

5

Module

Prognostische factoren: Gleason score

10

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

15

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

20

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie

25

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Seksuologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

30

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

FINANCIERING

De ontwikkeling van de richtlijnmodule werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

MODULE GECOMBINEERDE HORMONALE- EN CHEMOTHERAPIE BIJ NIEUWE M+ VOOR DE
RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2018

5

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

10

15

20

25

30 Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

35

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep.....	4
5	Verantwoording.....	5
	Module Prognostische factoren: Gleason score.....	15

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ
- Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- 10 • Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- 15 • Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- 20 • C.N. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG
- 25 *Met ondersteuning van:*
- Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 30 • Dr. M. van Son, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid en onderhoud

- 5 Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

10

	Autorisatie en geldigheid
Autorisatiedatum:	(datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)
Geautoriseerd door:	Nederlandse Vereniging voor Urologie
	Nederlandse Internisten Vereniging
	Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
	Nederlandse Vereniging voor Radiologie
	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
	Prostaatkankerstichting
	(Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)

25

Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van vorige versie:	(INVULLEN)
Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Urologie

30

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiënten participatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

35

Belangenverklaringen

40

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

45

50

Werkgroep id	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi- Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald	geen	Geen actie. In transparantieregist er diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi- Genzyme (2018- 2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare- Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zzp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - ddel nemen aan het bestuur Bestuurlid en Past- President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS) Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO) Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie Expertise op gebied van Onco- Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.

		<p>Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China</p> <p>Allemaal vrijwillig</p>		
Tillier	<p>Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam</p>	<p>EAVN Board member (onbetaald)</p> <p>Consultant IPSEN bij het schrijven van informatie boekje voor patienten over hormonale behandeling bij prostaatcancer</p>	Geen.	Geen actie.
Schoots	<p>Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC</p> <p>(0.8 fte betaald)</p>	<p>Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)</p>	<p>Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan werkgever Erasmus MC)</p>	<p>Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op de prostaat MRI.</p>
Van der Giessen	<p>Lid Kwaliteits Groep Prostaatcancer Stichting (vrijwilliger)</p> <p>Lid Overleggroep NWO (Erasmus-vrijwilliger)</p>	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	<p>Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam</p>	Geen.	<p>Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatcancer, gefinancierd door Bayer.</p>	<p>ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatcancer. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.</p>
Van Oort	<p>Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen</p>	Geen.	<p>adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer</p>	<p>Geen actie.</p> <p>In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme</p>

			gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	(2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi. Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck, Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca. Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents	Geen.	Geen actie.

		waarvoor sprekersvergoeding.		
Tascilar	Internist-Oncoloog	Voorzitter commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatkankerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwaliteit van Zorg bij Prostaatkankerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiatieonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA-1007 worden vergeleken qua diagnostische waarbij bij patiënten met biochemische recidief prostaatcarcinoom, gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA-1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatkanker werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle firma's studies hebt lopen.	Geen actie???

		Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.		
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group onco-seksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Uropathology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care	

	Uroloog Radboudumc (detachering)	<p>Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaakanker (DICA)</p> <p>Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ</p> <p>Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU)</p> <p>Associate Editor Frontiers in Oncology</p>	<p>Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics</p> <p>Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer</p> <p>Consultancy: Patient+</p> <p>Lectures: Bayer, Janssen</p>	
--	----------------------------------	---	---	--

Inbreng patiëntenperspectief

5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

Implementatie

10 In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

15

Werkwijze

AGREE

20 Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

25

Knelpuntenanalyse

Uit de inventarisatie van de knelpunten door werkgroep/commissie Prostaatacarcinoom van de NVU (2017) bleek dat er een noodzaak was voor (revisie) van deze richtlijnmodule.

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

- 5 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

- 15 Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijndatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

- 25 Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden
30 aanbevolen door de Cochrane Collaboration:
- AMSTAR – voor systematische reviews.

Samenvatten van de literatuur

- 35 De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

- 40 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

- 45 **GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).**

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

	<ul style="list-style-type: none"> • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> • er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de
5 GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast
10 de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje
20 *Overwegingen*.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het
25 beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-
30 methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

35 Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die een randvoorwaarde zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn opgenomen in de
40 implementatietabel.

Kennislacunes

5 Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage Kennislacunes. Deze bijlage is te vinden onder de aanverwante producten.

10 *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via secretariaat@kennisinstituut.nl

20

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- 25 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.
- 30 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

35

Module Prognostische factoren: Gleason score

Uitgangsvraag

5 Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatcarcinoom?

Inleiding

10 In 1999 werd een categorale rangschikking van prognostische factoren voor het prostaatcarcinoom vastgesteld (Bostwick, 2000), gebaseerd op de mate van gepubliceerd bewijs. Voldoende evidence is er voor Gleason score, TNM-stadium en status van de resectieranden. Het Gleason-graderingssysteem is gebaseerd op histologische architecturale patronen, zoals mate van tubulaire differentiatie en patroon van stroma invasie (Gleason, 1990). Er worden vijf groeipatronen onderscheiden (genummerd 1 tot 15 5). In 2005 is door de International Society of Urological Pathology (ISUP) een gemodificeerde Gleason score voorgesteld, welke door de WHO is overgenomen (Epstein, 2005). Vanwege beschikbaar komen van nieuwe wetenschappelijke data en veranderingen in de klinische praktijk, zijn er nog twee modificaties door de ISUP geweest in de consensus conferentie van 2014 (Epstein, 2016) en 2019 (Van Leenders, 2020).

20

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search uitgevoerd, omdat de aard van de uitgangsvraag zich niet leent voor een literatuuranalyse. Aanbevelingen zijn op basis van consensus opgesteld.

25 Samenvatting literatuur

Er is geen systematische search uitgevoerd omdat de aard van de uitgangsvraag zich niet leent voor een literatuuranalyse. Aanbevelingen zijn op basis van consensus opgesteld.

Overwegingen

30 Oorspronkelijk werd, en bij het radicale prostatectomie (RP) preparaat wordt nog steeds, de Gleason score gedefinieerd als de som van de 2 dominante groeipatronen (Epstein, 2016), waarbij het meest dominante patroon eerst wordt vermeld. Indien slechts één dominant groeipatroon aanwezig is (secundaire component <5%), bedraagt de score 2x dit patroon. De Gleason score moet vermeld worden met de twee Gleason groeipatronen of graden, bijvoorbeeld Gleason score 3+4=7 of Gleason score 7 (3+4). Bij het 35 prostaatnaaldbiopt wordt de Gleason score anders gedefinieerd (zie aldaar). De Gleason score is minder betrouwbaar na radiotherapie en androgeen-deprivatie therapie (Siders, 1992; Reuter, 1997; Bostwick, 2004; Gleave, 2006). Door deze behandelingen kan sprake zijn van een overgradering, waardoor het geven van een Gleason score wordt afgeraden. 40 Bij aspiratie cytologie is het niet mogelijk om een Gleason score te bepalen. Dit onderzoek heeft dan ook geen plaats meer in de primaire diagnostiek van het prostaatcarcinoom, maar kan nog wel gebruikt worden bij het aantonen van metastasen.

Reproduceerbaarheid van de Gleason score

45 Onderzoeken naar inter-observer en intra-observer variabiliteit tonen een matige inter-observer overeenkomst, die onder invloed van training en ervaring toeneemt tot goed (Allsbrook, 2001).

Gleason gradering in biopten

Gleason gradering wordt toegepast bij prostaatnaaldbiopten, zelfs bij minimale hoeveelheid carcinoom. Volgens het 2005 en 2014 "ISUP Modified Gleason Grading System" wordt bij drie (of meer) patronen van prostaatcarcinoom in het biopt de Gleason score bepaald door het meest dominante patroon en het patroon met de hoogste Gleason graad bij elkaar op te tellen, omdat werd aangetoond dat tumoren met een tertiair Gleason groeipatroon 4 of 5 zich klinisch meer gedroegen als Gleason score 3+4 of 3+5 dan de som van de twee meest dominante patronen (Billis, 2008; Gleason, 1990; Epstein, 2005; Mosse, 2004; Srigley, 2000). Het wordt aanbevolen op prostaatnaaldbiopten geen Gleason patroon 1 en 2 te diagnosticeren. Omdat beide patronen gekenmerkt worden door nodulaire goede afgrenzing zonder uitbreiding tussen pre-existente klierbuizen, kan dit op een biopt per definitie niet worden bepaald. Ofschoon op TURP en RP wel Gleason patronen 1 en 2 herkend kunnen worden, heeft het klinisch geen impact om prostaatcarcinoom met Gleason score ≤ 6 onder te verdelen (Epstein, 2016).

15 *Wat is de voorspellende waarde van de Gleason score in het biopt in vergelijking met de score in het radicale prostatectomie preparaat?*

In een grote studie van 7643 radicale prostatectomieën en corresponderende naaldbiopten vonden Epstein et al (2012) bij een gemodificeerde Gleason score ≤ 6 in de biopten 36.6% ondergradering ten opzichte van de Gleason score in het radicale prostatectomie preparaat, waarbij 11.2% een Gleason score 6 met een tertiaire graad in het radicale prostatectomie preparaat betrof. Een hogere leeftijd, serum PSA en volume percentage tumor in de biopten en een lager prostaatgewicht waren onafhankelijke voorspellende factoren voor het risico op ondergradering van de Gleason score in de biopten. In deze studie werd een opvallend hoog percentage overgradering in de biopten gevonden van 12.0% voor Gleason score 7; 51.3% voor Gleason score 8 en 31.1% voor Gleason score 9 tot 10, waarbij de definitieve Gleason score op radicale prostatectomie dus lager was dan op het biopt.

Prognostische waarde van de Gleason score

30 De Gleason score is een sterke voorspellende factor voor het optreden van lymfkliermetastasen en kans op biochemisch (PSA) recidief na operatie, en correleert met tal van pathologische variabelen, zoals tumorvolume en uitgebreidheid van het prostaatcarcinoom in het chirurgische preparaat, extracapsulaire extensie (EPE), ingroei vesicula seminalis en positieve resectievlakken (Grober, 2004; Horiguchi, 2003; Kattan, 35 2003). Naast de algemene prognostische waarde van de Gleason score in een biopt of radicale prostatectomie, heeft de Gleason score in een positief resectievlak ook aanvullende prognostische waarde voor het optreden van biochemisch recidief (Holleman, 2020; Savdie, 2012). De belangrijkste prognostische grenswaarde is een Gleason score 7. Een Gleason score ≥ 7 is de belangrijkste voorspeller voor uitbreiding 40 buiten de prostaat (30 tot 40% kans) (Horiguchi, 2003). De Gleason score van het biopt beïnvloedt derhalve de keuze van de therapie en kan samen met andere pathologische en klinische parameters (hoeveelheid tumor in het biopt, totaal of percentage vrij serum PSA, cT-stadium) worden gebruikt in nomogrammen, die de kans voorspellen op uitbreiding 45 stadium, en de kans op 5-jaars progressie-vrije overleving na radicale prostatectomie of radiotherapie (Kattan, 2003; Partin, 1997). Daarnaast wordt de Gleason score standaard gebruikt in klinische studies.

In het geval van meerdere positieve biopten, komt het regelmatig voor dat de Gleason score per biopt verschillend is. Voor rapportage en klinische beslissing kan de hoogste Gleason score op een biopt of een globale Gleason score gemiddeld over alle biopten worden genomen. In klinische studies wordt zelden expliciet aangegeven of de hoogste of globale Gleason score gebruikt is. Correlatie studies met betrekking tot de overeenkomst tussen de Gleason score op biopt en radicale prostatectomie preparaten geven tezamen geen eenduidige voorkeur voor het gebruik van de hoogste of globale Gleason score (van Leenders, 2020). Meerdere studies tonen wel aan dat voor target biopten van MRI laesies geldt dat de globale Gleason score beter correleert met de Gleason score op radicale prostatectomie dan de hoogste score (Deng, 2022; Gordetsky, 2018; Ren, 2023). De Gleason score kan verder gerapporteerd worden per biopt indien separaat aangeleverd, of per ingestuurde onderverdeling. De ISUP beveelt aan om de Gleason score per ingestuurde onderverdeling en per MRI laesie apart te vermelden (van Leenders, 2020). Omdat lokale praktijken van aanleveren van biopten sterk verschillen, dient de wijze van aanleveren en rapportage per instituut onderling te worden afgestemd. De Gleason score dient tenminste voor beide zijden apart vermeld te worden vanwege mogelijke consequenties voor de behandeling, zoals zenuwsparend opereren of locale therapie. Tenslotte kan ook een globale Gleason score over alle biopten tezamen afgegeven worden.

20 *ISUP gradering*

Een nadeel van de Gleason score is dat de score van 2 tot en met 10 loopt, waarbij tumoren met Gleason score ≤ 6 hetzelfde klinische beloop hebben en Gleason score 2 tot en met 6 niet verder onderscheiden worden. Op het prostaatbiopt is de laagste Gleason score die gegeven kan worden 6. Dit kan tot verwarring leiden en onterecht suggereren dat de tumor aan de "slechte kant" van het spectrum 2 tot en met 10 zit. Tevens kan in de Gleason score 7 het belangrijke onderscheid tussen 3+4 en 4+3 niet goed tot uiting komen. Om recht te doen aan de beperkte klinische relevantie van Gleason score ≤ 6 tumoren en het belangrijke onderscheid tussen 3+4 en 4+3 prostaatcarcinoom, is door Epstein et al (Epstein, 2016) voorgesteld "Grade Groups" te definiëren en wel als volgt:

- 30 • Gleason score ≤ 6 (ISUP groep 1);
- Gleason score 3+4=7 (ISUP groep 2);
- Gleason score 4+3=7 (ISUP groep 3);
- Gleason score 8 (ISUP groep 4);
- Gleason score 9 tot 10 (ISUP groep 5).

35 In de ISUP conferentie van 2014 en WHO 2016 wordt aanbevolen naast de Gleason score de groep aangeduid als "ISUP groep" of "grade group" te vermelden (Epstein, 2016; Moch, 2016). Naast de beschreven voordelen, biedt de ISUP groepering een uniforme indeling om Gleason scores binnen verschillende studies met elkaar te vergelijken.

40 *Overige histopathologische prognostische factoren*

45 Meerdere onderzoeken hebben bevestigd dat de hoeveelheid tumor in de biopten gerelateerd is aan het pathologisch stadium, tumorvolume in het chirurgische preparaat, uitbreiding buiten de prostaat, kans op positieve resectieranden en progressie-vrije overleving (Connolly, 2004; Poulos, 2004; Winkler, 2004). De hoeveelheid tumor kan op verschillende manieren worden uitgedrukt: percentage volume van de biopten ingenomen door carcinoom, lengte in mm van het carcinoom, of aantal biopten met carcinoom. De beste voorspellende waarden worden gevonden bij lengte of volumepercentage tumor (Freedland, 2003; Grossklaus, 2001). Ook het bilateraal

voorkomen van carcinoom in de biopten is gerelateerd aan tumorvolume in het radicale prostatectomie preparaat, extracapsulaire groei en pT-stadium (Freedland, 2003; Grossklaas, 2002; Poulos, 2004). Een vermelding van volume percentage links of rechts kan dus van invloed zijn op het chirurgisch handelen (wel of niet zenuwsparend).

5 Overigens vonden Conolly et al (2004) bij 85% van de patiënten met eenzijdig positieve biopten toch dubbelzijdig carcinoom in het chirurgische preparaat. Bij een carcinoom dat kleiner of gelijk is aan 1 mm prostaatcarcinoom in slechts één biopt zonder Gleason patroon 4 of 5 en een serum PSA <10 ng/mL is de kans groot op klinisch insignificante tumor in het chirurgische preparaat (volume <0.5 cc, Gleason patroon <4, stadium pT2)

10 (Kattan, 2003; Noguchi, 2001). Over de prognostische betekenis van perineurale invasie (PNI) worden tegenstrijdige resultaten gevonden. De la Taille et al (1999) vonden in 319 patiënten een voorspellende waarde van PNI voor pT3 tumor. Freedland et al (2002) konden geen onafhankelijke voorspellende waarde van PNI aantonen voor het optreden van biochemisch recidief bij 190 patiënten en Egan et al (1997) vonden bij 349 patiënten

15 geen onafhankelijke relatie met uitbreiding van het prostaatcarcinoom buiten de prostaat. In een systematische review met meta-analyse werd een onafhankelijke predictieve waarde van perineurale groei op biopt voor post-operatief biochemisch recidief aangetoond in multivariate analyse (Wu, 2019).

20 Meerdere studies hebben onlangs aangetoond dat het percentage Gleason graad 4 en/of 5 van toegevoegde waarde is boven op de Gleason score in biopten en radicale prostatectomie preparaten (Sauter, 2016; Vis, 2007). Vooral in patiënten met Gleason score 7 is het percentage graad 4 van toegevoegde waarde; het biologisch gedrag van tumoren met een laag percentage graad 4 is beter dan van die met een hoog percentage

25 graad 4. De WHO 2016 en ISUP 2019 adviseren dan ook het percentage graad 4 te vermelden bij een Gleason score 7 (3+4 of 4+3) (Moch, 2016; Van Leenders, 2020).

Het intraductaal carcinoom van de prostaat (IDC-P) is een proliferatie van maligne epitheelcellen binnen pre-existente klierbuizen. IDC-P komt meestal voor naast een

30 invasieve tumor met Gleason score 7 of hoger, maar kan ook aanwezig zijn naast een Gleason score 6 adenocarcinoom, of zelfs in zeldzame gevallen zonder invasieve carcinoom component. IDC-P op biopt is geassocieerd met agressieve tumor kenmerken zoals EPE, hogere Gleason score en positieve resectievlakken bij radicale prostatectomie, en een onafhankelijke parameter voor biochemisch recidief en ziekte-specifiek overlijden

35 (Robinson, 2010; Guo, 2006; Kimura, 2014; Kweldam, 2016; van der Kwast, 2012). Er wordt dan ook aanbevolen de aanwezigheid van de IDC-P te vermelden (Moch, 2016; Van Leenders, 2020).

Prostaatkanker is een heterogene ziekte bestaande uit verschillende groeipatronen. De

40 Gleason score is gebaseerd op de classificatie van de diverse groeipatronen. Gleason patroon 4 omvat de volgende groeivijzen: poorly formed glands, fused glands, glomeruloid en cribriforme structuren. Het invasieve cribriforme patroon is echter geassocieerd met vaker biochemisch recidief en ziekte-geassocieerd overlijden dan de overige groeivijzen (Keefe, 2015; Kweldam, 2016; Kweldam, 2017; McKenney, 2016;

45 Trudel, 2014). De ISUP beveelt aan dat de aanwezigheid van invasief cribriform patroon wordt vermeld (Van Leenders, 2020).

IDC-P en invasief cribriform carcinoom tonen morfologisch grote overlap, en kunnen vaak alleen onderscheiden worden door aanvullende basale cel immunohistochemie, waarbij

de aanwezigheid van basale cellen wordt geïdentificeerd als belangrijk argument voor IDC-P. Omdat IDC-P en invasief cribriform carcinoom beide onafhankelijke prognostische parameters zijn, klinisch-pathologische studies vaak geen onderscheid maken tussen beide entiteiten, en de morfologie vaak overlappend is, beveelt de ISUP 2019 aan om IDC-P gelegen naast invasief carcinoom praktisch te benaderen als invasief carcinoom in biopsies en radicale prostatectomie preparaten (Van Leenders, 2020). Een biopsie met 90% invasief Gleason patroon 3 en 10% IDC-P, wordt volgens deze aanbeveling geclassificeerd als Gleason score 3+4=7 (ISUP groep 2) met vermelding dat IDC-P aanwezig is. Overigens wordt deze praktische benadering niet door iedereen overgenomen. De Genitourinary Pathology Society (GUPS) beveelt aan om IDC-P niet te graderen, en bovenstaande voorbeeld te graderen als Gleason score 3+3=6 (ISUP groep 1) met vermelding dat IDC-P aanwezig is en geassocieerd is met agressief gedrag (Epstein, 2021). Beide societies bevelen aan om geïsoleerde IDC-P zonder aanwezigheid van invasief carcinoom niet te graderen.

Klinisch belang van overige histopathologische prognostische factoren

Diverse studies hebben het prognostisch belang van percentage graad 4, invasief cribriform carcinoom en IDC-P aangetoond. Hoewel deze parameters op dit moment nog niet standaard in predictie modellen en nomogrammen worden meegenomen, worden ze in toenemende mate klinisch gebruikt om te beslissen of een man met Gleason score 3+4=7 in aanmerking kan komen voor active surveillance. Hoewel tot op heden met name mannen met Gleason score 3+3=6 voor active surveillance in aanmerking kwamen, is het onderscheid tussen Gleason score 3+3=6 en 3+4=7 op het biopsie vaak lastig en onderhevig aan een aanzienlijke inter-observer variabiliteit. Derhalve kan ook bij mannen met Gleason score 3+4=7, met laag percentage graad 4 en zonder invasief cribriform en intraductaal carcinoom active surveillance overwogen worden (Chen, 2016).

Er is aangetoond dat incorporatie van invasieve cribriforme/ intraductale groei in de tumorgraad op biopsie of in risicowijzers resulteert in een groter discriminerend vermogen voor biochemisch recidief, ziektevrije overleving en metastase dan de huidige ISUP groep (van Leenders, 2020; Yu, 2022). Er werd echter geen toegevoegde waarde gevonden in pre-operatieve nomogrammen voor lymfklier metastasering (PMID: 35803346).

Aanbevelingen

Gebruik de 2019 gemodificeerde Gleason score (inclusief de samenstellende componenten) bij de gradering van het prostaatscarcinoom.

Vermeld naast de Gleason score ook de ISUP groep/Grade group in het pathologie verslag.

Geef in het pathologieverslag het aantal biopsies met een tumor aan en de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) per zijdigheid (links en rechts).

Vermeld bij biopsies met een Gleason score 7 (ISUP groep 2 en 3), het percentage Gleason patroon 4.

Rapporteur in bipten en radicale prostatectomie preparaten of IDC-P en/ of invasief cribriform carcinoom wel of niet aanwezig is.

Gradeer niet na radiotherapie en androgeen deprivatie therapie vanwege mogelijke overgradering.

Literatuur

- 5 Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74-80.
- Billis A, Guimaraes M, Freitas L, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol*. 2008;180(2):548-52.
- 10 Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer. Overview of the prostate committee report. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000;205:1-2.
- Bostwick DG, Qian J, Civantos F, Roehrborn CG, Montironi R. Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer*. 2004 Mar;2(4):228-35.
- Connolly SS, O'Toole GC, O'Malley KJ, et al. Positive apical surgical margins after radical retropubic prostatectomy, truth or artefact? *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:26-31.
- 15 De la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology*. 1999;54:1039-43.
- Deng FM, Isaila B, Jones D, Ren Q, Kyung P, Hoskoppal D, Huang H, Mirsadraei L, Xia Y, Melamed J. Optimal Method for Reporting Prostate Cancer Grade in MRI-targeted Biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2022 Jan 1;46(1):44-50.
- 20 Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1496-500.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244-52.
- 25 Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69:428-35.
- Epstein J, Feng Z, Trock B, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012;61(5):1019-24.
- 30 Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-42.
- Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:477-8.
- Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Apr 1;145(4):461-493. doi: 10.5858/arpa.2020-0015-RA.
- 35 Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, et al. Biopsy indication--a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0 ng/mL or less and T1c disease. *Urology*. 2004;63:887-91.
- Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*. 2002;167:516-20.
- 40 Gleave M, Qian J, Andreou C, Pommerville P, Chin J, Casey R, Steinhoff G, Fleshner N, Bostwick D, Thomas L, Rittmaster R. The effects of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer--results from a 4-month pre-radical prostatectomy study. *Prostate*. 2006 Nov 1;66(15):1674-85.
- 45 Gordetsky JB, Schultz L, Porter KK, Nix JW, Thomas JV, Del Carmen Rodriguez Pena M, Rais-Bahrami S. Defining the optimal method for reporting prostate cancer grade and tumor extent on magnetic resonance/ultrasound fusion-targeted biopsies. *Hum Pathol*. 2018 Jun;76:68-75. doi: 10.1016/j.humpath.2018.03.005. Epub 2018 Mar 16.
- Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, et al. Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinico-pathological factors in Gleason 7 tumors. *Can J Urol*. 2004;11:2157-62.
- 50 Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*. 2002;167:2032-5.
- Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU Int*. 2001;88:722-6.
- 55 Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 2006;19:1528-35.

- Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Helleman J, Roobol MJ, van Leenders GJLH. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2020 Feb;44(2):191-197
- 5 Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate*. 2003;56:23-9.
- Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 2003;170:1792-7.
- Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2014;74:680-7.
- 10 Keefe DT, Schieda N, El Hallani S, et al. Cribriform morphology predicts upstaging after radical prostatectomy in patients with Gleason-score 3 + 4 = 7 prostate cancer at transrectal ultrasound (TRUS)-guided needle biopsy. *Virchows Arch*. 2015;467:437-42.
- van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:1318-25.
- 15 Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*. 2016.
- Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Presence of invasive cribriform or intraductal growth at biopsy outperforms percentage grade 4 in predicting outcome of Gleason score 3+4=7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2017;30:1126-32.
- 20 McKenney JK, Wei W, Hawley S, et al. Histologic Grading of Prostatic Adenocarcinoma Can Be Further Optimized: Analysis of the Relative Prognostic Strength of Individual Architectural Patterns in 1275 Patients From the Canary Retrospective Cohort. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:1439-56.
- Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, et al. The prognostic significance of tertiary Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51 Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:394-8.
- 25 Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- 30 Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol*. 2001;166:104-9.
- Poulos CK, Daggy JK, Cheng L. Prostate needle biopsies: multiple variables are predictive of final tumor volume in radical prostatectomy specimens. *Cancer*. 2004;101:527-32.
- 35 Ren J, Melamed J, Taneja SS, Wysock JS, Huang WC, Lepor H, Deng FM. Prostate magnetic resonance imaging-targeted biopsy global grade correlates better than highest grade with prostatectomy grade. *Prostate*. 2023 Mar;83(4):323-330. doi: 10.1002/pros.24464. Epub 2022 Dec 3.
- Reuter VE. Pathological changes in benign and malignant prostatic tissue following androgen deprivation therapy. *Urology*. 1997 Mar;49(3A Suppl):16-22.
- 40 Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2010;184:1328-33.
- Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*. 2016;69:592-8.
- Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, Stricker PD, Turner JJ, Delprado W, Henshall SM, Sutherland RL, Kench JG. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int*. 2012 Jun;109(12):1794-800.
- 45 Siders DB, Lee F. Histologic changes of irradiated prostatic carcinoma diagnosed by transrectal ultrasound. *Hum Pathol*. 1992 Apr;23(4):344-51.
- 50 Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, et al. for members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostatic gland. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1034-9.
- Trudel D, Downes MR, Sykes J, et al. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. *Eur J Cancer*. 2014;50:1610-6.
- 55 van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99.
- van Leenders GJLH, Kweldam CF, Hollemans E, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Remmers S, Incrocci L, Bangma CH, van der Kwast TH, Roobol MJ. Improved Prostate Cancer Biopsy Grading by Incorporation of Invasive Cribriform and Intraductal Carcinoma in the 2014 Grade Groups. *Eur Urol*. 2020 Feb;77(2):191-198. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.051. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31439369.
- 60 Vis AN, Roemeling S, Kranse R, et al. Should we replace the Gleason score with the amount of high-grade prostate cancer? *Eur Urol*. 2007;51:931-9.

Winkler MH, Khan FA, Kulinskaya E, et al. The total percentage of biopsy cores with cancer improves the prediction of pathological stage after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004;94:812-5.

5 Wu S, Lin X, Lin SX, Lu M, Deng T, Wang Z, Olumi AF, Dahl DM, Wang D, Blute ML, Wu CL. Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2019 Oct;53(5):287-294. doi: 10.1080/21681805.2019.1643913. Epub 2019 Aug 10.

10 Yu Y, Lajkosz K, Finelli A, Fleshner N, van der Kwast TH, Downes MR. Impact of cribriform pattern 4 and intraductal prostatic carcinoma on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) patient stratification. *Mod Pathol.* 2022 Nov;35(11):1695-1701.

Bijlagen bij module 1

Geldigheid en Onderhoud

Standaard wordt een module na vijf jaar opnieuw beoordeeld. Zijn er ontwikkelingen te verwachten die een eerdere beoordeling nodig maken? Komen er bijvoorbeeld nieuwe studies uit?

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie beoordeling actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Prognostische factoren: Gleason score	NVvP (Pathologie)	2023	2028	5 jaar	NVvP (Pathologie)	Veranderingen in WHO-standpunt

Kennislacunes

Geen geformuleerd.

Indicatoren

Geen.

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Gebruik de 2014 gemodificeerde Gleason score (inclusief de samenstellende componenten) bij de gradering van het prostaatcarcinoom	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Vermeldt naast de Gleason score bij voorkeur ook de ISUP-groep	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Geef in het pathologieverslag het aantal biopten met een tumor aan en bij voorkeur de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) per zijdigheid (links en rechts)	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Vermeldt bij tumoren met een Gleason score 3+4=7 of hoger, het percentage Gleason-patroon 4.	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Geef aan of intraductaal carcinoom van de prostaat (IDC-P) wordt aangetroffen	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Gradeer niet na radiotherapie en androgeen deprivatie therapie vanwege mogelijke overgradering.	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Exclusietabel

Niet van toepassing.