

Dutch summary – Nederlandse samenvatting

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland (met uitzondering van de huid), in 2015 werd bij ruim 10.000 mannen de diagnose prostaatkanker gesteld. De prostaat staat gedurende het hele leven onder invloed van mannelijke geslachtshormonen, ook wel androgenen genoemd. Deze androgenen spelen een belangrijke rol in de normale groei en functie van de prostaat, maar ook in de ontwikkeling van goedaardige prostaatvergroting (BPH) en prostaatkanker. Het meest voorkomende androgeen in het serum is testosteron. In de prostaat wordt testosteron omgezet naar dihydrotestosteron (DHT) onder invloed van het enzym 5-alpha-reductase.

Vanwege de invloed van androgenen op de prostaat heeft ingrijpen in het androgeen metabolisme een belangrijke plaats ingenomen in behandeling van ziekten van de prostaat. Mannen met een gevorderde of uitgezaaide prostaatkanker komen in aanmerking voor androgeen deprivatie therapie. Dit kan chirurgisch plaats vinden (chirurgische castratie) of medicamenteus (chemische castratie). Studies uit het verleden hebben deze twee behandelingen vergeleken bij patiënten met prostaatkanker, er werd geen verschil gevonden in overleving. Met andere woorden: de behandelingen worden beschouwd als vergelijkbaar.

Het doel van androgeen deprivatie therapie is om de testosteron concentratie in het bloed te verlagen tot onder de castratiegrens van 1,7 nmol/liter. Deze grens is gekozen omdat het in het verleden niet mogelijk was om concentraties te meten die lager liggen dan dit specifieke punt. Collega's van de afdeling klinische chemie van het VU medisch centrum hebben een methode ontwikkeld (isotoop dilutie vloeistof chromatografie tandem massaspectrometrie, ID-LC-MS/MS) die vele malen beter en nauwkeuriger in staat is om testosteron concentraties te meten, ook onder de eerder gestelde grens van 1,7 nmol/liter. Deze ontwikkeling heeft onze onderzoeksgroep de mogelijkheid gegeven om onderzoek te doen naar het mannelijk androgeen metabolisme in chirurgisch en chemisch gecastreerde patiënten met veel meer precisie dan eerdere studies over dit onderwerp.

Het effect van androgeen deprivatie therapie op prostaatkanker is tijdelijk. Ongeveer 18 tot 36 maanden na de start van androgeen deprivatie therapie ontwikkelt prostaatkanker zich tot een stadium waarin castratieniveau van serum testosteron de voortschrijding van de kanker niet meer remt. Dit staat bekend als castratie resistentie. Kennis over dit onderwerp neemt gestaag

toe, maar er is nog veel onduidelijkheid over het ontstaan van castratie resistentie bij prostaatcancer. Meer kennis van het metabolisme en het achterliggende mechanisme zou kunnen in betere behandeling van prostaatcancer. **Hoofdstuk 1** is de algemene introductie en een overzicht van de inhoud van dit proefschrift.

Veel studies over dit onderwerp richten zich op de serum testosteron concentratie. Over de daadwerkelijke concentraties van androgenen in de prostaat is echter weinig bekend. In **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van de literatuur over intraprostatische androgeen concentraties. Hierbij wordt met name gelet op testosteron en DHT omdat deze twee gezien worden als de belangrijkste androgenen in het serum (testosteron) en DHT (in de prostaat). In hoofdstuk 2 wordt beschreven welke meetmethodes beschikbaar zijn om intraprostatische androgeen concentraties te meten. Tevens wordt een overzicht gegeven van wat er bekend is over androgeen concentraties in normaal en ziek prostaatweefsel, waarbij gekeken wordt naar zowel goedaardige als kwaadaardige aandoeningen. Hoofdstuk 3 richt zich op studies die het effect van medicatie op het androgeenmetabolisme in de prostaat beschrijven. In navolging van hoofdstuk 2 wordt gekeken naar zowel goedaardige als kwaadaardige aandoeningen van de prostaat en de betreffende medicatie die daarvoor beschikbaar is. Het blijkt dat er geen conclusieve gegevens bestaan over intraprostatische androgeen concentraties, dit is een groot gemis omdat de prostaat het uiteindelijke doelorgaan is. Het gebrek aan conclusieve data wordt onder andere veroorzaakt door grote methodologische verschillen tussen de studies en het gebruik van onnauwkeurige meetmethodes. Medicamenteuze hormonale manipulatie leidt tot lagere intraprostatische androgeen concentraties. Het is echter onduidelijk of er een relatie bestaat tussen intraprostatische DHT concentraties en klinische respons op medicamenteuze hormonale manipulatie. Belangrijke conclusie is dat serum testosteron concentraties niets zeggen over concentraties van androgenen in de prostaat. Meer kennis over androgeen metabolisme in de prostaat zou kunnen leiden tot beter begrip van castratie resistentie, maar ook tot ontwikkeling van betere medicatie.

In **hoofdstuk 4** worden chirurgisch gecastreerde patiënten vergeleken met patiënten die chemisch gecastreerd zijn door middel van een LHRH-agonist. Met zowel de “klassieke” methode (radio immuno assay, RIA) als onze eerder genoemde meer precieze methode (ID-LC-MS/MS) hebben we de concentratie van serum testosteron gemeten. Met de RIA wordt geen verschil gevonden tussen de twee groepen omdat alle patiënten een serum testosteron

concentratie hadden die onder de detectiegrens ligt van de betreffende methode. Echter, als we onze meer nauwkeurige meetmethode gebruiken, blijkt er dat patiënten na chemische castratie een lagere concentratie van serum testosteron bereiken dan patiënten die een chirurgische castratie ondergaan. Omdat een deel van het androgeen metabolisme plaats vindt in de bijnier hebben we ook concentraties gemeten van de belangrijkste bijnierschors hormonen, deze bleken gelijk in beide groepen. Het is onduidelijk wat de klinische consequenties zijn van deze bevindingen.

In **hoofdstuk 5** worden chirurgisch gecastreerde patiënten vergeleken met patiënten die chemisch gecastreerd zijn door middel van een LHRH antagonist. In tegenstelling tot in hoofdstuk 4 wordt er bij deze vergelijking geen verschil gevonden in serum testosteron concentraties. Er zijn klinische studies die laten zien dat er mogelijk bijkomende voordelen zijn van het gebruik van een LHRH antagonist. Onze studie toont aan dat deze mogelijke voordelen niet berusten op een verschil in serum testosteron concentraties. Aan de hand van beschikbare literatuur wordt er in dit hoofdstuk gefilosofeerd over mechanismen waarop dit gebaseerd zou kunnen zijn.

Overgewicht is een wereldwijd probleem dat alleen maar toeneemt de laatste jaren. Het hebben van overgewicht heeft een groot aantal gevolgen, één van de vele gevolgen is dat mensen met overgewicht een lagere serum testosteron concentratie hebben dan mensen met een normaal gewicht. In **hoofdstuk 6** hebben we de relatie geevalueerd tussen de 'Body Mass Index' (een index die de verhouding tussen lengte en gewicht bij een persoon weergeeft) en de serum testosteron concentratie bij mannen die vanwege prostaatkanker worden behandeld met een LHRH agonist. Met onze ultragevoelige techniek voor serum testosteron concentratie meting hebben we aangetoond dat er geen verschil bestaat in serum testosteron concentratie in de castratie range tussen mannen met normaal gewicht en mannen met overgewicht. Dit leidt tot de conclusie dat de dosering van de medicatie of de follow-up bij mannen met overgewicht en prostaatkanker niet anders hoeft te zijn dan bij mannen met een normaal gewicht.

Het is onduidelijk of het zinvol is om bij castratie resistentie de androgeen deprivatie therapie voort te zetten. In **hoofdstuk 7** bestuderen we het effect van castratie op de vermeende staat van castratie resistentie in een diermodel. Het blijkt dat er nog steeds invloed bestaat van androgenen op de progressie van castratie resistent prostaatscarcinoom. Op basis van deze resultaten is het raadzaam om bij castratie resistentie toch door te gaan met androgeen deprivatie therapie.

In de eerste weken vanaf de start van LHRH agonisten is het bekend dat dit een piek in serum testosteron concentratie oplevert, de zogenaamde 'flare up'. Derhalve is het advies om deze

eventuele klinische gevolgen van deze testosteron piek op te vangen door het tijdelijk toevoegen van een anti-androgeen. Deze blokkeert de androgeenreceptor zodat hormonen niet meer via deze receptor werking kunnen uitoefenen. In **hoofdstuk 8** zetten we studies op een rijtje over dit onderwerp. Het blijkt dat er voldoende bewijs is voor een testosteron flare up, maar dat er een gebrek is aan sluitend bewijs dat deze testosteronpiek ook daadwerkelijk een opvlamming van prostaatkanker betreft. Het gebruik van een anti-androgeen bij de start van therapie middels een LHRH agonist zou daarom goed een misvatting kunnen zijn.

In **hoofdstuk 9** wordt dit proefschrift afgesloten, waarbij de gepresenteerde data worden bediscussieerd. Tevens wordt er hier nagedacht over toekomstige mogelijkheden qua onderzoek op dit betreffende gebied.