

Ontwikkelingen in de urologie. Focus op **prostaat**.

(Post-AUA New Orleans/Post Asco)

*Philip Weijerman,
9 juni 2022*

AUA New Orleans

13-16 Mei 2022



Prostaat

- Prostaatklier -> Productie van ejaculaat.
- Productie van PSA => Prostaat Specifiek Antigeen.
- PSA functie; Protease die zorgt voor vervloeiing van het ejaculaat.
- PSA verhoogd bij; BPH, Prostaatca, UWI, *fietsen*.



This shows the prostate and nearby organs.

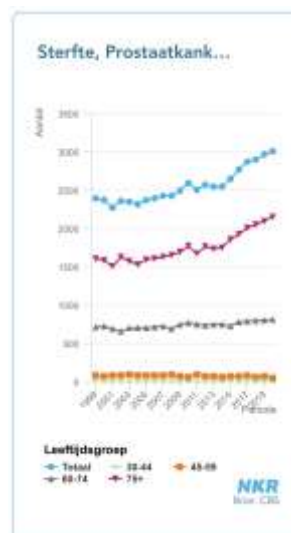


This shows the inside of the prostate, urethra, rectum, and bladder.



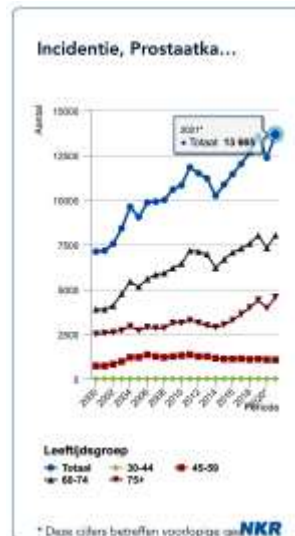
Prostaatcarcinoom – epidemiologie 1

- Meest voorkomende kanker (bij Nederlandse mannen).
- Mortaliteit: ruim 3000 mannen / jaar.
- Risicofactoren: leeftijd, familie-anamnese.



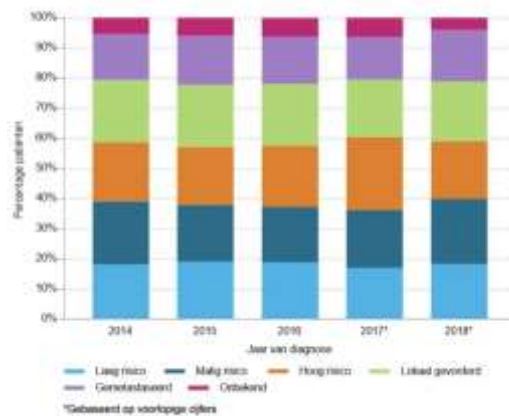
Prostaatacarcinoom – epidemiologie 2

- Incidentie: ruim 100 per 100.000 mannen / jaar.
2021 totaal **13665**.
- Toenemend probleem bij dubbele vergrijzing.



Prostaatacarcinoom diagnose

- Bij diagnose ~ 60 % gelokaliseerd T1-T2. -> Waarvan een derde laag risico, een derde matig, en een derde hoog risico.
- => **Meer dan de helft klinisch significant.**



PSA en prostaatkanker bij diagnose

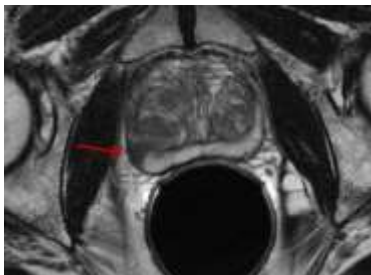
PSA-waarde in bloedans op het vinden van prostaatkanker bij biopsie	
minder dan 2.0 ng/ml	7.1%
tussen 2.0 en 3.9 ng/ml	18.7%
tussen 4.0 en 5.9 ng/ml	21.3%
tussen 6.0 en 7.9 ng/ml	28.6%
tussen 8.0 en 9.9 ng/ml	31.7%
10.0 ng/ml of meer	56.5%

(Gebaseerd op biopsien van 2267 mannen uit Rotterdam die deelnamen aan de Europese gerandomiseerde studie naar de waarde van vroege opsporing van prostaatkanker, ERSPC)



mp-MRI

- Multiparametric-MRI in diagnostiek en follow up
- Gerichte biopsie, hogere detectie.
- Precision trial: "MRI-targeted or standard biopsy for prostate cancer diagnosis". (NEJM, 2018)



Ontwikkeling diagnostiek: *Perineale prostaatbiopten, MRI echo fusie.*

Transperineal,
Template,
Biopsy.

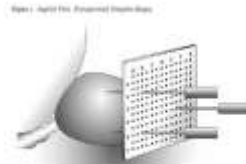
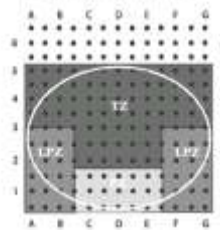


Figure 1. Prostate biopsy template. Left: Prostate biopsy template. Right: Prostate biopsy template. (See legend on page 10.)



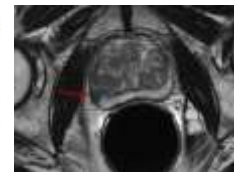
9



MRI -> minder biopten?

Avoiding biopsy after negative MRI in biopsy naïve

Study name	PI-RADS compliant? (+DCE)	Evaluation system	Men undergoing MRI	Prevalence xGIS / sampling method	Negative MRI
PROMIS Lancet 2017	Y	LIKERT	576	53% (template)	27%
Hansen Investigators BJU 2017	Y	PI-RADS v1/v2	807	49% (saturation)	29%
PRECISION N Engl J Med 2018	Y	PI-RADS v2	252 of 500 randomized	38% (targets only)	28%
BIDOC JAMA Network Open 2018	No DCE bpMRI	PI-RADS v2 for negatives	1020	47% (TRUS+targets)	30%



Alfred HJL et al. PROMIS study group. Diagnostic accuracy of mpMRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 390:813-822.
Hansen M, et al. Multicentre evaluation of MRI supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int* 2017; 120:633-4.
Ravallin M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or Standard Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378:1167-1177.
Barnes L, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric MRI for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. *JAMA Network Open*. 2018; 1(2):e180110.



Congrestip New Orleans:

Go with the flow

(en bezoek de beeldentuin in Citypark met de trolley)



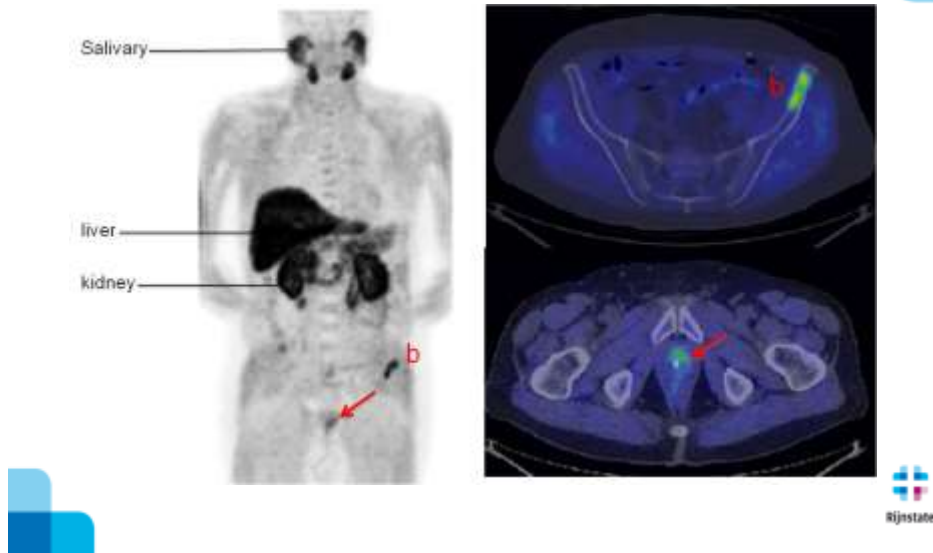
Rijnsate

PSMA

- Groot membraan eiwit, hoge expressie prostaat maar ook long- of renaalcelcarcinoom. Functie onbekend. (1990 Cornell Univ.NY)
- Binding met oa Gallium-68 (2012 Heidelberg) en Fluoride-18.
- PSMA PET-scan: hoge sensitiviteit en specificiteit voor prostaatcarcinoom. -> NB: ~15 % fout positief.
- Theranostics: Lutetium-177 (B straling emitter) -> Vision trial -> aanzienlijke overlevingswinst bij CRPC.
- NB: Bijwerking verminderde speekselklier functie.

Rijnsate

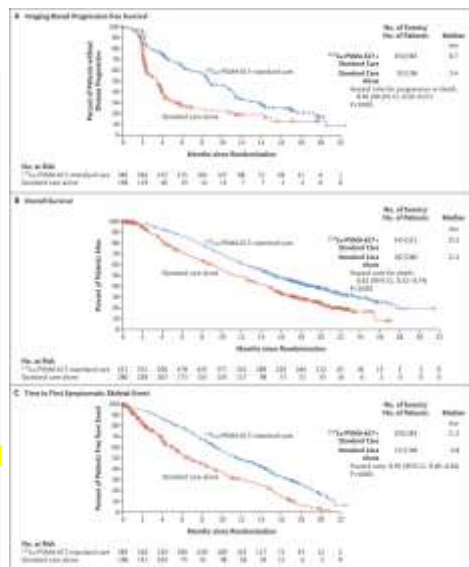
PSMA PET-scan GA-68 of F-18.



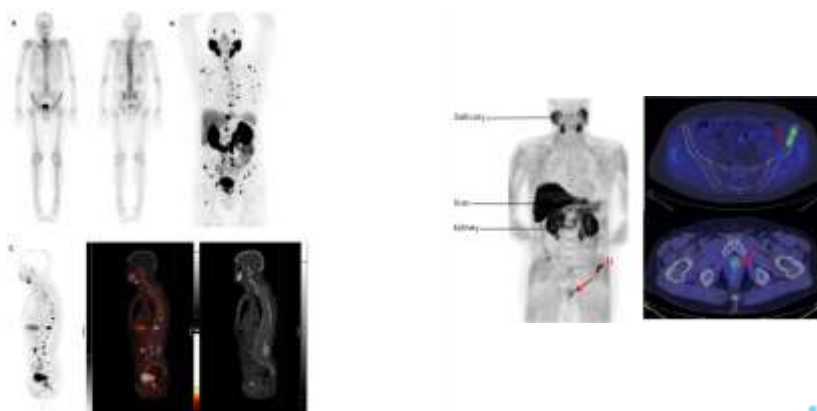
Vision trial

Figure 2. Imaging-based Progression-free Survival and Overall Survival (Primary Efficacy Outcomes) and Time to the First Symptomatic Skeletal Event (Key Secondary Outcome).

Panel A shows imaging-based **progression-free survival** among the 581 patients who had been randomly assigned to receive either **^{177}Lu -PSMA-617 plus standard care or standard care alone** after the implementation of enhanced trial-site education measures. Imaging-based progression-free survival, defined as the time to imaging-documented disease progression according to criteria of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 or death, was independently centrally reviewed. Panel B shows **overall survival** among all 831 patients who had undergone randomization. Panel C shows the **time to first symptomatic skeletal event or death** in the same population as was used in the analysis of imaging-based progression-free survival. Plus signs and circles indicate censored data in the ^{177}Lu -PSMA-617 group and control group, respectively; information on data censoring is provided in Table S5.



Beschikbaarheid Lutetium-177-PSMA 617 therapie ? (productieprobleem Novartis)



Rijnstate

ASCO Chicago
3-7 juni

Vergelijkbare algehele overleving na ^{177}Lu -PSMA-617 of cabazitaxel bij eerder behandeld mCRPC

Eerdere resultaten van de gerandomiseerde fase 3-**TheraP-studie** lieten zien dat **^{177}Lu -PSMA-617 versus cabazitaxel** geassocieerd is met een betere PSA-respons, progressievrije overleving en minder toxiciteit bij patiënten met eerder behandeld, PSMA-positief, gemetastaseerd, castratieresistent prostaatacarcinoom. De twee behandelingen zijn echter geassocieerd met een **vergelijkbare algehele overleving**, blijkt uit geüpdatete resultaten die tijdens de 2022 ASCO Annual Meeting werden gepresenteerd door dr. Michael Hofman (Melbourne, Australië).

De klinische implicaties zijn dat **^{177}Lu -PSMA-617** geassocieerd is met een OS die vergelijkbaar is met de levensverlengende behandeling met cabazitaxel, maar met **minder toxiciteit en een betere PFS en patiëntgerapporteerde uitkomsten**, aldus Hofman.



Referenties

1. Sartor O, et al. *N Engl J Med* 2021;385:1091-103.
2. Hofman MS, et al. *Lancet* 2021;397:797-804.
3. Hofman MS, et al. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl.16): abstr 5000.
4. De Wit R, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18.

Hormonale therapie



Huggins

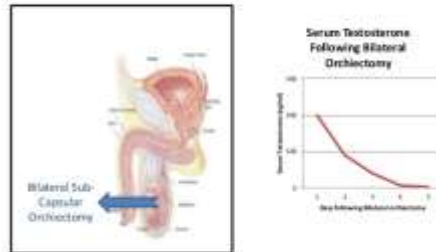
- Charles Huggins, Nobelprijs 1966, publicatie in 1941, *"Studies on prostate cancer. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate"*.
- Huggins toonde aan dat **serumtestosteron verlaging** door castratie of door injectie van oestrogenen **regressie** veroorzaakte **van PCa** en snelle verbetering van symptomen.

[ref.] C. Huggins, R.E. Stevens Jr., C.V. Hodges. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 43 (1941) (209)

Bilaterale orchidectomie

- “Gouden standaard”
- Testosteron ↓ 95%

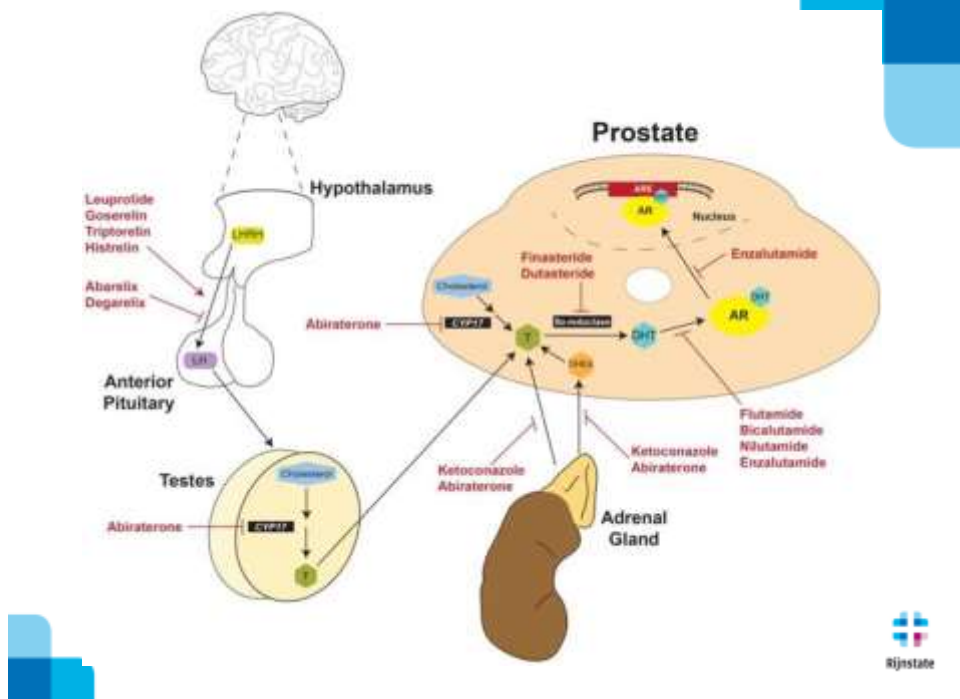
Primary Hormonal Manipulation: 1. Surgical Castration:



Hormonale therapie

- Oestrogenen
- LHRH agonist (Goselerine, Buselerine, Leuprolerine, Tryptoreline)
- LHRH antagonist (Abarelix, Degarelix)
- Steroïdale antiandrogenen (Cyproteronacetaat)
- Niet-steroïdale antiandrogenen (Flutamide, Nilutamide, Bicalutamide)
- Abiraterone
- Enzalutamide/Apalutamide/Darolutamide (PROSPER, SPARTAN, ARAMIS)





CHAARTED-studie

- Vroege toevoeging 6 kuren docetaxel bij M+ hormoon-gevoelige ziekte → voordeel met name bij grote tumorload aanvankelijk.



- [illegible]



Rijnstate

Geüpdatete resultaten
ENZAMET bevestigen
OS-voordeel
enzalutamide plus
ADT bij mHSPC

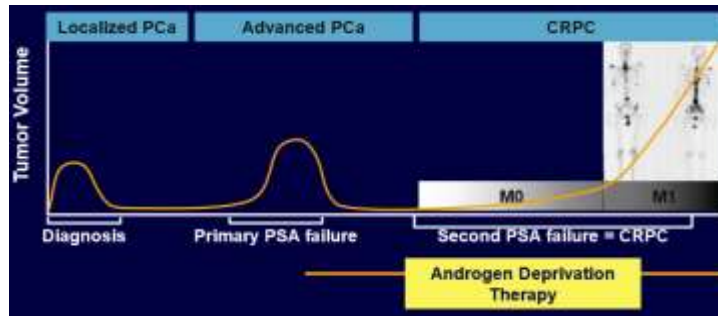
ENZAMET-studie
therapie versus
antagonist plus
algehele overleving
hormoongevoelig
te aanwezig in alle
g uit de presentatie



Referenties

1. [Davis ID, et al. N Engl J Med 2019;381:121-31.](#)
2. [Davis ID, et al. J Clin Oncol 2022;40\(suppl 17\): abstr LBA5004.](#)

CRPC, timing enza apa (abi)?



- Wat is het effect op het vervolg? (Docetaxel, Cabitaxel, Radium 223)



Statler en Waldorf,

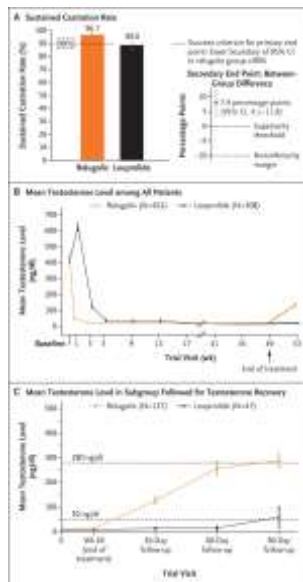
wat is het nieuws?



LHRH antagonist als orale medicatie

=> Relugolix

- Testosteron na 2 dagen op castratieniveau.
- Geen flare.
- Na stoppen normaliserend serumtestosteron.
- Minder cardiovasculair risico.



Hero trial.

Table 3. Adverse Events.*

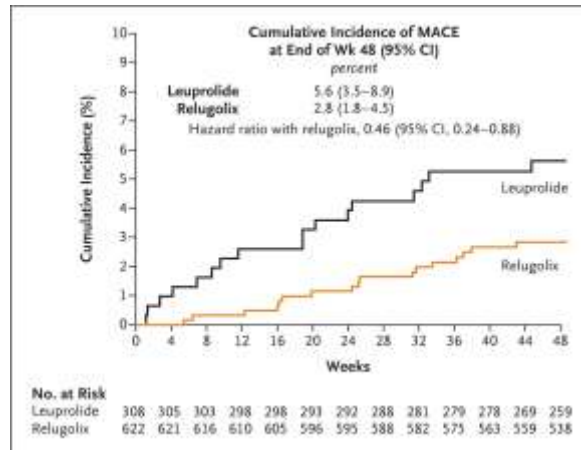
Event	Relugolix (N=62)		Leuprolide (N=100)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event — no. (%)	178 (52.3)	113 (18.0)	288 (51.5)	61 (28.5)
Serious adverse event — no. (%)	76 (12.2)	61 (19.0)	47 (25.3)	35 (11.4)
Fatal adverse event — no. (%)	2 (3.1)	—	9 (2.8)	—
MACE — no. (%)†	18 (2.9)	8 (1.3)	19 (6.2)	4 (1.3)
Without a history of MACE — no./total no. (%)	15/518 (2.9)	—	11/287 (4.2)	—
With a history of MACE — no./total no. (%)	3/64 (3.0)	—	8/45 (17.8)	—
Adverse events that occurred in >10% of patients in either group — no. (%)				
Hot flash	118 (54.3)	4 (0.6)	119 (51.0)	0
Fatigue	114 (21.3)	2 (0.3)	17 (38.3)	0
Constipation	76 (12.2)	0	33 (8.7)	0
Diarrhea	76 (12.2)	0	11 (6.8)	0
Arterial hypertension	75 (11.1)	2 (0.3)	18 (8.1)	0
Hypertension	49 (7.9)	10 (1.6)	16 (11.3)	2 (0.8)

* Shown are the number of patients with an event, rather than the number of events. Adverse events were evaluated with the use of MedDRA, version 23.0, and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.3.1.

† Search criteria included "myocardial infarction" (broad standardized MedDRA query), "central nervous system hemorrhages and cerebrovascular conditions" (broad standardized MedDRA query), and deaths from any cause.



Cumulative Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE).



***Wat mag nieuwe
medicatie in de
oncologie per jaar
kosten?***

Dank voor uw aandacht



Dank voor uw aandacht

Vragen ?



Immunotherapie ?

- Fase II, UK (*Royal Marsden NHS*)
- N = 258, CRPC na chemo of enza, eindstadium
- Pembrolizumab
- 38% nog in leven na 1 jaar
- 11% nog gebruik van pemrolizumab
- Respons beter bij mannen met repairing DNA mutaties.

Ontwikkeling in lokale behandeling pca

Prostatectomie

Open radicale prostatectomie



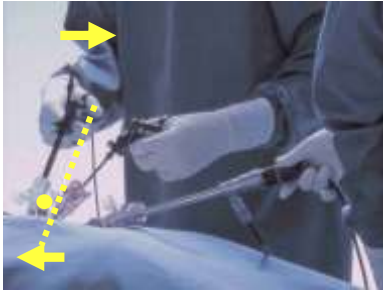
Alles onder direct zicht en met gevoel



Laparoscopie



Robotics



Fulcrum effect

Da Vinci

Meer vrijheidsgraden,
meer detailchirurgie



37

Operatieteam



38

