatkanker

Gleason	kies v
Lengte kanker in biopt (mm)	
Lengte gezond weefsel in biopt (mm)	
Prostaatvolume (cc)	
PSA (ng/ml)	

Bereken

(Van Vugt, (2010) Euro J Cancer 46, 3, 669-77)

Wijzer 3

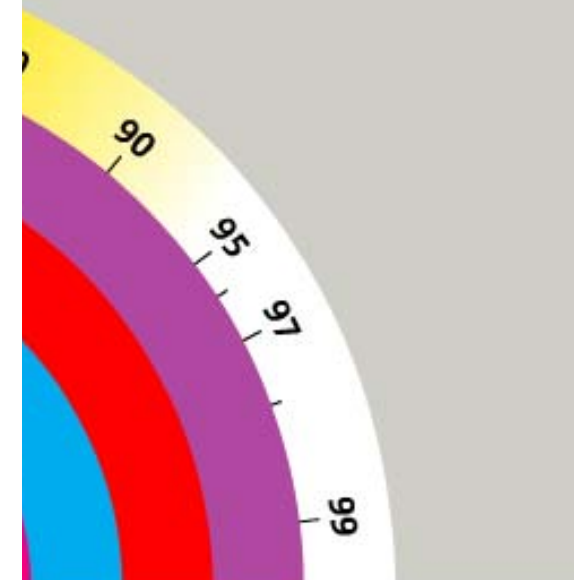
Wijzer 4

Wijzer 5

Wijzer 6

Kans indolent (niet agressieve) prostaatkanker

Gleason	3+3 v
Lengte kanker in biopt (mm)	4.6
Lengte gezond weefsel in biopt (mm)	78.4
Prostaatvolume (cc)	40
PSA (ng/ml)	7.6



ditte 2, 2008

Kans indolent (niet agressieve) prostaatkanker

Gleason	3+3 v
Lengte kanker in biopt (mm)	4.6
Lengte gezond weefsel in biopt (mm)	78.4
Prostaatvolume (cc)	40
PSA (ng/ml)	7.6

Bereken

Max Gleason 6

Volume max 90 ml

Waakzaam wachten-Active Surveillance



Bij laag risico tumoren (indolent); PSA controles
T1-T2, Gleason 6, PSA 10

PSA verdubbeling > 3 jaar start behandeling

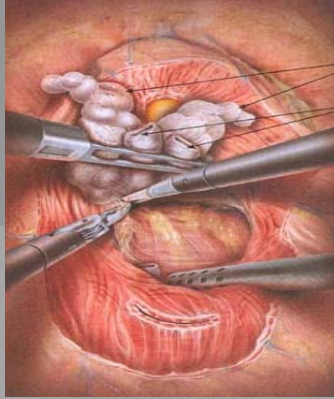
Prognose: 90% mannen in leven na 10 jaar

3 mnd PSA, 6mnd DRE, 1-4-7 pj Biopten



Behandelings opties

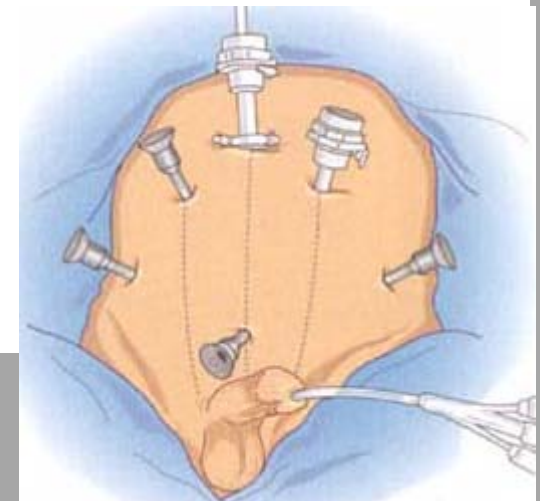
- Active Surveillance T1-2NoMo
- Chirurgie T1-2NoMo
- Brachytherapy T1-2NoMo
- Externe Radiotherapie T1-3NoMo
- Hormonale behandeling T1-4N1M1
- Chemotherapie T1-4N1M1
- Combinaties
- Afhankelijk van Gleason score en PSA



Robot chirurgie

- T1-2 Retropubisch versus laparoscopisch
- Geen gerandomizeerde trials Retropubic versus laproscopic/robot surgery
- Laproscopic procedure increase 2003-2007 9-43%
- Korter ziekenhuisverblijf 3 versus 1/2 dagen
- Minder bloedverlies 2,7-20,8
- Minder stricturen anastomose 5.8-14%

Hu JC. (2009) Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy, JAMA., 14;302(14):1557-64.

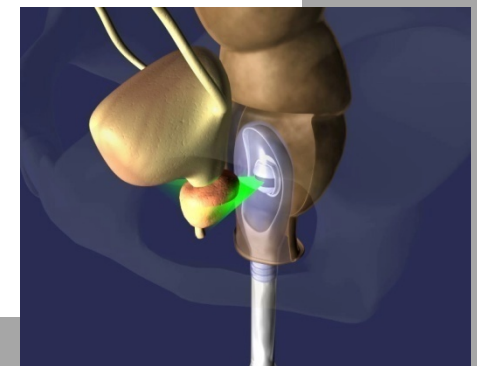


High-intensity focused ultrasound in prostaat kanker HIFU

- T1-2NoMo PSA < 15
- Age >70
- Gleason <6
- Volume <40-50 ml

20 jaren ervaring

- Stress incontinentie,
- UWI,
- Uretra/blaashals stenose of stricture
- Erectile dysfunctie



Rebillard X. (2008) High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. BJU Int. ,101(10):1205-13.

High-intensity focused ultrasound in prostaat kanker HIFU

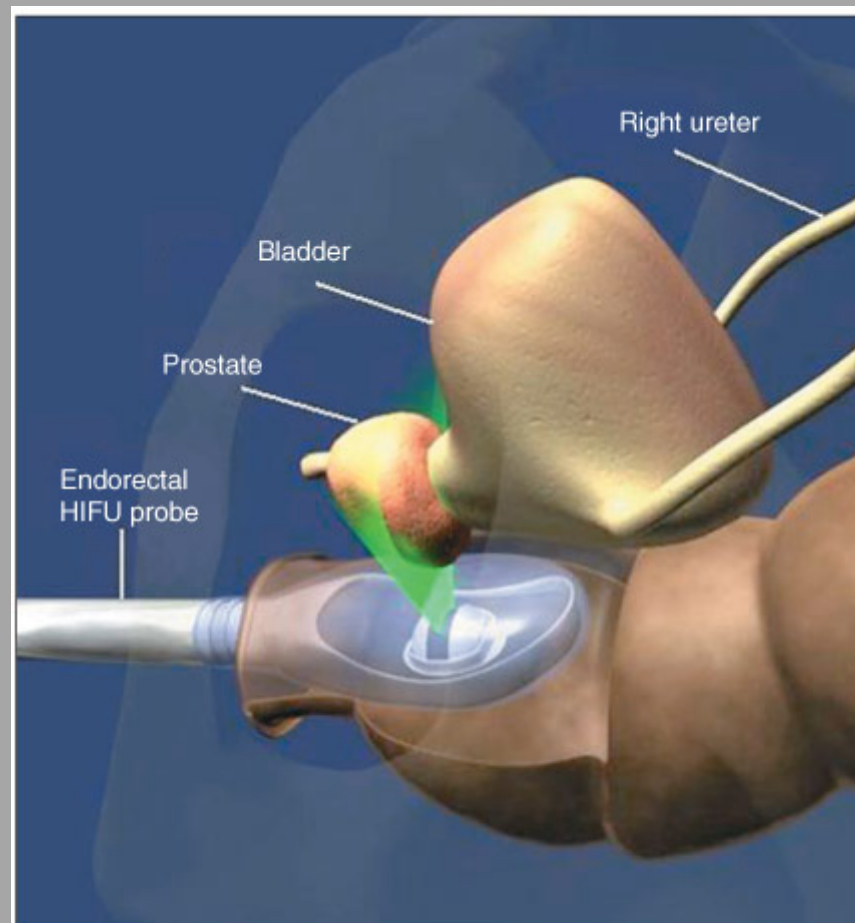


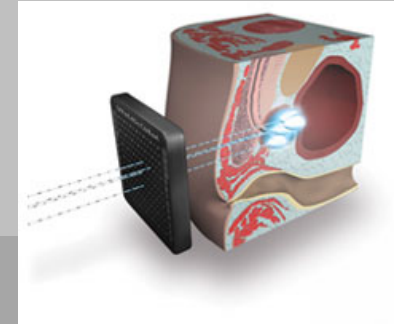
Figure 1: HIFU Mechanism—Schematic illustration of high-intensity focused ultrasound (HIFU) probe endorectal placement and the trackless “piecemeal” mechanism of action. Adapted with permission from EDAP TMS (Lyon, France), developer of Ablatherm.

High-intensity focused ultrasound in prostaat kanker HIFU

- Plaats HIFU in PCA behandeling nog niet vastgesteld
- Primaire behandeling
- Salvage na Radiotherapie
- Ernstige comorbiditeit
- Meer gerandomiseerde studies nodig

(Rove K.O, (2010) High-intensity focused ultrasound: ready for primetime, Urol Clin North Am., 37(1):27-35)

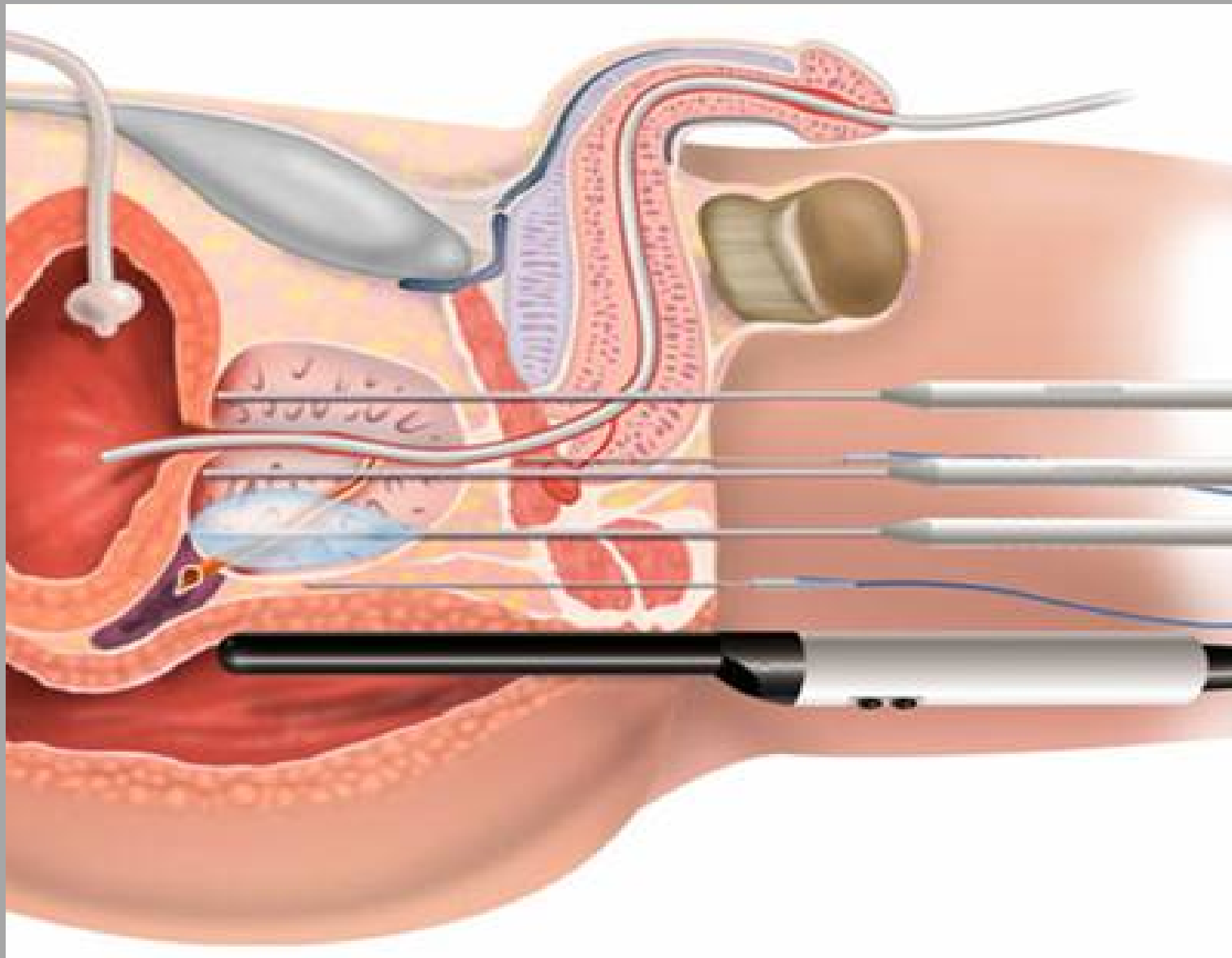
Cryotherapie



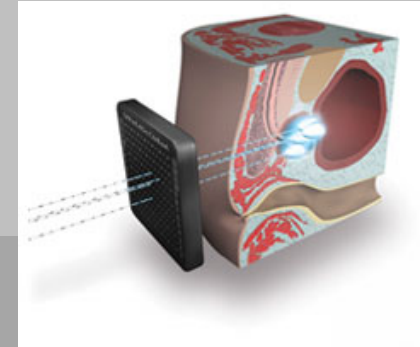
- Bevriezing voor vernietiging tumor
- Te kort aan gerandomiseerde klinische trials in gelocaliseerd prostaatcarcinoom
- Slechts 2 trials Cryotherapy versus RT
 - Beperkte follow up
 - Evaluatie criteria niet helder
- Complicaties: urethra letsel, urine incontinentie impotentie, uretra strictuur, fistels, prostatitis

(Jones J.S. (2008) J Urol. 180(2):554-8)

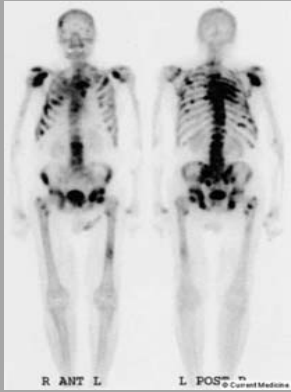
(Chin J.L (2008) Prostate Cancer Prostatic Dis. 11(1):40-5)



Cryotherapie



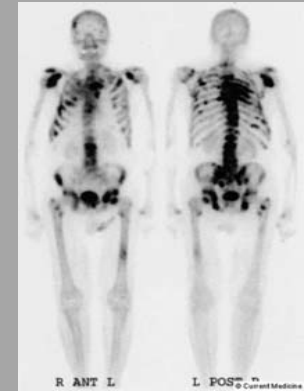
- Geen standaard therapie voor gelokaliseerd PCA
- Salvage cryotherapy na RT?
- Ziekte controle na recidief
 - UMCG, CWZ



Metastasized Prostate Cancer

- Castration Resistant Prostate Cancer
 - 1^e recommended treatment
 - Docetaxel and prednison increased survival compared to mitoxantrone/prednison
 - Effect on: Pain, PSA, median effect 20 months

Prostate Cancer

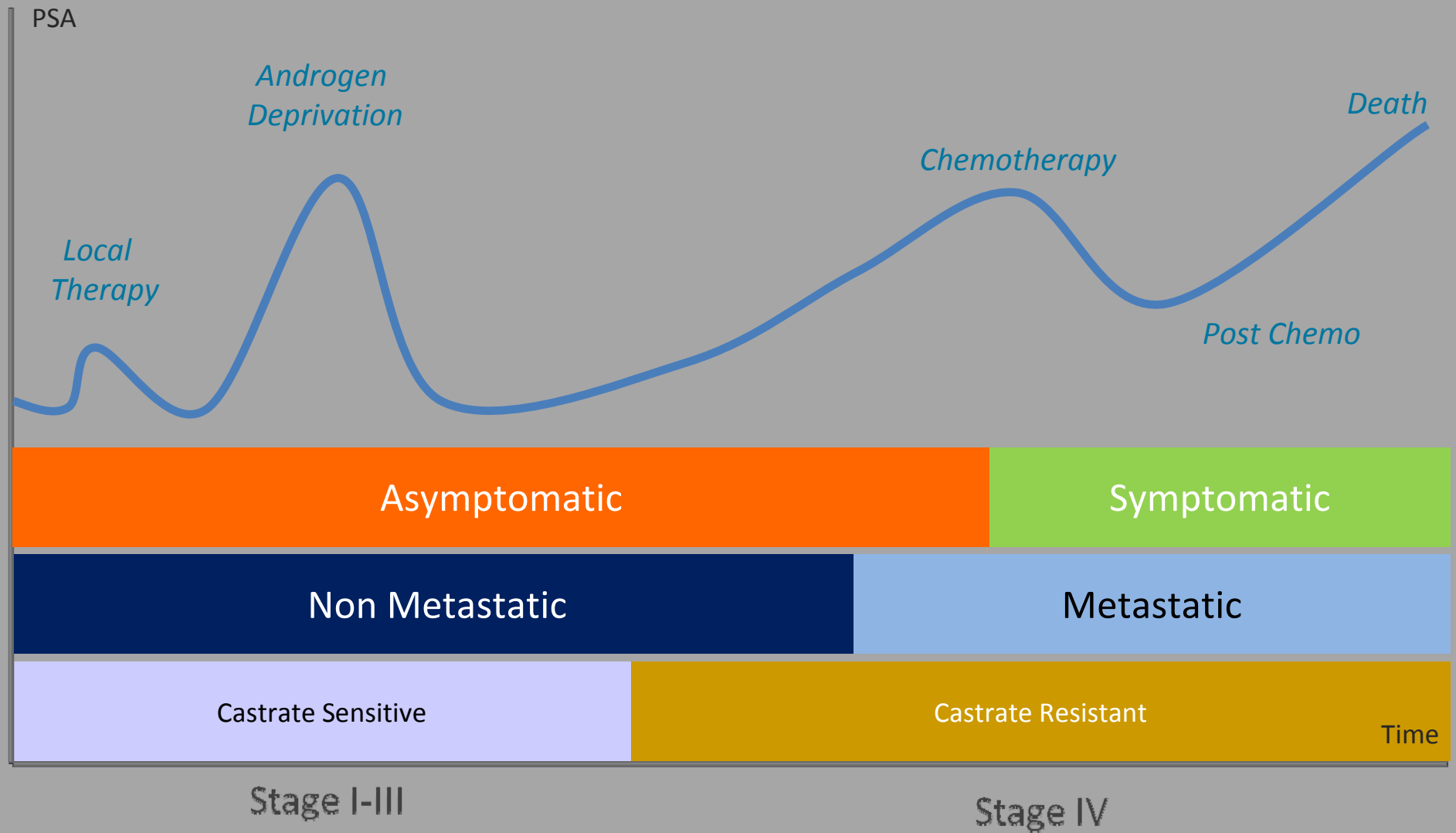


- Castration resistant prostate cancer
- Oral satriplatin
 - Docetaxel resistant
 - No Overall survival versus placebo
 - Delayed progression of disease and pain in patients

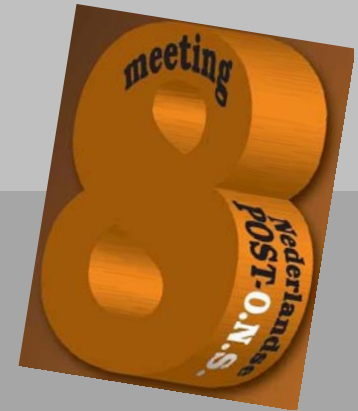
Not on the the
market

Sternberg CN (2009) Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial., J Clin Oncol. 10,5431-8

Patienten Progressie bij prostaatkanker

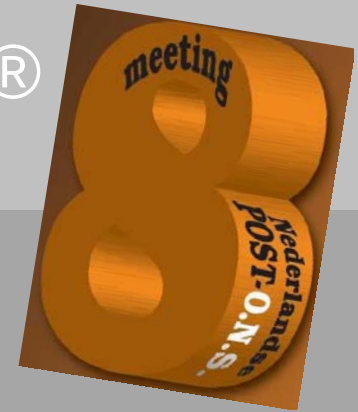


Nieuwe therapieën voor CRPC



	sipuleucel-T	Javtana cabazitaxel	abiraterone acetate	MDV 3100	TAK 700
MoA	Vaccine	Tweede lijn chemotherapie	Androgeen inhibitor	Anti- androgen	Androgen synthesis inhibitor
Dosering/ combinatie	i.v. 3 x 2 weeks	Prednison	Oraal met 2x5mg prednison	Oral	Oral

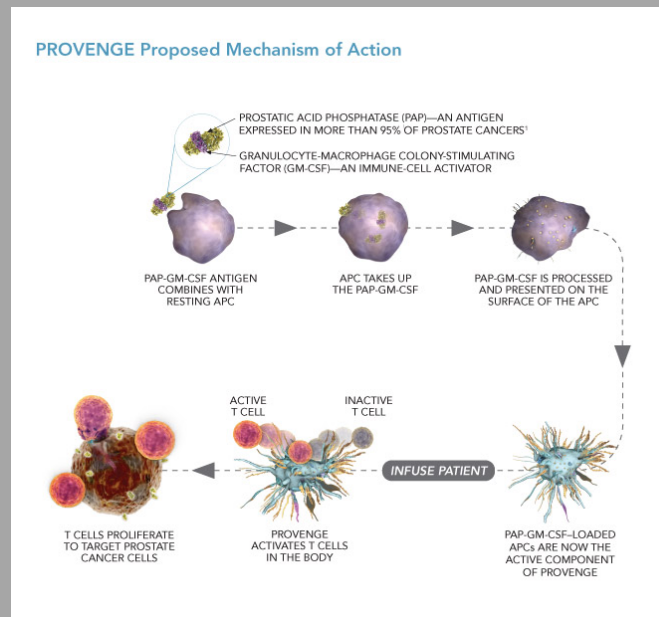
Sipuleucel-T Provenge®



Vaccinatie

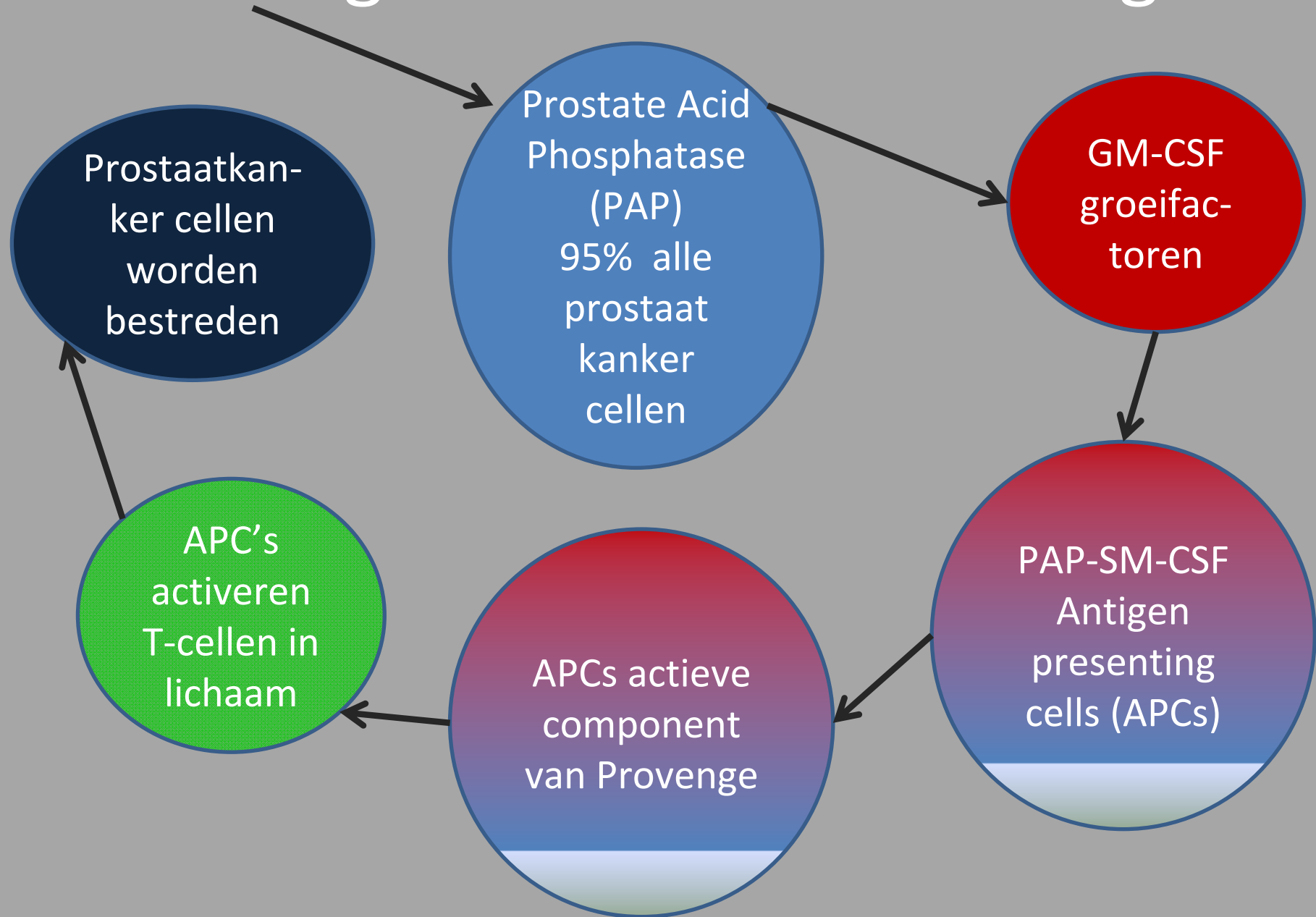
Dendritische cel therapie

Stimulatie immuunsysteem patiënt

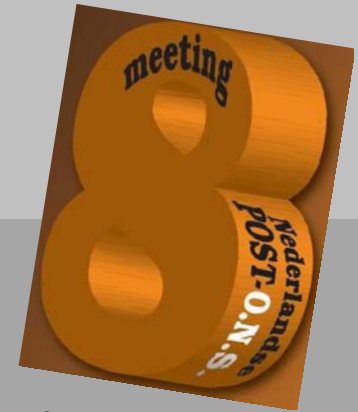


(Kanthof, P.W., et al, (2010) NEJM, 364:411-422)

Werkingmechanisme Provenge[®]



Toediening



Werkwijze

- 3 cycli om de 2 weken
- Toediening 60 minuten
- Geen filter gebruiken
- Niet gebruiken bij klontering, niet schudden
- Observatie 30 min na infusie
- Stoppen infusie bij acute reactie
- Geen herstart als producte >3 uur kamertemperatuur

Premedicatie

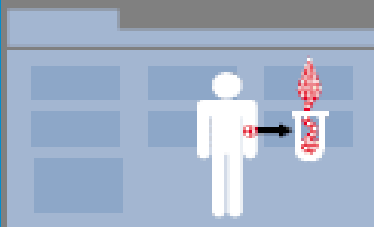
- Anti allergische medicatie, antihistaminicum
- Geen corticosteroiden
- (immuunsysteem in tact houden)
- Bij infusie reactie meer medicatie

Bereiding Provenge®



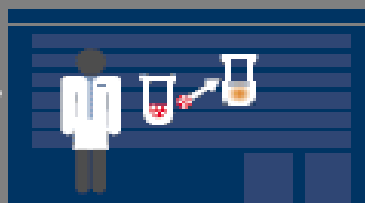
Sipuleucel-T (Provenge®) Manufacturing Process

Day 1
Leukapheresis



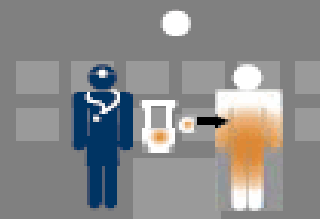
Apheresis Center

Day 2-3
Sipuleucel-T is manufactured



Dendreon

Day 3-4
Patient is infused

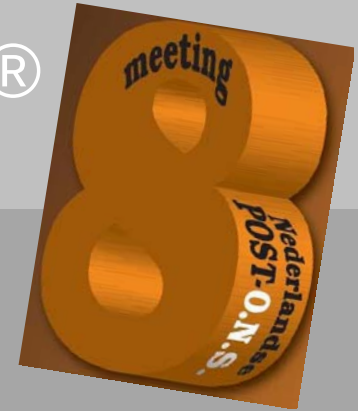


Doctor's Office

COMPLETE COURSE OF THERAPY:
3 CYCLES

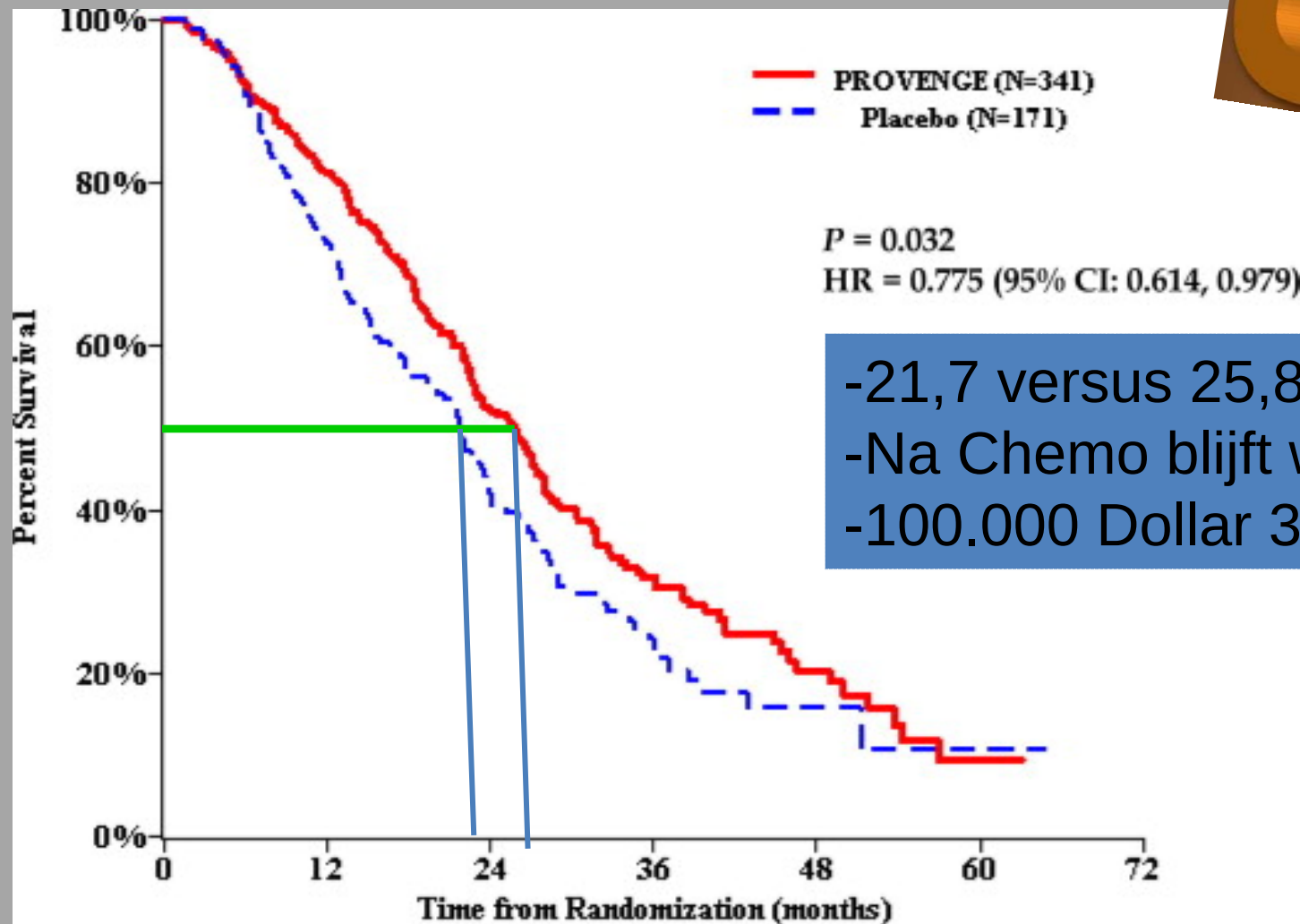


Sipuleucel-T Provenge®



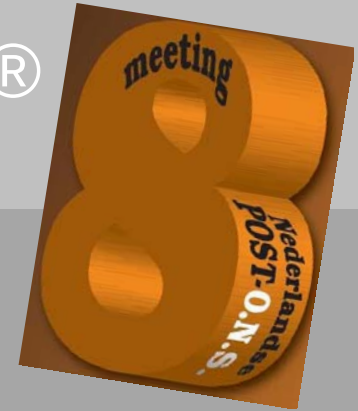
- Indicatie
 - CRPC voor docetaxel a-symptomatisch
 - Geen of milde prostaat gerelateerde botpijn
 - Geen pijnstilling
 - Geen long-, lever- en hersenmetastasen
 - ECOG status 0-1
 - Chemo langer 3 maanden geleden
 - Geen systemische corticosteroiden

Overlevingswinst



- 21,7 versus 25,8 mnd
- Na Chemo blijft winst
- 100.000 Dollar 3 cycli

Sipuleucel-T Provenge®



Bijwerkingen > 15%

- Koude rilling 54%
- Pyrexia 29%
- Vermoeidheid
- Griepverschijnselen/Koorts 9.8%
- Rug pijn 9.8%
- Misselijkheid
- Gewrichtspijn
- Hoofdpijn 16%

Acute reactie 1dag na infusie 71%

- Koude rilling, koorts, vermoeidheid >20%
- Logistiek vraagt veel aandacht.
- Alleen nog in US mogelijk
- Interventies

Sipuleucel-T Provenge



Bijwerkingen

- Koude rillingen
- Koorts
- Hoofdpijn
- Griepachtige verschijnselen
- Spierpijn
- Hypertensie
- Hyperhidrosis (overmatig transpireren)



Carbazitaxel



2^e lijn na doxetaxel in CRPC

- Wanneer starten?
- CRPC
- Symptomen of juist niet?
- HB, AST, ALK fos?
- Botmetastasen?



Carbazitaxel



Hematologisch

- Neutropene koorts
 - Dosis reductie
 - Groeifactor
 - Oudere verhoogd risico
 - >65 jaar
 - Slechter perf status
 - Uitgebreide RT
 - Matige voedingstoestand
 - Co-morbiditeit

Overig

- Misselijkheid en braken
- Diarree (dehydratie/electrolyten)
 - >3 daags, ondanks immodium evt dosisreductie

Nefrologisch

- Controle nierfunctie
- Attentie dehydratie, sepsis, kreatinine ↑



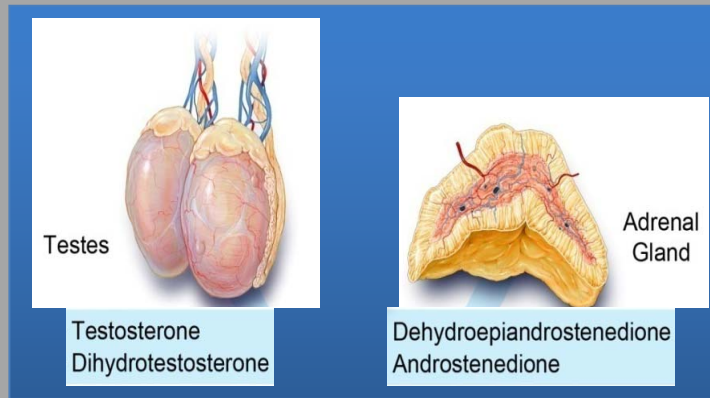
Carbazitaxel



Verpleegkundige overwegingen

- Zorg dat patiënt behandeld blijft
- Voorlichting over bijwerkingen
- Behandeling anti emetica en antidiarrhoica
- Monitoren febriele koorts
- Lab. baseline: kreatinine
- Groeifactoren?

Werking Abiraterone



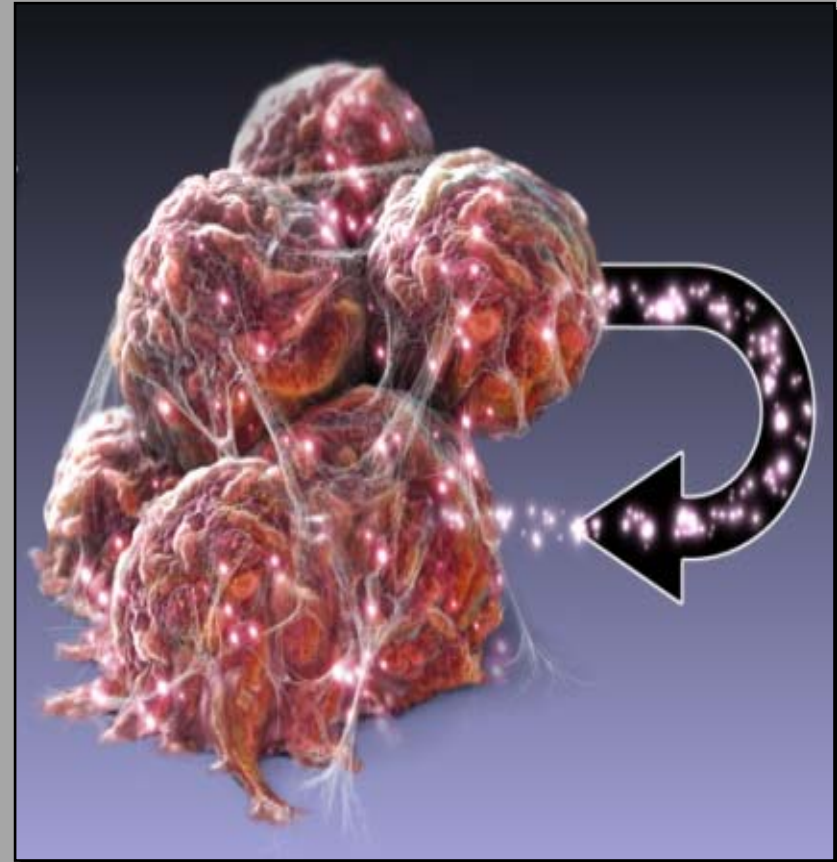
- Cyp17 (enzym) belangrijk voor omzetting van androgenen in testes/bijnier in testosteron
- Abiraterone inhibeert (remt) CYP17 en daarmee testosteron productie
- PSA en pijn ↓

(Ang, J. E.(2009).Br. J. Cancer , 5, 671–675)

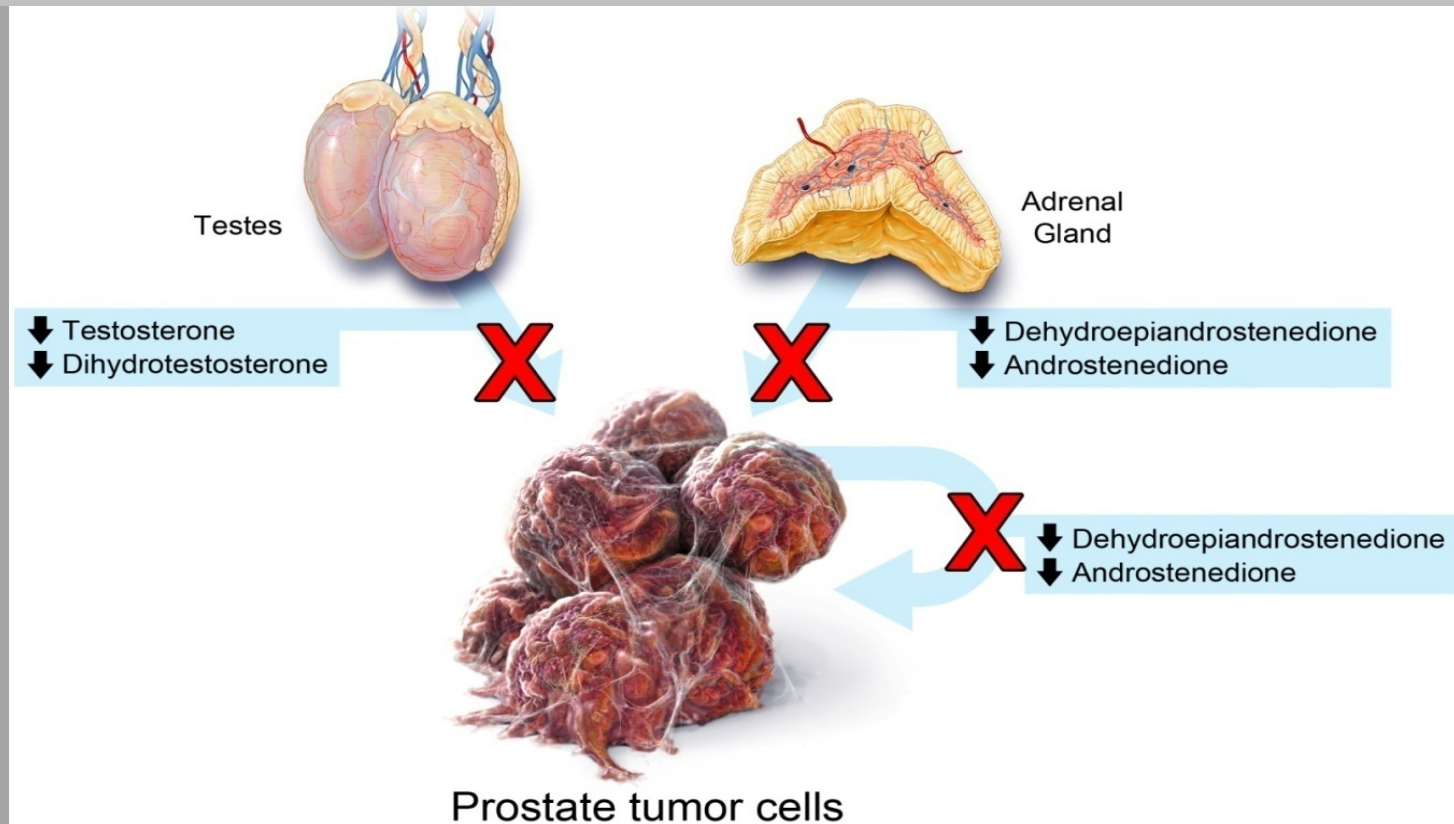


Prostaatkanker cellen activeren zichzelf

- CRPC tumor produceert eigen groei hormoon
- Testosteron nivo bloed laag
- Combinatie met hypersensitiviteit androgeen receptor resulteert in zelf activatie



Abiraterone Acetaat remt androgenen omzetting



- Geproduceerde androgenen leiden tot tumor groei
- Abiraterone remt productie androgenen die dienen als groeifactoren
- In testes, bijnier en tumor



Therapeutische indicatie



- Abiraterone acetate 1000 mg (4x250mg) 1dd geïndiceerd CRPC met prednison 2x 5mg na chemotherapie (taxaan)
- 4 maanden overlevings winst 14.8 versus 10.9 maanden (placebo)
- Nieuwe trial voor chemotherapie

Toediening

- Voorgeschreven 1000 mg /1dd (4x 250 mg)
- Abiraterone acetate
 - Niet met eten
 - 2 uur na eten
 - Na inname 1 uur niet eten
 - Inname met water
 - Samen met lage dosis prednison 5mg 2dd
 - Inname bij eten veroorzaakt meer bijwerkingen





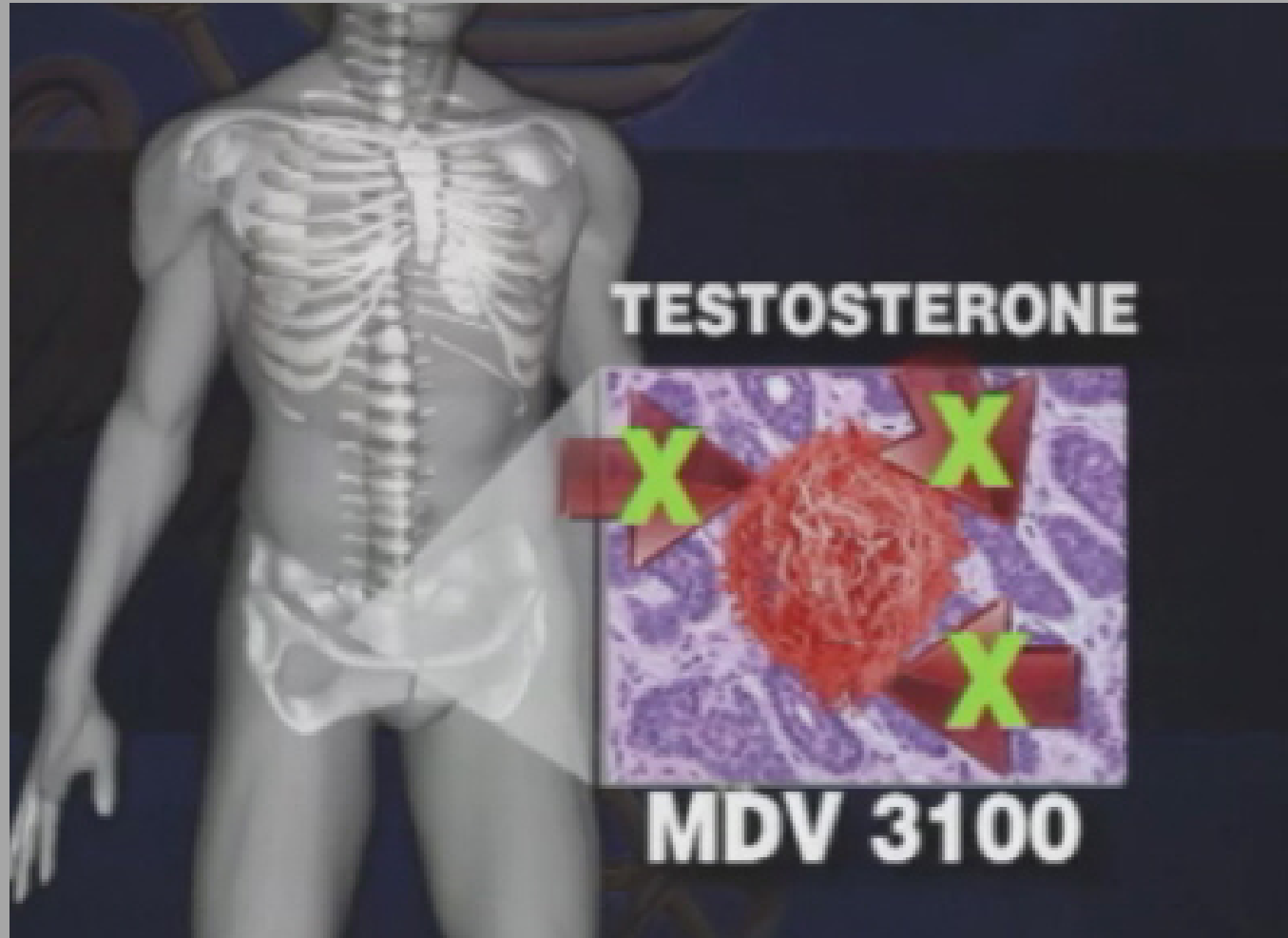
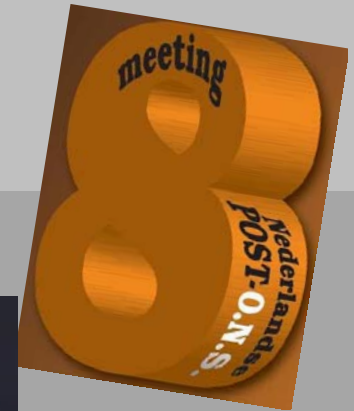
Bewerkingen

Bijwerkingen graad 3/4

- Vermoeidheid 8%
- Spierzwakte 4%
- Misselijkheid/braken 2%
- Perifeer oedeem 2%
- Dehydratie 2%
- Hoofdpijn 1%
- Anemie 8%
- Hypocalciemie 4%
- AS/AST 3%
- Hyperglycemie 2%
- Hyponatriëmie 1%
- Meeste bijwerkingen gerelateerd cortisol vermindering
- Prednisonol soupletie vermindert de klachten
- ACTH remming

(Draft SmPC EU/ Prescribing information USA for abiraterone acetate
de Bono et al. Ann Oncol 2010: Abstract LBA5 (Oral presentation at ESMO)
Sonpavde G, et al. Eur Urol (2011)

MDV 3100



XGEVA denosumab



- 1xper 4 weken
- Indicaties
- Denosumab versus bisfosfanaten
- Kosten
- Bijwerkingen ONJ

XGEVATM
(denosumab)

Doorbraak in vinden van kanker: op te sporen via bloed

Redactie - 28/05/11, 11:40



© ANP

VK UPDATE Een ontdekking van het VU Medisch Centrum (VUmc) in Amsterdam maakt het mogelijk dat laboranten aan gewone bloedmonsters kunnen zien of iemand kanker heeft. Daarbij kunnen medici nu ook al meteen twee soorten identificeren: hersentumoren en prostaatkanker.

Een woordvoerder van het VUmc bevestigde een bericht hierover in het Nederlands Dagblad. Het zou nog wel enkele jaren duren voordat de nieuwe techniek op grote schaal valt toe te passen, maar de ontdekking is volgens specialisten 'zeer betekenisvol en veelbelovend'.

De ontdekking is gedaan tijdens onderzoek onder leiding van moleculair bioloog Tom Würdinger (32) en de Zweed Jonas Nilsson (38). Würdinger verwacht dat op termijn ook andere kankersoorten als borstkanker en darmkanker te detecteren vallen in het bloed. Behalve de vraag welke kankers precies, is ook nog de vraag hoe vroeg het te zien is.

Het onderzoek zit nog in een vroege fase. Tot dusverre zijn de tests op twintig patiënten met een hersentumor of prostaatkanker uitgevoerd. 'Er is nog een lange weg te gaan.' Op de ontdekking is patent aangevraagd.

MEER OVER

Kanker Gezondheidszorg Gezondheid Ziektes en aandoeningen



Darmbacterie Duitsland blijft levens eisen



Sanquin tegen homobloedvoorstel D66



D66: bloeddonatie ook door homo's



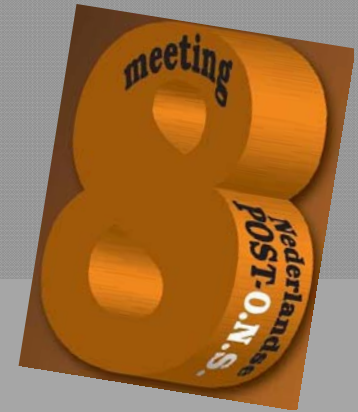
CBS-verslaggeefster versprekt zich, mogelijk door beroerte



Brandon



8^e Post O.N.S. Meeting



Prostate Cancer
Risico management, preventie en nieuwe
behandelopties

Erik van Muilekom
NKI-AVL Amsterdam