

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28765> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wissing, Michel Daniël

**Title:** Improving therapy options for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer

**Issue Date:** 2014-09-17

# **Appendices**

**A. Nederlandse samenvatting**

**B. Publicaties**

**C. Over de auteur**

**D. Dankwoord**

## Nederlandse samenvatting

Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker in Nederlandse mannen. De incidentie van prostaatkanker stijgt met de leeftijd. Prostaatkanker leidt vrijwel alleen tot sterfte wanneer de tumor castratie-resistent en gemetastaseerd (mCRPC) is. Dit palliatieve stadium wordt door slechts 10-20% van alle prostaatkankerpatiënten binnen vijf jaar bereikt. De meerderheid van prostaatkankerpatiënten overlijdt dan ook aan andere aandoeningen dan de tumor. Desondanks is prostaatkanker na longkanker de dodelijkste kanker onder Nederlandse mannen. Gezien dit hoge sterftecijfer is het van belang om therapeutische opties voor mCRPC patiënten te verbeteren. In het afgelopen decennium zijn deze opties reeds aanzienlijk verbeterd. Was voorheen alleen symptoomverlichting mogelijk om de kwaliteit van leven te verbeteren, sinds 2004 zijn er systemische therapieën (o.a. docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetaat, enzalutamide) beschikbaar gekomen die de mediane overleving van patiënten met enkele maanden verlengen. Echter, omdat niet alle patiënten een respons op deze systemische therapieën hebben en uiteindelijk alle patiënten tumorprogressie hebben ondanks behandeling, is het noodzakelijk verder onderzoek te doen naar therapieën voor mCRPC patiënten. In dit proefschrift wordt vanuit verschillende invalshoeken dit vraagstuk nader onderzocht.

Prostaatkanker is een heterogene ziekte. Dit komt onder andere tot uiting in de demografische spreiding van de ziekte: terwijl Aziaten en Indianen over het algemeen minder prostaatkanker krijgen dan blanken, hebben mensen met een donkere huidskleur juist relatief vaak prostaatkanker. Daarnaast leidt prostaatkanker in de Verenigde Staten vaker tot sterfte in de Afro-Amerikaanse en Indiaanse bevolkingsgroepen. Het is daarom goed voorstelbaar dat de werking van een therapie bij blanke Europeanen/Amerikanen anders is dan bij andere bevolkingsgroepen. In **hoofdstuk 2** wordt onderzoek gedaan naar de deelname van minderheden in klinische studies die bij de United States Food and Drug Administration ingediend zijn voor de markttoelating van nieuwe therapieën. Hierbij wordt geconcludeerd dat in deze studies minderheden over het algemeen ondervertegenwoordigd waren. Daarnaast is de deelname van minderheden niet toegenomen over de laatste twee decennia. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door toenemende rekrutering van patiënten in landen waar deze minderheden in minder grote aantallen aanwezig zijn (zoals landen in het voormalige Oostblok), maar ook lijken pogingen tot verbeterde deelname van minderheden in Westerse landen niet succesvol. Door verbeterde deelname van minderheden in klinische studies, zal het begrip van de werkzaamheid van therapieën in minderheden verbeteren, zodat ook deze patiënten de optimale therapieën krijgen.

In Nederland worden mCRPC patiënten momenteel in eerste instantie met het taxaan

docetaxel behandeld. Deze chemotherapie grijpt aan op microtubuli in cellen. Hiermee voorkomt docetaxel onder andere dat cellen succesvol kunnen delen, maar grijpt het ook in op andere tumor-gerelateerde processen, zoals regulatie van het tumorsuppressorgen p53 en de androgeen receptor. Echter, microtubuli spelen ook een belangrijke rol in gezonde cellen, taxanen maken hier geen onderscheid tussen. Daarom resulteert behandeling met docetaxel in soms aanzienlijke bijwerkingen, zoals polyneuropathie en beenmergsuppressie. Daarnaast reageert slechts  $\pm 50\%$  van de patiënten op docetaxel, en ontwikkelen uiteindelijk alle patiënten resistentie tegen behandeling. Sinds enkele jaren hebben patiënten die behandeld zijn met docetaxel keuze uit verschillende andere therapieën, waaronder een ander taxaan, cabazitaxel, of hormoontherapie, abiraterone acetaat.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van het Nederlandse compassionate use programma samengevat, waarin mCRPC patiënten met cabazitaxel behandeld zijn. Dit programma werd in Nederland gestart naar aanleiding van de resultaten van de TROPIC-studie, een fase III studie waarin cabazitaxel behandeling werd vergeleken met mitoxantrone in patiënten die progressie hadden tijdens of na docetaxel behandeling. Een compassionate use programma geeft patiënten, voor wie geen reguliere (levensverlengende) behandeling mogelijk is, de mogelijkheid om een nieuwe behandeling te krijgen die nog niet door de verzekeraars vergoed wordt, maar waarvan wel verwacht wordt dat dit in de nabije toekomst zal gebeuren. Inclusie in dit programma vindt in een beperkt aantal centra plaats, in het geval van cabazitaxel in vijf ziekenhuizen; de veiligheid van de behandeling moet geregistreerd en gerapporteerd worden. Uit de gegevens van het compassionate use programma blijkt dat cabazitaxel beter getolereerd werd in de klinische setting dan verwacht zou worden op basis van de resultaten van de TROPIC-studie. Verder suggereren onze resultaten dat patiënten die goed reageren op docetaxel over het algemeen ook een betere respons op cabazitaxel hebben. In juni 2011, een jaar na de start van dit programma, werd besloten dat cabazitaxel door Nederlandse verzekeraars vergoed zal worden.

Enkele maanden na deze beslissing werd op basis van de resultaten van de COU-AA-301 studie besloten om abiraterone te vergoeden voor mCRPC patiënten met progressie tijdens of na docetaxel. Dit betekent dat momenteel cabazitaxel en abiraterone dezelfde indicatie hebben. Echter, welke volgorde het beste aangehouden kan worden, is niet bekend. Om deze reden werd de CAST-studie opgezet, waarvan de resultaten beschreven zijn in **hoofdstuk 4**. In deze retrospectieve studie zijn in het totaal 326 Nederlandse patiënten gevolgd die met cabazitaxel en/of abiraterone behandeld zijn. Een eerdere studie suggereerde dat docetaxel na abiraterone een verminderd antitumor effect heeft. Ook in de CAST-studie is de respons op cabazitaxel na abiraterone kleiner dan wanneer cabazitaxel voor abiraterone wordt gegeven, hoewel sommige patiënten nog steeds goed reageren op cabazitaxel na abiraterone. Deze verminderde werking wordt in mindere mate ook bij abiraterone voor en

na cabazitaxel gezien. Verder blijkt uit de CAST-studie dat ondanks de toenemende ervaring met cabazitaxel, bijwerkingen van deze therapie ernstig kunnen zijn; bij een paar procent leiden de bijwerkingen zelfs tot het overlijden van de patiënt. Deze bevindingen kunnen artsen een handvat bieden wanneer gekozen moet worden tussen cabazitaxel en abiraterone ter behandeling van mCRPC patiënten na docetaxel. Toekomstige studies moeten uitwijzen of resistentie van de tumor tegen abiraterone ook tot resistentie tegen cabazitaxel leidt, of dat andere oorzaken tot de verminderde werking van cabazitaxel in de derde lijn leiden.

Het succes van de taxanen in mCRPC patiënten heeft geleid tot een zoektocht naar behandelingen die eiwitten remmen die noodzakelijk zijn voor succesvolle celdelingen, in de hoop een behandeling te vinden die meer selectief prostaatkankercellen remt. Zoals beschreven in **hoofdstuk 5 sectie a** heeft dit onder andere geleid tot de ontwikkeling van kinesin spindle protein (Eg5-), polo-like kinase 1 (Plk1-) en aurora kinase (AK-)remmers. De eerste klinische studies met dit soort medicijnen hadden niet het gewenste resultaat, o.a. omdat beenmergsuppressie door de therapie verhinderde dat hogere en effectievere concentraties gebruikt konden worden. Dit leidde tot twijfel bij sommige onderzoekers of kankerpatiënten überhaupt baat zullen hebben bij dit soort therapieën. In **hoofdstuk 5 sectie b** wordt uiteengelegd waarom deze twijfel voorbarig is, en waarom te verwachten is dat in de toekomst deze behandelingen mogelijk wel in de kliniek toegepast zullen worden. Momenteel is de ontwikkeling van Plk1- en AK-remmers als kankerbehandeling in volle gang in preklinische en klinische studies.

Op dit moment worden mCRPC patiënten alleen met systemische monotherapieën behandeld. Echter, het is de verwachting dat het remmen van verscheidene oncologische processen door combinatietherapie meer effect heeft dan behandeling met monotherapie. Daarom is het onderzoek naar combinatietherapieën groeiende. In **hoofdstuk 6** wordt Analysis of Functional Annotation (AFA) beschreven als een methode om op rationele wijze nieuwe combinatietherapieën te ontwikkelen. Voor deze analyse is gebruik gemaakt van prostaatkankercellen behandeld met histon deacetylase remmers (HDACIs). HDACIs moduleren transcriptie van genen door remming van histon deacetylases, enzymen die het DNA strak rond histonen wikkelen waardoor dit DNA niet afgelezen wordt. Hierdoor beïnvloeden HDACIs de expressie van vele (oncologische) processen, en leiden ze onder andere tot herexpressie van genen die tumorgroei onderdrukken. Hoewel HDACIs al worden toegepast voor de behandeling van lymfomen, viel het antitumor effect in solide tumoren tot nu toe tegen. Echter, gezien de talrijke cellulaire veranderingen die HDACIs teweeg brengen en relatief weinig bijwerkingen van HDACIs, vormt deze chemotherapie een uitstekende kandidaat voor combinatietherapie. Uit onze AFA blijkt dat HDACIs mogelijk gebruikt kunnen worden vóór behandeling met immunotherapie (zoals sipuleucel T of ipilimumab, beide in ontwikkeling voor de behandeling van mCRPC in Nederland). Daarnaast suggereert deze

analyse dat HDACIs in combinatie met remmers van mitotische eiwitten mogelijk tot een verbeterd antitumor effect leiden.

In **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8** wordt geconcludeerd dat de combinatie van HDACIs met respectievelijk Plk1-remmers en AK-remmers inderdaad leidt tot een synergistisch antitumor effect *in vitro* en *in vivo*. Echter, cellijnen reageren verschillend op deze combinatiebehandeling, zowel qua gevoeligheid als qua intracellulaire veranderingen. Verder onderzoek zal uitgevoerd moeten worden om vast te stellen of combinatietherapie ook een positief antitumor effect in de kliniek heeft, en welke eigenschappen van tumoren en patiënten tot een beter resultaat van deze combinatietherapie leiden.

Zoals eerder genoemd, vormen prostaatkankerpatiënten een heterogene populatie. Deze heterogeniteit komt tot uiting in demografische verschillen, maar ook in de agressiviteit van de tumor en de reactie van de tumor op chemotherapie: terwijl in sommige patiënten langdurige regressie wordt bereikt na chemotherapie, zijn tumoren in andere patiënten compleet ongevoelig voor chemotherapie. Echter, omdat momenteel niet bekend is welke patiënten wel en niet zullen reageren op therapie, worden patiënten momenteel als een homogene populatie behandeld. Op zoek naar een marker voor therapie-respons zodat wel onderscheid tussen patiënten valt te maken, wordt in **hoofdstuk 9** de hypothese getest dat Eg5 mogelijk een marker is voor de gevoeligheid van prostaatkankercellen voor docetaxel. Eg5 is een enzym dat aangrijpt op de microtubuli. Uit onze studie blijkt dat tumoren met nucleaire Eg5-expressie beter reageren op docetaxel. Daarnaast blijkt Eg5 een marker voor tumor-agressiviteit: patiënten met tumoren die Eg5 tot expressie brengen in de nucleus, hadden bij diagnose aggressievere tumoren. Verder grootschalig onderzoek moet uitwijzen of Eg5 inderdaad als biomarker in de kliniek gebruikt kan worden, waarbij patiënten met tumoren met nucleaire Eg5 expressie mogelijk gebaat zijn bij eerdere behandeling met docetaxel.

De meeste morbiditeit en sterfte van prostaatkanker wordt veroorzaakt door metastasen. Patiënten zouden daarom baat kunnen hebben bij het selectief behandelen en/of voorkomen van metastasen. Deze theorie is recentelijk bevestigd door radium-223 chloride: deze radionuclide behandelt alleen botmetastasen, maar verlengt de overleving van mCRPC patiënten met enkele maanden (**hoofdstuk 10**). Sinds februari 2014 is deze behandeling beschikbaar voor Nederlandse mCRPC patiënten. Echter, meer onderzoek is nodig naar de lange termijngevolgen van radium-223, alsmede naar de plaats van deze behandeling in het reeds bestaande therapiespectrum. Daarnaast zijn studies nodig om de effectiviteit van radium-223 in andere tumoren waar botmetastasen een groot deel van de morbiditeit en mortaliteit veroorzaken, zoals borstkanker, te onderzoeken.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het gen NDRG1 een metastase suppressor gen in

o.a. prostaatkanker is (**hoofdstuk 11 sectie a**), terwijl expressie van CDK5 juist noodzakelijk is voor de metastasering van prostaatkanker. In **hoofdstuk 11 sectie b** en **hoofdstuk 12** zijn tumor-cellijnen gecreëerd die volledig identiek zijn, op de expressie van respectievelijk NDRG1 en CDK5 na. Gebruikmakend van een bibliotheek met medicijnen die voor uiteenlopende aandoeningen gebruikt worden, de zogenaamde Johns Hopkins Drug Library, is onderzoek gedaan naar medicijnen die selectief tumorcellen remmen gebaseerd op de expressie van deze genen. Uit deze studies blijken dat irinotecan en cetrimonium bromide selectief prostaatkankercellen remmen die weinig NDRG1 tot expressie brengen. Tilorone remt selectief prostaatkankercellen die weinig CDK5 tot expressie brengen.

Ten slotte worden in **hoofdstuk 13** de eerdere hoofdstukken samengevat en in een toekomstig perspectief geplaatst. Geconcludeerd wordt dat met de introductie van cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide en radium-223 chloride de afgelopen jaren veel vooruitgang is geboekt qua behandelopties voor mCRPC patiënten; de verwachting is dat in de nabije toekomst meer behandelingen voor mCRPC patiënten op de markt zullen komen. Deze snelle ontwikkelingen leiden tot een verschuiving van prioriteiten in mCRPC onderzoek: waar voorheen in onderzoek voornamelijk gefocust werd op de ontwikkeling van nieuwe, verbeterde therapieën, een prioriteit die overigens blijft bestaan, wordt het steeds belangrijker om therapieën beter af te stemmen op de individuele eigenschappen van de patiënt. Dit kan bereikt worden door betere biomarkers die zowel vóór als tijdens behandelingen voorspellen bij welke therapieën mCRPC patiënten het meeste baat zullen hebben. Een verbeterd begrip van mechanismen waardoor prostaatkankercellen resistent worden tegen bepaalde therapieën, kan ertoe leiden dat behandelingen waarvoor de tumor resistent is (geworden), niet (meer) gegeven worden. De behandelvolgorde is mogelijk van invloed op het te behalen klinische voordeel, afhankelijk van de individuele eigenschappen van de tumor en patiënt. Combinatietherapieën zijn mogelijk effectiever dan monotherapieën. Ten slotte moet verder onderzocht worden wat het optimale moment is om van behandeling te wisselen en wanneer de bijwerkingen van de behandeling niet meer opwegen tegen de te behalen gezondheidswinst. Hoewel mCRPC nog niet te genezen valt, kunnen verbeterde therapieën de kwaliteit van leven van patiënten aanzienlijk verbeteren en mogelijk de ziekte dusdanig uitstellen dat prostaatkanker in plaats van een dodelijke ziekte steeds meer een chronische ziekte wordt.

