



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Prostaatcarcinoom

Inhoudsopgave

Prostaatcarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Prostaatcarcinoom	6
Prostaatcarcinoom - Algemeen	8
Prostaatcarcinoom - Epidemiologie	11
Prostaatcarcinoom - Screening en vroeg-detectie	13
Prostaatcarcinoom - Screening	16
Prostaatcarcinoom - Vroegdetectie	17
Prostaatcarcinoom - Diagnostiek	27
Prostaatcarcinoom - Anamnese en lichamelijk onderzoek	28
Prostaatcarcinoom - Laboratoriumonderzoek	32
Prostaatcarcinoom - Beeldvormend onderzoek	35
Prostaatcarcinoom - Echografie	37
Prostaatcarcinoom - Computertomografie	42
PSMA PET/CT bij prostaatcarcinoom	44
Diagnostische prostaat MRI	55
Prostaatcarcinoom - Stagerings prostaat MRI	68
Prostaatcarcinoom - initiële pelviene lymfeklierstatus	78
Prostaatcarcinoom - Skeletscan	81
Prostaatcarcinoom - Pathologie	83
Prostaatcarcinoom - Prostaatbiopten	87
Prostaatcarcinoom - Prostaat Intra-epitheliale neoplasie	91
Prostaatcarcinoom - Diagnose verdacht voor maligniteit	93
Prognostische factoren: Gleason score	94
Prostaatcarcinoom - Pathologische aspecten	102
Protocollaire verslaglegging PALGA	108
Prostaatcarcinoom - Bewerking pelviene lymfeklierdissectie	110
Prostaatcarcinoom - Extended pelviene lymfeklierdissectie	113

Prostaatcarcinoom - Behandeling gelokaliseerd prostaatcarcinoom	117
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij actief volgen	119
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij radicale prostatectomie	125
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie	132
Hypofractionering bij prostaatcarcinoom	137
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij brachytherapie	151
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij (neo)adjuvante hormonale therapie	154
Prostaatcarcinoom - Beste behandeling T1-T2 (risicogroep en kans op schade)	156
Prostaatcarcinoom - 1e jaar na behandeling	163
Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie	166
Prostaatcarcinoom - Urine incontinentie en defaecatie klachten	168
Prostaatcarcinoom - Radicale prostatectomie vs. brachytherapie	170
Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na brachytherapie	171
Prostaatcarcinoom - Urine retentie, dysurie en incontinentie	173
Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie	175
Prostaatcarcinoom - LUTS na uitwendige radiotherapie	177
Prostaatcarcinoom - Diarree en bloed bij de ontlasting	179
Prostaatcarcinoom - Lokaal uitgebreid prostaatca	180
Prostaatcarcinoom - Lymfeklierdissectie	182
Prostaatcarcinoom - Radicale prostatectomie	184
Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	193
Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie	204
Hypofractionering bij prostaatcarcinoom	211
Prostaatcarcinoom - Radiotherapie bij pN+M0	225
Prostaatcarcinoom - Hormonale therapie	230
Prostaatcarcinoom - Behandeling gemetastaseerd prostaatca	233
Prostaatcarcinoom - Hormonale behandeling	234
Prostaatcarcinoom - Beste timing hormonale behandeling	244
Prostaatcarcinoom - Beste schema hormonale behandeling	247

Prostaatcarcinoom - Abirateron ADT versus Docetaxel ADT	252
Gecombineerde therapie bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom	262
Oligometastasen bij prostaatcarcinoom	281
Prostaatcarcinoom - Behandeling castratie-resistent prostaatcarcinoom	288
Prostaatcarcinoom_definities	289
Prostaatcarcinoom_klassieke_hormonale_therapie	291
Prostaatcarcinoom_behandeling_na_adt	294
Eerstelijnsbehandeling CRPC	295
Prostaatcarcinoom_tweedelijnsbehandeling_MCRPC	325
Prostaatcarcinoom_best_supportive_care	332
Prostaatcarcinoom_radionucliden	334
Prostaatcarcinoom_radiotherapie	339
Prostaatcarcinoom - Botmetastasen_bisfosfonaten_en_denosumab	342
Prostaatcarcinoom - Botmetastasen zoledronaat_en_denosumab	351
Prostaatcarcinoom - Follow-up	354
Prostaatcarcinoom - Frequentie en duur	355
Prostaatcarcinoom - Welke onderzoeken?	358
Prostaatcarcinoom - Lokaal recidief	362
Lokaal recidief	363
Prostaatcarcinoom - Na uitwendige radio- en brachytherapie	368
Prostaatcarcinoom - Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief	371
Prostaatcarcinoom - Beste behandeling bij vastgesteld PSA-recidief	373
Seksuele Gezondheid	378
Bevorderen seksuele gezondheid	379
Seksuologisch revalidatieprogramma	385
Verwijzing naar seksuologisch geschoolde hulpverlener	392
Prostaatcarcinoom - Informatie en nazorg	396
Prostaatcarcinoom - Informatie en voorlichting	397
Prostaatcarcinoom - Organisatie van zorg vóór behandeling	400

Prostaatcarcinoom - (na)Zorg bij hormonale therapie	402
Prostaatcarcinoom - (na)Zorg bij castratie-resistent	404
Prostaatcarcinoom - (na)Zorg in de palliatieve fase	405
Prostaatcarcinoom - Psychosociale begeleiding	407
Prostaatcarcinoom - TNM classificatie	410

Prostaatcarcinoom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met prostaatkanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Algemene informatie over prostaatkanker
- Het onderzoeken van mannen zonder klachten om prostaatkanker in een vroeg stadium op te sporen
- De te verrichten onderzoeken bij prostaatkanker
- De rol van cel- en weefselonderzoek
- De behandeling van lokale, lokaal uitgebreide en uitgezaaide prostaatkanker
- Prostaatkanker die niet reageert op hormoonbehandeling
- Onderzoeken en behandeling bij terugkerende prostaatkanker
- De lange termijn controles na een behandeling
- Informatie en nazorg voor patiënten

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met prostaatkanker.

Voor patiënten

Prostaatcarcinoom is de medische term voor prostaatkanker. De prostaat is een klier onder de blaas die zaadvloeistof maakt en alleen aanwezig is bij mannen. Door de prostaat loopt de plasbuis. De prostaat blijft na de pubertijd doorgroeien waardoor twee aandoeningen kunnen ontstaan: goedaardige prostaatvergroting en prostaatkanker. Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland. Het is vaak een langzaam groeiende vorm van kanker en het risico neemt toe naarmate mannen ouder worden. Het risico voor een man om vóór zijn 80e levensjaar met prostaatcarcinoom gediagnosticeerd te worden, is 10 procent. Jaarlijks krijgen 12.000 mannen prostaatkanker.

Meer informatie over prostaatkanker is te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/prostaatkanker>

Meer informatie over prostaatkanker is ook te vinden op Thuisarts:

[Prostaatkanker](#)

Meer informatie over prostaatkanker is ook te vinden op de website van de urologen:

<http://www.allesoverurologie.nl/mannen/prostaatkanker>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU).

De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de urologen, radiologen, nucleair geneeskundigen, pathologen, radiotherapeuten, oncologen, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, huisartsen, maatschappelijk werkers en

psychologen. Twee vertegenwoordigers van de ProstaatKankerStichting maakten deel uit van de werkgroep en leverden een actieve bijdrage aan met name de inventarisatie van knelpunten (beginfase) en het becommentariëren van concept teksten (eindfase).

Prostaatacarcinoom - Algemeen

Aanleiding

In juli 2007 verscheen de eerste landelijke, evidence based richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van prostaatacarcinoom. Gelet op de ontwikkelingen sindsdien, diende de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) in 2011 bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) een verzoek in tot financiering van een revisie van deze richtlijn. Na goedkeuring van het verzoek ging de multidisciplinaire werkgroep hiermee in januari 2012 mee van start. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zorgde voor methodologische begeleiding en secretariële ondersteuning van het proces.

Update: Modulaire revisie 2016

Al tijdens de consultatiefase van de vorige revisie benoemden urologen, medisch oncologen en nucleair geneeskundigen dat ontwikkelingen rondom (gemetastaseerd) castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC) elkaar dermate snel opvolgden, dat een nieuwe daaraan gewijde modulaire revisie slechts een kwestie van tijd was. Een daartoe door de betrokken verenigingen (NVU, NIV/NVMO, NVNG) opnieuw gemandateerde subgroep van de voormalige plenaire werkgroep ging dan ook in 2015 aan de slag om belangrijke nieuwe daaraan gewijde publicaties te verwerken.

De uitkomsten van deze werkzaamheden (concept versies van de gereviseerde modules) werden februari 2016 aangeboden aan het veld voor commentaar (consultatiefase). Na verwerking van de ontvangen reacties startte mei 2016 de autorisatiefase (goedkeuring door betrokken verenigingen).

De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn betreffen:

- Toevoeging van een submodule Gecombineerde hormonale- en chemotherapie aan de module Behandeling gemetastaseerd prostaatacarcinoom. In deze submodule zijn de lang verwachte uitkomsten van de CHAARTED en STAMPEDE studies verwerkt.
- Aanpassing van de definitie van castratie-resistent prostaatacarcinoom (module Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom), gebaseerd op de definitie van de Europese (EAU) richtlijn.
- De eerdere submodule Chemotherapie en nieuwe hormonale therapieën (module Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom) is omgebouwd naar de submodule Behandeling na androgeen deprivatie therapie. De volgorde van bespreking van de verschillende behandelopties die onder deze noemer vallen is gewijzigd; er wordt nu uitdrukkelijk onderscheid gemaakt tussen pre- en postchemotherapie. Het onderdeel eerstelijnsbehandeling (met name behandeling pre-chemotherapie) is nagenoeg geheel vernieuwd, waarbij naast behandeling met hormonale middelen nu ook behandeling met radionucliden (radium- 223) als optie aan bod komt. Ook het onderdeel tweedelijnsbehandeling is vernieuwd; ook hier is radium-223 als behandeloptie toegevoegd.
- De eerdere submodule Palliatieve therapeutische opties (module Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom) is omgebouwd naar de submodule Best supportive care. Beide onderdelen daarvan (radionucliden, radiotherapie) zijn vernieuwd, hetgeen overigens wat betreft de aanbevelingen tot slechts enkele redactionele aanpassingen leidde. Zie voor verdere toelichting ook de inleidingen aan het begin van de desbetreffende (sub)modules.

Werkwijze werkgroep versie 2.0 (2014)

Gebaseerd op de uitkomsten van een knelpunteninventarisatie in het veld, formuleerde de werkgroep een aantal uitgangsvragen (zie [bijlage 8](#)) voor evidence based revisie. Voor de desbetreffende onderdelen zorgde een externe methodoloog/onderzoeker (in overleg met een aantal direct betrokken werkgroepleden) voor de systematische literatuursearch, selectie, beoordeling en beschrijving van relevante literatuur en de daaruit voortvloeiende conclusies. De werkgroep formuleerde vervolgens de bijbehorende overige overwegingen en aanbevelingen.

De op bovenstaande wijze evidence based uitgewerkte onderdelen van deze richtlijn zijn:

- In hoofdstuk Diagnostiek, Beeldvormend onderzoek, de onderdelen PET-CT (met name plaats PET-CT bij het bepalen van de initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom) en MRI. De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.
- In hoofdstuk Behandeling T1-2 Nx0 M0, paragraaf 1^e jaar na behandeling. De literatuursearch is uitgevoerd in september 2012.
- In hoofdstuk Behandeling T3-4 Nx1 M0, paragrafen Radicale prostatectomie en De rol van radiotherapie bij pN+M0 prostaatacarcinoom. De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.
- In hoofdstuk Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom, paragraaf Bisfosfonaten. De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.
- In hoofdstuk Nazorg en nacontrole, paragraaf Verpleegkundige zorg en nazorg bij hormonale therapie. De literatuursearch is uitgevoerd in september 2012.

Van deze evidence based uitgewerkte onderdelen is de paragraaf over bisfosfonaten uitgewerkt op basis van GRADE, de overige onderdelen op basis van de EBRO systematiek.

Voor de overige (niet evidence based uitgewerkte) onderdelen vond een "consensus-based" revisie plaats, waarbij werkgroepleden zelf de literatuursearch uitvoerden, zorgden voor selectie, beoordeling en beschrijving van literatuur. Voor bepaalde onderdelen, bijvoorbeeld het nieuwe hoofdstuk 'Screening en vroeg-detectie', werd daarbij een beroep gedaan op specifieke expertise van niet-werkgroepleden.

Eind mei 2013 nodigde de werkgroep diverse betrokkenen uit het veld uit om vóór medio augustus commentaar te geven op de concept versie van de richtlijn. Circa veertig respondenten (zowel individuen als groepen) maakten van deze mogelijkheid gebruik.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001.

Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - Epidemiologie

Uitgangsvraag

Beschrijving van de epidemiologie van mannen met prostaatkanker bij de Nederlandse bevolking.

Aanbeveling

Het prostaatacarcinoom heeft in Nederland een (ruw geschatte) incidentie van ongeveer 138 op de 100.000 mannen per jaar (Nederlandse Kankerregistratie 2011: [cijfers over kanker](#)).

Bekijk de uitgebreide beschrijving onder het tabblad onderbouwing.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Prostaatacarcinoom is de meest voorkomende kanker onder Nederlandse mannen. Het aantal diagnoses steeg van ongeveer 9800 in 2007 tot ongeveer 11500 mannen in 2011 en vormt daarmee bijna 22% van alle nieuwvormingen bij Nederlandse mannen. Bijna de helft (48%) van alle patiënten is 70 jaar of ouder.

Het prostaatacarcinoom heeft in Nederland een (ruw geschatte) incidentie van ongeveer 138 op de 100.000 mannen per jaar (Nederlandse Kankerregistratie 2011: [cijfers over kanker](#)). Dit betekent dat in Nederland jaarlijks meer dan 10.000 nieuwe patiënten met prostaatacarcinoom worden gediagnosticeerd. Het risico voor een man om vóór zijn 80^e levensjaar met prostaatacarcinoom gediagnosticeerd te worden is 10%. Opvallend is de enorme toename van het incidentiecijfer van prostaatacarcinoom eind jaren tachtig tot medio jaren negentig. Er was sprake van bijna een verdubbeling van de leeftijdsgecorrigeerde incidentie. Die toename zat hem voornamelijk in de T1c tumoren. Daarvoor verantwoordelijk zijn waarschijnlijk een toegenomen 'awareness' voor prostaatacarcinoom en het gebruik van echo als beeldvormende diagnostiek. Na 1994 volgde een stabilisatie van het incidentiecijfer op een hoog niveau, tot de incidentie opnieuw sterk steeg vanaf 2002. Ditmaal was de stijging voornamelijk het gevolg van de introductie van de PSA test. (Cremers 2010).

De sterfte aan prostaatacarcinoom in Nederland vertoont een ander patroon. Sinds begin jaren negentig verandert de sterfte in absolute cijfers (ongeveer 2500 mannen per jaar, bijna 6% van alle sterfgevallen als gevolg van kanker) nauwelijks. Het (ruwe) sterftecijfer per 100.000 mannen per jaar bedroeg 32 per 100.000 in 1996 en 30 per 100.000 in 2011 ([cijfers over kanker](#)).

Vanaf het vijftigste levensjaar neemt de incidentie per leeftijdscategorie geleidelijk toe. Op hoge leeftijd komt het prostaatacarcinoom frequent voor. Als gevolg van vergrijzing en groei van de bevolking is de verwachting dat het aantal mannen bij wie prostaatacarcinoom wordt geconstateerd in de periode 2010-2020 sterk zal toenemen. Verwacht wordt dat tot 2020 het aantal nieuwe patiënten zal toenemen tot 17.000 per jaar (Kanker in Nederland tot 2020. Trends en prognoses. KWF-SCK, 2011). In combinatie met de

ontwikkeling qua sterfte betekent de hogere incidentie dat de prevalentie van mannen met prostaatcarcinoom veel hoger zal worden. De 10-jaars prevalentie (het aantal mannen dat maximaal 10 jaar voor een meetpunt is gediagnosticeerd) zal toenemen van ongeveer 60.000 in 2010 tot zo'n 106.000 in 2020. Dit zal een grote belasting geven voor de urologische praktijk. Leeftijd is met afstand de grootste risicofactor voor het ontstaan van prostaatcarcinoom. Naast toenemende leeftijd is alleen familiegeschiedenis een risicofactor. Daarvoor zijn twee belangrijke verklaringen. Enerzijds is dat een hogere awareness voor (en detectie van) prostaatcarcinoom onder familieleden van patiënten [Kiemeneij 2008]. Anderzijds zijn er steeds meer erfelijke DNA varianten bekend die het risico op prostaatcarcinoom verhogen. In de toekomst wordt het wellicht mogelijk om op basis van die erfelijke varianten hoog-risico groepen voor prostaatcarcinoom te identificeren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

3 - Cremers R, Karim-Kos H, Houterman S, et al. Prostate cancer: Trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006. *Eur J Cancer* 2010;46(11):2077-87. [[link](#)]

4 - Kiemeneij L, Broeders M, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008;122(4):871-6. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom - Screening en vroeg-detectie

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in navigatie op de onderliggende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Abrahamsson P, Artibani W, Chapple C, et al. Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):270-71. [\[link\]](#)
- 2 - Andriole G, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9. [\[link\]](#)
- 3 - Andriole G, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-32. [\[link\]](#)
- 4 - Blanker M, Groeneveld F, Thomas S, et al. Prostate cancer detection in older men with and without lower urinary tract symptoms: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7):1041-2. [\[link\]](#)
- 5 - Borden L Jr, Wright J, Kim J, et al. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason > or =7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 2007;99(3):559-63. [\[link\]](#)
- 6 - Brawley O, Gansler T. Introducing the 2010 American Cancer Society Prostate Cancer Screening Guideline. *CA Cancer J Clin* 2010;60(2):68-69. [\[link\]](#)
- 7 - Bruner D, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(5):797-803. [\[link\]](#)
- 8 - Bul M, van Leeuwen P, Zhu X, et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 2011;59(4):498-505. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59\(4\)%3A498-505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59(4)%3A498-505)
- 9 - Carlsson S, Aus G, Wessman C, et al. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) - Results from a prospective, population-based, randomised study. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2109-16. [\[link\]](#)
- 10 - Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90. [\[link\]](#)
- 11 - Collin S, Metcalfe C, Donovan J, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102(10):1400-6. [\[link\]](#)
- 12 - Djulbegovic M, Beyth R, Neuberger M, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543. [\[link\]](#)
- 13 - Ghavamian R, Blute M, Bergstralh E, et al. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1999;54(1):105-10. [\[link\]](#)
- 14 - Gomella L, Liu X, Trabulsi E, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011;18(5):5875-83. [\[link\]](#)
- 15 - Gosselaar C, Kranse R, Roobol M, et al. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate* 2008;68:985-93. [\[link\]](#)
- 16 - Gosselaar C, Roobol M, van den Bergh R, et al. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer - a study

- based on 8 years and three screenings within the European Randomised Study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2009;55(1):139-46. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2009%3A55\(1\)%3A139-46](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2009%3A55(1)%3A139-46).
- 17 - Greene K, Albertsen P, Babaian R, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232-2241. [[link](#)]
- 18 - Heijnsdijk E, Wever E, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. [[link](#)]
- 19 - Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100(7):1397-405. [[link](#)]
- 20 - Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725-32. [[link](#)]
- 21 - Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):882-91. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+Int+2011+Mar%3B107\(6\)%3A882-91](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+Int+2011+Mar%3B107(6)%3A882-91).
- 22 - Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94. [[link](#)]
- 23 - Kjellman A, Akre O, Norming, U et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009;181(4):1615-21. [[link](#)]
- 24 - Kiemeny L, Broeders M, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008;122(4):871-6. [[link](#)]
- 25 - Labrie F, Candas B, Cusan L, Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311-8.
- 26 - Loeb S, Heuvel van den S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European Randomised Trial. *Eur Urol* 2012;61(6):1110-4. [[link](#)]
- 27 - Lu-Yao G, Albertsen P, Moore D, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302(11):1202-9. [[link](#)]
- 28 - Moyer V, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120-34. [[link](#)]
- 29 - Postma R, van Leenders A, Roobol M, et al. Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(1):70-5. [[link](#)]
- 30 - Roobol M, Roobol D, Schröder F. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005;65(2):343-6. [[link](#)]
- 31 - Roobol M, Steyerberg E, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):79-85. [[link](#)]
- 32 - Roobol M, van Vugt H, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012;61(3):577-83. [[link](#)]
- 33 - Roobol M, Schröder F, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012;30(2):149-55. [[link](#)]
- 34 - Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. [[link](#)]
- 35 - Schröder F, Kattan M. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(2):274-90. [[link](#)]
- 36 - Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8. [[link](#)]
- 37 - Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-90. [[link](#)]
- 38 - Thompson I, Pauler D, Goodman P, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46. [[link](#)]
- 39 - Thompson I, Ankerst D, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529-34. [[link](#)]
- 40 - van Vugt H, Kranse R, Steyerberg E, et al. Prospective validation of a risk calculator which calculates the probability of a

positive prostate biopsy in a contemporary clinical cohort. Eur J Cancer 2012;48(12):1809-15. [\[link\]](#)

41 - van Vugt H, Roobol M, Busstra M, et al. Compliance with biopsy recommendations of a prostate cancer risk calculator. BJU Int 2012;09(10):1480-8. [\[link\]](#)

42 - van Leeuwen P, Connolly D, Tammela T, et al. Balancing the harms and benefits of early detection of prostate cancer. Cancer 2010;116(20):4857-65. [\[link\]](#)

43 - Vickers A, Cronin A, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ 2010;341:c4521. [\[link\]](#)

44 - Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003;97(8):1894-903. [\[link\]](#)

Prostaatcarcinoom - Screening

Uitgangsvraag

Dient er onder de Nederlandse mannen screening plaats te vinden op prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

Op dit moment zijn er geen argumenten om (het starten van) een bevolkingsonderzoek naar prostaatcarcinoom te adviseren.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De waarde van een bevolkingsonderzoek prostaatcarcinoom is nog onduidelijk. Uit de Europese gerandomiseerde studie (ERSPC) is gebleken dat, indien screening met behulp van de serum PSA test en prostaatbiopten wordt uitgevoerd volgens een strikt protocol, de ziekte-specifieke sterfte kan dalen. Deze daling in sterfte gaat echter vooralsnog gepaard met een onacceptabel hoog aantal onnodige testen (zowel van PSA als prostaatbiopten) en diagnoses van prostaatcarcinoom die zonder screening nooit tot klachten, laat staan de dood, zou hebben geleid (overdiagnose). De behandeling van dergelijke carcinomen is dus bij voorbaat overbodig en alle gerelateerde bijwerkingen daarom ongewenst en schadelijk.

Met de huidige kennis over de waarde van screening naar prostaatcarcinoom op basis van de PSA test is een bevolkingsonderzoek dus niet ethisch en zal screening naar prostaatcarcinoom vooralsnog plaatsvinden op verzoek en op individueel niveau (vroeg opsporing).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom - Vroegdetectie

Uitgangsvraag

In deze module worden de volgende uitgangsvragen beantwoord:

- Moet vroeg-opsporing op basis van de PSA test worden aanbevolen aan asymptomatische mannen?
- Wat is de waarde van de PSA test in besluitvorming prostaatbiopsie en vervolg traject?
- Welke factoren, naast de PSA waarde, spelen een rol in de besluitvorming tot het nemen van prostaatbiopsen?
 - Leeftijd
 - Familiair voorkomen
 - Erfelijk prostaatcarcinoom
 - Het rectaal toucher
 - Mictieklachten, BPH, het prostaatvolume
- Zouden risicowijzers / nomogrammen moeten worden gebruikt in besluitvorming tot het nemen van prostaatbiopsen?

Aanbeveling

Het gebruik van de PSA test moet niet worden aangemoedigd bij asymptomatische mannen. Echter een goed geïnformeerde man, geschikt voor vroegopsporing naar prostaatcarcinoom moet, op verzoek, toegang hebben tot een PSA test en eventuele aanvullende diagnostiek.

Voor mannen (vanaf 50 jaar) met een PSA waarde beneden de 3.0 ng/mL is, afhankelijk van andere risicofactoren een prostaatbiopsie niet geïndiceerd.

Bij mannen (vanaf 50 jaar) met een PSA waarde tussen de 2.0-2.9 ng/mL is een herhaling van de PSA test binnen 1-2 jaar aan te bevelen. Hertesten bij mannen met een PSA <2.0 ng/mL kan, afhankelijk van andere risicofactoren, 4 tot 8 jaar uitgesteld worden.

Bij iedere patiënt dient de familie anamnese te worden afgenomen. Als er op basis van de familie anamnese aanwijzingen zijn voor erfelijk prostaatcarcinoom dan wordt periodiek onderzoek verricht volgens de adviezen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Overwegingen

Op dit moment is er (nog) geen plaats voor een bevolkingsonderzoek naar prostaatcarcinoom. De resultaten van de gerandomiseerde screeningsstudies hebben aangetoond dat mannen die gescreend werden een overlevingsvoordeel hebben, maar dit resulteerde in een aanzienlijke overbehandeling. Prostaatcarcinoom is het meest gediagnosticeerde carcinoom bij mannen in Nederland en is een belangrijke doodsoorzaak. In de komende jaren zal bij steeds meer mannen prostaatcarcinoom gediagnosticeerd worden. De uitdaging is om die mannen te identificeren die behandeld moeten gaan worden en overbehandeling te voorkomen. De gegevens van de screeningsstudies kunnen niet direct vertaald worden naar de dagelijkse praktijk, omdat dit

een andere patiëntenpopulatie is. Het is daarom noodzakelijk dat, vóór een man een PSA test ondergaat, goede informatie gegeven wordt over de consequenties van het verrichten van een PSA test (bijvoorbeeld onzekerheden, risico's van verdere diagnostiek en overbehandeling). Er zijn verschillende risicowijzers beschikbaar die behulpzaam kunnen zijn bij het adviseren om een PSA test te ondergaan. Deze zijn alle gebaseerd op de screeningspopulatie en zijn nog niet gevalideerd. Deze testen moeten in de context van andere factoren (bijv. comorbiditeit) worden gebruikt. In de screeningspopulatie werd alleen de PSA test gebruikt. Bij een verzoek om nader onderzoek naar prostaatcarcinoom zal naast een goede (familie) anamnese, waarbij ook naar het voorkomen van andere typen kanker (o.a. borstkanker) wordt gevraagd, ook een rectaal toucher verricht moeten worden.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat een positieve familieanamnese een risicofactor is voor het krijgen van prostaatcarcinoom.

Niveau 1 A1 Johns 2003 (22)

Er zijn geen aanwijzingen voor het nut van vroegdiagnostiek bij mannen met erfelijk prostaatcarcinoom.

Niveau 3 C Kiemeney 2008 (24), Richtlijn HPC 2010

Er zijn aanwijzingen dat leeftijd de belangrijkste risicofactor is voor prostaatcarcinoom. Bij de overweging om te testen bij mannen boven de 70-75 jaar speelt comorbiditeit een belangrijke rol.

Niveau 3 C Lu-Yao 2009 (27)

Er zijn aanwijzingen dat het achterwege laten van het rectaal toucher bij mannen met een lage PSA waarde en daardoor een biopsie bij lage PSA waarde uitsluiten, kan leiden tot het missen van hooggradige tumoren.

Niveau 3 C Borden 2007 (5)

Het is aannemelijk dat het rectaal toucher een weinig sensitief en matig reproduceerbaar onderzoek is, dat op zich zelf staand, zeker bij kleine tumoren, een lage voorspellende waarde heeft voor de diagnose van prostaatcarcinoom.

Niveau 2 B Schröder 1998 (35), Ritchie 1993

Het is aannemelijk dat klinische factoren zoals leeftijd (comorbiditeit), het rectaal toucher en in het bijzonder de aanwezigheid van BPH moeten worden meegenomen in de beslissing over het nemen van prostaatbiopten bij mannen met een PSA ≥ 3.0 ng/mL.

Niveau 2 B Collin 2008(11), Roobol 2012(32)

Het is aannemelijk dat prostaatcarcinoom bij mannen met plasklachten niet vaker voorkomt dan bij mannen zonder plasklachten.

Niveau 2 B Hamilton 2004, Schenk, Blanker 2003(4), Collin 2008(11)

Het is aannemelijk dat risicowijzers en nomogrammen de efficiëntie van de besluitvorming tot het nemen van

prostaatbiopten op basis van de PSA test verbeteren. Een voorwaarde is dat het model informatie bevat over het prostaatvolume en het model met acceptabel resultaat is gevalideerd.

Niveau 2 B Roobol 2012(32), van Vugt 2012(41)

Samenvatting literatuur

Moet vroeg-opsporing op basis van de PSA test worden aanbevolen aan asymptomatische mannen?

Zoals boven beschreven is grootschalig aanbieden van de serum PSA test niet geïndiceerd.

Op dit moment (2013) zijn de resultaten van 6 gerandomiseerde studies naar de effecten van screening op de ziekte-specifieke sterfte gepubliceerd (2; 3; 36; 37; 20; 25; 23; 34). Drie van deze trials waren specifiek ontworpen om een antwoord te kunnen geven of PSA screening de ziekte-specifieke sterfte zou kunnen verminderen. Meta-analyses van deze trials komen tot de conclusie dat PSA screening de ziekte-specifieke sterfte niet vermindert (12; 21). Meta-analyses gebaseerd op studies die niet ontworpen zijn om bovengenoemde vraag te beantwoorden of gebruik maken van premature gegevens kunnen niet als niveau 1 bewijs worden geïnterpreteerd.

De Europese en Zweedse screening studies (37; 20) tonen aan dat er een reductie in de ziekte-specifieke sterfte mogelijk is, die afhankelijk van de beschikbare follow-up tijd varieert van 20-44%. Deze studies tonen ook aan dat het percentage onnodige testen en overdiagnostiek te hoog is en niet opweegt tegen de behaalde sterftereductie. Het voordeel van op PSA gebaseerde screening wordt verminderd door een afname in de 'quality-adjusted life-years' veroorzaakt door de negatieve effecten van de behandeling (18). Berekningen van kosteneffectiviteit ontbreken tot op heden.

Uit alle gegevens is duidelijk dat de PSA test niet moet worden aanbevolen bij mannen met een levensverwachting van minder dan 10 jaar.

Europese richtlijnen over screening (14) richten zich op het individu en stellen dat een schriftelijke dan wel mondelinge communicatie betreffende de voor- en nadelen van de PSA test basis van het besluit moet zijn. Het besluit moet worden genomen op basis van "shared decision making" (28; 6; 17; 1).

Informatie betreffende de PSA test:

<https://www.kwf.nl/over-kwf/Pages/standpunt-kwf-zelftesten.aspx>

<http://www.prostaawijzer.nl/psa-test>

<http://www.siu-urology.org/>

Wat is de waarde van de PSA test in besluitvorming prostaatbiopsie en vervolg traject?

Afgezien van de aanwezigheid van gemetastaseerd prostaatcarcinoom zijn prostaatbiopten de enige manier om de diagnose te stellen. Het nemen van prostaatbiopten is geen ongevaarlijke ingreep (26) en leidt tot angst en spanning (9). De beslissing tot het verrichten van prostaatbiopten gebeurt in de meeste gevallen (voornamelijk) op basis van het PSA gehalte in het bloed.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat er geen PSA waarde bestaat waarbij de kans op het hebben van een door biopten detecteerbaar prostaatcarcinoom respectievelijk 0% of 100% is. Dit betekent dat met het toepassen van een PSA afkapwaarde er zowel carcinomen worden gemist als onnodig wordt gebiopteerd (38).

De kans dat prostaatcarcinoom wordt aangetoond bij mannen tussen de 62 en 91 jaar is 6.6% bij een PSA

<0.5 ng/mL en 26.9% bij hen met een PSA van 3.1 tot 4.0 ng/mL. De kans op een hooggradig (Gleason score 7 of hoger) prostaatacarcinoom is lager: bij PSA waarden (ng/mL) <0.5, 0.6-1.0, 1.1-2.0, 2.1-3.0 en 3.1-4.0, respectievelijk 0.8%, 1.0%, 2.0%, 4.6% en 6.7%. De resultaten van deze studie tonen ook aan dat bij een PSA afkapwaarde van 3.0 ng/mL ongeveer 25% van alle potentieel agressieve prostaatacarcinomen niet wordt gedetecteerd.

De keuze tussen niet bioteren, later bioteren of direct bioteren is niet alleen afhankelijk van de kans op het vinden van prostaatacarcinoom maar ook van de kans op het vinden van een prostaatacarcinoom op het moment dat curatieve behandeling nodig en nog mogelijk is (45; 46). Bij PSA waarden <3.0 ng/mL is 75% van de carcinomen potentieel indolent en kan detectie uitgesteld cq. voorkomen worden. Dit wordt bevestigd door gegevens van het Nederlandse deel van de ERSPC studie waarbij mannen met een PSA <3.0 ng/mL ten tijde van de diagnose de uitkomst van de radicale prostatectomie aantoonde dat 67% van de carcinomen konden worden geclassificeerd als "minimaal" (29).

Bij alle overwegingen betreffende een afkapwaarde van het PSA is het belangrijk te realiseren dat deze waarden worden beïnvloed door technische en biologische processen (47).

Indien wordt besloten dat een biopsie niet geïndiceerd is op basis van de PSA, moet worden besloten of (en wanneer) opnieuw meten van de PSA waarde nodig c.q. nuttig is.

Longitudinale data hebben aangetoond dat mannen met lage PSA waarden een zeer kleine kans hebben op het ontwikkelen van een klinisch relevant prostaatacarcinoom.

Een meer agressief biopsiebeleid zou leiden tot hogere aantallen onnodige testen en biopten terwijl er nauwelijks effect zal zijn op de ziekte-specifieke sterfte.

Om 1 prostaatacarcinoom dode te voorkomen moeten 24.642 mannen met een PSA <2.0 ng/mL worden gescreend en worden er 724 extra prostaatacarcinomen gedetecteerd en behandeld (42).

De "Malmö Preventive Project" studie toonde aan dat de kans dat mannen met een PSA-waarde <1 ng/mL ooit een klinisch relevant prostaatacarcinoom ontwikkelen klein was: tot op 85-jarige leeftijd bleek slechts 0.5% metastasen te hebben en slechts 0.2% aan prostaatacarcinoom te zijn overleden (43).

Gegevens uit Nederland toonden een vergelijkbaar resultaat; bij mannen (leeftijd 55-65 jaar) met een PSA waarde ≤ 1.0 ng/mL (40%) kon herhaling van de PSA test uitgesteld worden tot 8 jaar na de initiële PSA test (30).

Deze resultaten werden bevestigd met 14 jaar follow-up en toonden tevens aan dat bij mannen met een initieel PSA tussen de 2.0 en 2.9 ng/mL een nauwkeuriger risico stratificatie en eerder hertesten aan te bevelen is (8).

Welke factoren, naast de PSA waarde, spelen een rol in de besluitvorming tot het nemen van prostaatbipten?

Leeftijd

Leeftijd is de primaire risicofactor voor het ontstaan van prostaatacarcinoom. Echter, met toenemende leeftijd speelt comorbiditeit een steeds grotere rol en wordt het mogelijke effect van vroege opsporing en behandeling van prostaatacarcinoom beïnvloed. Over het algemeen wordt de PSA test voor vroeg-opsporing boven de leeftijd van 75 jaar afgeraden. Uit Amerikaans onderzoek is gebleken dat mannen van 80 jaar of ouder, gediagnosticeerd met een hooggradig prostaatacarcinoom en in verder goede gezondheid, nog steeds een risico van 25% hebben om binnen 10 jaar te overlijden aan deze ziekte (27).

Familiair voorkomen

Eén meta-analyse includeerde 28 onderzoeken (5 prospectief, 20 retrospectief en 3 'registry linkage studies') met 200.000 deelnemers en rapporteerde een verhoogd risico op prostaatacarcinoom bij een positieve familie anamnese (vooral wanneer het een eerstegraads familielid betreft) bij een op jonge leeftijd gestelde diagnose in de familie en een relatief groot aantal aangedane familieleden (44). Het risico op prostaatacarcinoom is tweemaal zo groot voor zonen (RR 2.17, 95%BI: 1.90-2.49) en er is een driemaal zo groot risico voor broers (RR 3.37, 95%BI: 2.97-3.83) van prostaatacarcinoom patiënten. Het risico is groter wanneer een prostaatacarcinoom bij jonge familieleden (<65 jaar) wordt gediagnosticeerd (RR 3.34, 95%BI: 2.64-4.23) in vergelijking met diagnose bij familieleden ouder dan 65 jaar (RR 2.35, 95%BI: 2.05-2.70). Het risico neemt toe met het aantal familieleden met prostaatacarcinoom; bij 2 of meer eerstegraads familieleden is het risico vijfmaal verhoogd (RR 5.08, 95%BI: 3.31-7.79). Andere meta-analyses geven vergelijkbare resultaten, met een 3.5 maal verhoogd risico bij 2 aangedane eerstegraads familieleden (RR 3.5, 95%BI: 2.6-4.8) en een groter risico voor broers dan voor zonen van prostaatacarcinoom patiënten (22; 7). Voor het familiale prostaatacarcinoom gelden momenteel in Nederland geen adviezen.

Erfelijk prostaatacarcinoom

Van een erfelijk prostaatacarcinoom is sprake als voldaan wordt aan één van de volgende voorwaarden:

- prostaatacarcinoom vastgesteld bij drie (of meer) eerstegraads familieleden;
- prostaatacarcinoom vastgesteld bij twee (of meer) eerste- of tweedegraads familieleden, met een diagnoseleeftijd \leq 55 jaar.

Naar schatting betreft 5-10% van alle gevallen van prostaatacarcinoom een erfelijk prostaatacarcinoom. In Nederland zijn ongeveer 200 families met erfelijk prostaatacarcinoom bekend. Erfelijk prostaatacarcinoom is genetisch heterogeen: autosomaal dominant (penetrantie circa 90%), mogelijk ook autosomaal recessief of X-chromosomaal gebonden. Waarschijnlijk is bij een aantal families het clusteren van prostaatacarcinoom toe te schrijven aan een multifactoriële herkomst. Die clustering kan puur toevallig zijn of het resultaat van overdiagnostiek. DNA-diagnostiek naar erfelijk prostaatacarcinoom is nog niet mogelijk.

Bij patiënten met erfelijk prostaatacarcinoom wordt de diagnose prostaatacarcinoom gemiddeld enkele jaren eerder gesteld dan bij patiënten met een niet-erfelijke vorm van prostaatacarcinoom. Ook bij patiënten met erfelijk prostaatacarcinoom is het PSA-gehalte bruikbaar bij vroeg detectie en follow-up. Erfelijk prostaatacarcinoom geeft geen verhoogd risico op andere maligniteiten dan het prostaatacarcinoom.

In Nederland stelt de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) zich ten doel het periodieke onderzoek van familieleden die een verhoogd risico op kanker hebben door een erfelijke belasting landelijk te bevorderen en te coördineren. Families waarin een erfelijk tumorsyndroom, zoals erfelijk prostaatacarcinoom, wordt vermoed dienen door de huisarts [of specialist] verwezen te worden naar een Polikliniek Erfelijke Tumoren. Na bevestiging van de diagnose worden de families door de klinisch geneticus voor registratie aangeboden bij de StOET.

De StOET adviseert bij erfelijk prostaatacarcinoom periodiek onderzoek bij eerstegraads verwanten van patiënten vanaf 50-jarige leeftijd, of vanaf vijf jaar voor de diagnoseleeftijd van de jongste patiënt (indien <50 jaar) in de familie, tot 75-jarige leeftijd. Dit onderzoek bestaat uit een PSA-bepaling eenmaal per twee jaar door de huisarts. Bij een PSA >3.0 ng/mL of stijgend PSA is verwijzing naar een uroloog geïndiceerd. Er is in de literatuur geen bewijs om de screening van deze groep mannen met een verhoogd risico te onderbouwen.

Gronberg et al. vonden geen verschil in totale- en ziekte-specifieke overleving tussen familiale-, erfelijke- en spontane casus in een cohortstudie van 600 mannen. Ook Kiemeney et al concludeerden dat in Nederlandse families met erfelijk prostaatacarcinoom een strengere screening niet gerechtvaardigd is (24).

Het is aan te bevelen om een familie met erfelijk prostaatacarcinoom eerst te beoordelen op de wijze waarop de patiënten in de familie zijn gediagnosticeerd. Wanneer er sprake is van een clustering van patiënten met relatief goedaardige tumoren (lage Gleason score; gelokaliseerd stadium, lage PSA waarde), gediagnosticeerd op basis van PSA-testen zonder directe aanleiding, dan wordt ter voorkoming van overdiagnostiek een terughoudend beleid aanbevolen.

Het rectaal toucher

Het rectaal toucher is vooral van belang bij mannen met een PSA waarde beneden de afkapwaarde voor prostaatbiopsie. Het includeren van de uitkomst van het rectaal toucher bij mannen met een laag PSA leidt tot een stijging van de specificiteit van de prostaatbiopsie (16). Veel potentieel levensbedreigende tumoren zijn echter niet palpabel (19; 15). Bij mannen met een afwijkend rectaal toucher wordt vaker een hooggradig carcinoom gevonden (5; 13).

De positief voorspellende waarde van een afwijkend rectaal toucher bij mannen >50 jaar en een PSA waarde <4.0 ng/mL is 10% (10).

Mictieklachten, BPH, het prostaatvolume

Mictieklachten bij mannen met een licht verhoogde PSA waarde (3.0-10.0 ng/mL) worden meestal veroorzaakt door benigne prostaat hyperplasie (BPH).

Een Nederlandse studie bij 1688 mannen rapporteerde dat prevalentie van prostaatacarcinoom in mannen met en zonder mictieklachten identiek is (4). Ook het prospectieve ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) onderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, laat zien dat mannen met mictieklachten geen groter risico op prostaatacarcinoom hebben. Bij mannen met een PSA-waarde ≥ 3 ng/mL was het risico op de diagnose prostaatacarcinoom juist kleiner als er mictieklachten waren dan wanneer deze klachten er niet waren [Collin 2008].

BPH is echter de meest voorkomende oorzaak van een verhoogde PSA waarde en maakt het dus een zeer belangrijke risicofactor indien de PSA test als indicator voor de aanwezigheid van een prostaatacarcinoom wordt gebruikt (32).

Zouden risicowijzers / nomogrammen moeten worden gebruikt in besluitvorming tot het nemen van prostaatbiopten?

De PSA test is niet specifiek voor de aanwezigheid van een prostaatacarcinoom. Als basis in de besluitvorming voor het nemen van prostaatbiopten moeten meerdere soms subjectieve corrigerende factoren, op de juiste wijze in de besluitvorming moeten worden meegenomen. Dit maakt een dergelijk besluit complex en gevoelig voor systematische fouten.

Om de clinicus te ondersteunen bij dit proces zijn er statistische modellen ontwikkeld die op basis van meerdere factoren, gemeten bij duizenden mannen, een individuele kans berekenen op het hebben van een door biopsie detecteerbaar prostaatacarcinoom (39; 31; 35). Het grote voordeel van het gebruik van een dergelijk hulpmiddel is dat het is gebaseerd op duizenden scenario's en deze allemaal gebruikt worden in de besluitvorming zonder subjectieve invloeden zoals "wishful thinking and last case syndrome".

Het nadeel van deze modellen is dat de uitkomst, een kansberekening, sterk gerelateerd is aan de

karacteristieken van de populatie waarbinnen het instrument is ontwikkeld. Voordat de uitkomsten van risicowijzers en nomogrammen kunnen worden meegenomen in de besluitvorming tot het nemen van prostaatbipten, is het belangrijk te weten of het instrument met acceptabel resultaat gevalideerd is in een andere omgeving dan die waarin het is ontwikkeld.

Onafhankelijk van deze validatie is het duidelijk dat een dergelijk multivariaat model de uitkomst van een prostaatbiptie altijd nauwkeuriger voorspelt dan een enkele PSA waarde (35).

Binnen Nederland is de 'prostaatwijzer' beschikbaar, gebaseerd op de resultaten van de prostaatbipten bij ruim 3500 mannen in de leeftijd van 55-75 jaar. Dit instrument is met goed resultaat gevalideerd in andere situaties en is vrij toegankelijk (prostaatwijzer). (32; 41; 40). Het belangrijkste kenmerk van de prostaatwijzer is dat deze corrigeert voor BPH als mogelijke oorzaak voor de stijging van de PSA waarde(32). Het berekent de kans op het hebben van een prostaatcarcinoom en tegelijkertijd de kans op het hebben van een lokaal uitgebreid en/of hooggradig prostaatcarcinoom. Tevens bestaat er een variant van deze prostaatwijzer waarbij de noodzaak van een transrectale echo vervalt (33).

Met retrospectief onderzoek is gekeken wat de winst zou zijn met betrekking tot het voorkomen van onnodige prostaatbipten en de selectieve diagnose van hooggradig prostaatcarcinoom (31). Hieruit bleek dat bij het toepassen van een risico afkapwaarde op het hebben van een biptie detecteerbaar prostaatcarcinoom van $\geq 12.5\%$ naast de PSA afkapwaarde van 3.0 ng/mL of hoger, één derde van de prostaatbipten had kunnen worden voorkomen terwijl 14% van alle detecteerbare prostaatcarcinomen niet zou worden gevonden. Van deze gemiste carcinomen had 70% potentieel indolente karakteristieken. Prospectief onderzoek, na actieve implementatie van de prostaatwijzer in 5 Nederlandse klinieken toonde een vergelijkbaar resultaat: de positief voorspellende waarde van de prostaatbiptie steeg met 50% en het percentage hooggradig carcinoom van alle carcinomen die werden ontdekt was verdubbeld (40).

Op basis van deze gegevens wordt het volgende schema voorgesteld voor mannen vanaf 50 jaar:

PSA waarde*	Actie
< 2.0 ng/mL	Geen biptie, herhaling afhankelijk van leeftijd/comorbiditeit, maar minimaal interval tussen de 4-8 jaar.
2.0-2.9 ng/mL	Geen biptie, herhaling binnen 1-2 jaar, afhankelijk van leeftijd/comorbiditeit.
3.0-10.0 ng/mL	Toepassing onderstaand schema afkapwaarde prostaatwijzer
>10.0 ng/mL	Prostaatbiptie

*Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op mannen vanaf 50 jaar en ouder en gebaseerd op PSA waarden zoals gemeten met de Beckman Hybritech standard. (WHO omrekening factor: $PSA(who) = 0.747(PSA_{hyb}) + 0.049$)

Afkapwaarde prostaatwijzer:

Kans op positieve biptie	Actie
<12.5%	Geen bipten
12.5-20.0%	Overweeg bipten, afhankelijk van comorbiditeit en indien verhoogd risico op agressief prostaatcarcinoom (>4%)
$\geq 20.0\%$	Prostaatbipten

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Abrahamsson P, Artibani W, Chapple C, et al. Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):270-71. [\[link\]](#)
- 2 - Andriole G, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9. [\[link\]](#)
- 3 - Andriole G, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-32. [\[link\]](#)
- 4 - Blanker M, Groeneveld F, Thomas S, et al. Prostate cancer detection in older men with and without lower urinary tract symptoms: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7):1041-2. [\[link\]](#)
- 5 - Borden L Jr, Wright J, Kim J, et al. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason > or =7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 2007;99(3):559-63. [\[link\]](#)
- 6 - Brawley O, Gansler T. Introducing the 2010 American Cancer Society Prostate Cancer Screening Guideline. *CA Cancer J Clin* 2010;60(2):68-69. [\[link\]](#)
- 7 - Bruner D, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(5):797-803. [\[link\]](#)
- 8 - Bul M, van Leeuwen P, Zhu X, et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 2011;59(4):498-505. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59\(4\)%3A498-505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59(4)%3A498-505)
- 9 - Carlsson S, Aus G, Wessman C, et al. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) - Results from a prospective, population-based, randomised study. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2109-16. [\[link\]](#)
- 10 - Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90. [\[link\]](#)
- 11 - Collin S, Metcalfe C, Donovan J, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102(10):1400-6. [\[link\]](#)
- 12 - Djulbegovic M, Beyth R, Neuberger M, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543. [\[link\]](#)
- 13 - Ghavamian R, Blute M, Bergstralh E, et al. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1999;54(1):105-10. [\[link\]](#)
- 14 - Gomella L, Liu X, Trabulsi E, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011;18(5):5875-83. [\[link\]](#)
- 15 - Gosselaar C, Kranse R, Roobol M, et al. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate* 2008;68:985-93. [\[link\]](#)
- 16 - Gosselaar C, Roobol M, van den Bergh R, et al. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer - a study based on 8 years and three screenings within the European Randomised Study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2009;55(1):139-46. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2009%3A55\(1\)%3A139-46](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2009%3A55(1)%3A139-46).
- 17 - Greene K, Albertsen P, Babaian R, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232-2241. [\[link\]](#)
- 18 - Heijnsdijk E, Wever E, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*

2012;367(7):595-605. N Engl J Med 2012;367(7):595-605. [\[link\]](#)

19 - Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100(7):1397-405. [\[link\]](#)

20 - Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725-32. [\[link\]](#)

21 - Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011 Mar;107(6):882-91. #http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+Int+2011+Mar%3B107(6)%3A882-91.

22 - Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94. [\[link\]](#)

23 - Kjellman A, Akre O, Norming, U et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009;181(4):1615-21. [\[link\]](#)

24 - Kiemeny L, Broeders M, Pelger M, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008;122(4):871-6. [\[link\]](#)

25 - Labrie F, Candas B, Cusan L, Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311-8.

26 - Loeb S, Heuvel van den S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European Randomised Trial. *Eur Urol* 2012;61(6):1110-4. [\[link\]](#)

27 - Lu-Yao G, Albertsen P, Moore D, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302(11):1202-9. [\[link\]](#)

28 - Moyer V, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120-34. [\[link\]](#)

29 - Postma R, van Leenders A, Roobol M, et al. Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(1):70-5. [\[link\]](#)

30 - Roobol M, Roobol D, Schröder F. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005;65(2):343-6. [\[link\]](#)

31 - Roobol M, Steyerberg E, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):79-85. [\[link\]](#)

32 - Roobol M, van Vugt H, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012;61(3):577-83. [\[link\]](#)

33 - Roobol M, Schröder F, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012;30(2):149-55. [\[link\]](#)

34 - Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. [\[link\]](#)

35 - Schröder F, Kattan M. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(2):274-90. [\[link\]](#)

36 - Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8. [\[link\]](#)

37 - Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-90. [\[link\]](#)

38 - Thompson I, Pauler D, Goodman P, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46. [\[link\]](#)

39 - Thompson I, Ankerst D, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529-34. [\[link\]](#)

40 - van Vugt H, Kranse R, Steyerberg E, et al. Prospective validation of a risk calculator which calculates the probability of a positive prostate biopsy in a contemporary clinical cohort. *Eur J Cancer* 2012;48(12):1809-15. [\[link\]](#)

41 - van Vugt H, Roobol M, Busstra M, et al. Compliance with biopsy recommendations of a prostate cancer risk calculator. *BJU Int* 2012;09(10):1480-8. [\[link\]](#)

42 - van Leeuwen P, Connolly D, Tammela T, et al. Balancing the harms and benefits of early detection of prostate cancer. *Cancer* 2010;116(20):4857-65. [\[link\]](#)

- 43 - Vickers A, Cronin A, Björk T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521. [[link](#)]
- 44 - Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-903. [[link](#)]
- 45 - Draisma, Draisma G, Boer R, Otto S J, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer.. *JNCI* 2003;95:868-878.
- 46 - Etzioni, Etzioni R, Penson D, Legler J Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer* 2002;94(13):981-990.
- 47 - Botchorishvili, Botchorishvili G, Matikainen MP, Lilja H. Early prostate-specific antigen changes and the diagnosis and prognosis of prostate cancer. . *Curr Opin Urol* 2009;19(3):221-226.

Prostaatcarcinoom - Diagnostiek

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in navigatie op de onderliggende modules.

Het betreft hier:

- een deels consensus based, deels evidence based revisie van een aantal paragrafen (Anamnese en lichamelijk onderzoek, Laboratoriumonderzoek en Beeldvormend onderzoek) uit het hoofdstuk Diagnostiek uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.
- een update van de module Diagnostiek uit versie 2.0 (april 2014) van de richtlijn. De update betreft uitsluitend de toevoeging van overwegingen bij de submodule 'Beeldvormend onderzoek', onderdeel PET/CT. Deze update heeft geen consequenties voor de aanbevelingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Prostaatacarcinoom - Anamnese en lichamelijk onderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de primaire diagnostiek en stagering van mannen met mogelijk prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Relevante elementen voor diagnose prostaatacarcinoom

Bij iedere patiënt dient de familie anamnese te worden afgenomen. Als er op basis van de familie anamnese aanwijzingen zijn voor erfelijk prostaatacarcinoom dan wordt periodiek onderzoek verricht volgens de adviezen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.

Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en stagering

Bij mannen met verdenking op prostaatacarcinoom wordt een rectaal toucher verricht als onderdeel van een oriënterend lichamelijk onderzoek. Hierbij wordt rekening gehouden met de lage sensitiviteit en beperkte voorspellende waarde van het rectaal toucher bij de detectie van prostaatacarcinoom, vooral in een niet geselecteerde populatie.

Overwegingen

Relevante elementen voor de diagnose prostaatacarcinoom

De introductie van PSA-bepaling heeft er toe geleid dat er in toenemende mate asymptomatische patiënten worden gezien waarbij de diagnose prostaatacarcinoom in een vroeg stadium wordt gesteld. De bruikbaarheid van oude literatuur aangaande presenterende symptomatologie is hierdoor beperkt.

Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en stagering

Veel oudere mannen worden naar de uroloog verwezen met plasklachten, een verhoogd PSA of afwijkend rectaal toucher. Ondanks de lage specificiteit van het RT zal iedere uroloog geïnformeerd willen zijn over de grootte, consistentie en palpabele afwijkingen van de prostaat.

In een geselecteerde patiëntengroep zullen de sensitiviteit en vooral de specificiteit van het onderzoek beter zijn dan in screeningsstudies.

Een rectaal onderzoek wordt in de regel als niet erg belastend of tijdrovend beschouwd en daarom moet dit bij iedere patiënt uitgevoerd worden in het kader van het initiële onderzoek naar prostaatacarcinoom.

Onderbouwing

Achtergrond

In dit hoofdstuk wordt de primaire diagnostiek en stagering van patiënten met prostaatacarcinoom besproken.

Conclusies

Relevante elementen voor diagnose prostaatacarcinoom

Het is aannemelijk dat prostaatacarcinoom bij mannen met plasklachten niet vaker voorkomt dan bij mannen

zonder plasklachten.

Niveau 2 B Hamilton 2004 (1), Schenk 2011(14)

Het is aannemelijk dat de aard en de frequentie van klachten van de lage urinewegen of enige andere klacht nauwelijks bijdragen aan de diagnose prostaatacarcinoom.

Niveau 2 B Hamilton 2004(1), Schenk 2011(14)

Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

Het is aannemelijk dat het rectaal toucher een weinig sensitief en matig reproduceerbaar onderzoek is dat op zichzelf staand, zeker bij kleine tumoren, een lage voorspellende waarde heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom.

Niveau 2 B Schröder 1998(7), Ritchie 1993(8)

Het is aannemelijk dat het rectaal toucher voor de bepaling van het T-stadium een beperkte voorspellende waarde heeft.

Niveau 2 B Huland 1994(11), Obek 1999(12), C Ravery 1997(13)

De werkgroep is van mening dat bij een afwijkend rectaal toucher vaak sprake is van een gevorderd tumorstadium.

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat lichamelijk onderzoek geen waarde heeft voor de diagnostiek van lymfeklier- of skeletmetastasen.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Relevante elementen voor diagnose prostaatacarcinoom

Prostaatacarcinoom is in een vroeg stadium vrijwel altijd asymptomatisch daar het merendeel van de carcinomen in de perifere zone is gelegen. Een klein gedeelte van de patiënten heeft symptomen van de lage urinewegen gerelateerd aan obstructie (LUTS). Hematurie of hematospermie zijn zelden symptomen van prostaatacarcinoom. Bij de meeste mannen wordt de diagnose prostaatacarcinoom vermoed op basis van een verhoogd PSA en/of een afwijkend rectaal toucher.

Bij relatief steeds minder patiënten zijn de eerste symptomen gerelateerd aan metastasen, zoals botpijn, gewichtsverlies, anemie, lymfoedeem of neurologische symptomen.

In een review van de literatuur worden twee studies gevonden. In de eerstelijns praktijk blijkt LUTS niet vaker voor te komen bij patiënten met prostaatacarcinoom dan bij controle patiënten (1). Gegevens uit screening en de tweedelijns praktijk laten zien dat een vroeg stadium van prostaatacarcinoom symptomeloos is. Er worden niet significant meer prostaatacarcinomen gevonden bij patiënten die langere tijd behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie (BPH), dan bij mannen zonder BPH (2). Schenk et al. vonden net als Chokkalingam et al. niet significant meer prostaatacarcinomen bij patiënten die langere tijd behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie (BPH), dan bij mannen zonder BPH gevonden in de PCPT studie (14).

Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

In het algemeen wordt na de anamnese bij een verdenking op prostaatcarcinoom een oriënterend algemeen en een specifiek urologisch lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Het rectaal toucher (RT) wordt hier besproken in relatie tot de bovenstaande vraag.

De positief voorspellende waarde (PPV) van het RT voor de detectie van prostaatcarcinoom is afhankelijk van leeftijd, ras en hoogte van het serum PSA. In een screeningspopulatie is de PPV 4-11% bij mannen met een serum PSA tussen 0 en 2.9 ng/mL en 33-83% bij mannen met een serum PSA ≥ 3 ng/mL (7; 8).

Op basis van het RT alleen wordt 23-45% van de tumoren gemist bij patiënten waarbij prostaatcarcinoom wordt vastgesteld in prostaatbiopten naar aanleiding van een verhoogd serum PSA of een afwijkende transrectale echografie van de prostaat. Van de tumoren die wel met een RT worden ontdekt zijn 50% lokaal gevorderde tumoren.

De reproduceerbaarheid en de interobserver overeenstemming van het RT zijn beperkt (9). Freedland et al. 2004 rapporteerden in hun studie dat 22% van de doorverwezen patiënten met een afwijkend RT bij tweede beoordeling een normaal RT had. Gosselaar et al lieten zien dat het RT de kans op het vinden van prostaatcarcinoom met 2.5 keer verhoogde, onafhankelijk van de biopsie indicatie. Deze kans is niet onderzoeker afhankelijk.

Wat betreft staging is het RT niet goed reproduceerbaar, omdat kans op overstaging en onderstaging erg hoog is en het RT heeft een beperkte betrouwbaarheid in het vaststellen van lokale uitbreiding van de tumor(11). Obek et al. (12) vonden voornamelijk onderstaging bij 60% van de patiënten. Wanneer het RT wordt vergeleken met het pathologische T-stadium na radicale prostatectomie dan wordt een sensitiviteit van 52% en een specificiteit van 81% gevonden voor het aantonen van een beperkt prostaatcarcinoom. De betrouwbaarheid voor het vaststellen van extracapsulaire uitbreiding neemt toe bij een PSA >15 ng/mL (13).

Er zijn in de literatuur geen relevante studies voorhanden naar de waarde van het lichamelijk onderzoek bij de diagnostiek van lymfeklier- en/of skeletmetastasen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Hamilton W, Sharp,D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. Br J Gen Pract 2004;54:617-21.

2 - Chokkalingam AP, Nyren O, Johansson JE, et al. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. Cancer 2003;98:1727-34.

3 - Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma Cancer 1997;80:1871-74.

4 - Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation wide register cohort study. Cancer 1996;77:138-43.

- 5 - Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91:789-94.
- 6 - Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 1998;82:564-67.
- 7 - Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817-23.
- 8 - Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42:365-74.
- 9 - Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991;18:459-65.
- 10 - Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. 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
- 11 - Huland H, Hubner D, Henke RP. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994;44:211-4.
- 12 - Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999;161:494-98.
- 13 - Ravery V, Boccon-Gibod L. T3 prostate cancer: how reliable is clinical staging? *Semin Urol Oncol* 1997;15:202-6.
- 14 - Schenk, Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, et al Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial.. *Am J Epidemiol* 2011;173(12):1419-1428.

Prostaatcarcinoom - Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het laboratoriumonderzoek bij de diagnostiek mannen met mogelijk prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

Aangezien het effect van het rectaal toucher op het serum totaal PSA gering is, kan het rectaal toucher voorafgaand aan de bloedafname worden uitgevoerd.

Aangezien PCA3 de uitkomst van het herhalingsbiopt verbetert, kan overwogen worden om na het eerste of tweede negatieve biopt een PCA3 test te verrichten.

Overwegingen

PSA is geen optimale "marker" voor de diagnostiek van het prostaatcarcinoom. Er wordt onderzoek gedaan naar meer specifieke markers en met name naar markers die kunnen aantonen of het prostaatcarcinoom agressief is. Dit is belangrijk, aangezien er tegenwoordig meer prostaatcarcinomen worden gedetecteerd met een klein volume die daardoor mogelijk niet behandeld hoeven te worden.

Voor de initiële bepaling voor nader onderzoek naar de aanwezigheid van prostaatcarcinoom dient nog steeds te worden uitgegaan van de totale PSA-fractie; bij een negatieve uitkomst kan overwogen worden om naast het totale PSA ook het vrije PSA te laten bepalen of de PCA3 urinetest. Er dient dan wel rekening gehouden te worden met de instabiliteit van het vrije PSA. De bepaling van PSA-densiteit en PSA transition zone densiteit zijn niet geschikt als indicatie voor initiële of herhalingsbiopten.

Indien er sprake is van een PSA stijging onder LHRH therapie wordt aanbevolen om het testosteron te bepalen om aan te tonen of het castratie niveau (testosteron <50 ng/dL of <1.7 nmol/L) bereikt werd.

Bij patiënten met een castratie-resistent prostaatcarcinoom zal op indicatie uitgebreider laboratoriumonderzoek verricht worden, afhankelijk van de toegepaste therapie in dat stadium.

Onderbouwing

Achtergrond

Na het lichamelijk onderzoek wordt de patiënt met een verdenking op prostaatcarcinoom meestal doorgestuurd naar het laboratorium voor een PSA-bepaling. Eventueel worden andere onderzoeken gedaan zoals uroflowmetrie en residumeting. De vraag luidt of het RT de PSA-bepaling verstoort en welke andere laboratoriumonderzoeken zinvol zijn.

Conclusies

Het is aannemelijk dat er een verwaarloosbaar effect op het serum totaal PSA is van het rectaal toucher en andere drukverhogende momenten op de prostaat.

Niveau 2 B Chybowski 1992(4), Lubolt 2003

Het is aannemelijk dat een hogere PCA3 score positief correleert met de kans op een positief (herhalings)biopt.

Niveau 2 B de la Taille 2011(5), Haese 2008(6)

Samenvatting literatuur

Kan het rectaal toucher voorafgaand aan de PSA-bepaling worden uitgevoerd?

Het RT verhoogt het serum totaal PSA significant, de absolute mediane stijging van 0.4 ng/mL is klinisch niet relevant(4). De toename van het PSA wordt vooral gevormd door het serum vrije PSA(7). Deze toename is afhankelijk van de initiële hoogte.

In een poging om de sensitiviteit en specificiteit van het serum totaal PSA bij de diagnostiek van prostaatacarcinoom te verbeteren zijn leeftijdsafhankelijke drempelwaardes beschreven (bv 40-49 jaar: 2.5 ng/mL; 50-59 jaar: 3.5 ng/mL; 60-69 jaar: 4.5 ng/mL en 70-79 jaar: 6.5 ng/mL) [Oesterling 1993]. Validatie van deze drempels ontbreekt echter zodat het gebruik van deze leeftijdsafhankelijke waardes als standaard niet wordt toegepast. Leeftijdsafhankelijke drempelwaardes kunnen gebruikt worden bij individuele adviezen.

Verhoogde waardes van PSA kunnen gevonden worden indien er sprake is van een urineweginfectie en dit moet dan ook uitgesloten zijn voor een PSA-bepaling wordt aangevraagd.

Andere factoren die een verhoging van het PSA kunnen geven zijn recente ejaculatie, urineretentie, aanwezigheid van een transurethrale katheter en een duidelijke prostaathyperplasie. Deze laatste factor heeft er toe geleid dat de waarde van de PSA bepaald werd in relatie tot het prostaatvolume (= PSA densiteit). Voor de algemene praktijk heeft dit veelal geen waarde, aangezien dan eerst een prostaatecho moet worden verricht.

Overig laboratoriumonderzoek

Naast het totale serum PSA, kunnen ook het vrije PSA of complex PSA worden bepaald. De rol bij de primaire diagnostiek is echter niet duidelijk en in Nederland worden deze bepalingen zelden aangevraagd.

Serumgebonden (complex) PSA is minder gevoelig voor het RT.

De prostaat health index ($(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{PSA}$) werd eveneens ingevoerd om een betere diagnostiek van prostaatacarcinoom te krijgen en de meer agressieve vormen te vinden (3). In Nederland wordt de test niet routinematig gebruikt.

Drukverhoging op de prostaat (o.a. fietsen) leidt niet tot noemenswaardige verhoging van het PSA-gehalte bij gezonde mannen [Lubolt 2003].

Wordt er onder hormonale therapie (chemische of chirurgische castratie) geen goede PSA-respons gezien, dan is er een indicatie om het testosteron te bepalen ter evaluatie van het verkregen castratieniveau.

Bij verdenking op botmetastasen is er een indicatie om ook het alkalische fosfatase te bepalen. Deze bepaling is echter noch specifiek noch sensitief, maar kan indien verhoogd, gebruikt worden om de effectiviteit van de behandeling te beoordelen.

Indien de patiënt een castratie-resistent prostaatacarcinoom heeft, dan dient ook de beenmergreserve te worden bepaald middels trombocyten, leukocyten en hemoglobine. Ook zal dan vaak het serum calcium

worden bepaald.

De PCA3 urine test verbetert de uitkomst van het initiële biopt, waarbij een hogere PCA3 score correspondeert met een toegenomen kans op een positief eerste biopt (5). Ook voor het 1^e en 2^e herhalingsbiopt geeft een hogere PCA3 score een toegenomen kans op een positief biopt(6). Een relatie tussen de PCA3 score en de agressiviteit van prostaatacarcinoom is niet aangetoond (1). De PCA3 test is geregistreerd na een eerste negatief prostaatbiopt om hiermee de indicatie voor herbiopten te bepalen.

Naast de PCA3 test kan men ook het % vrije PSA bepalen om de indicatie voor herbiopten vast te stellen. In het onderzoek van de la Taille [de la Taille et al 2011] bleek echter de AUC voor PCA3 significant hoger te zijn dan het % vrije PSA. De instabiliteit van het vrije PSA kan hierbij een rol gespeeld hebben (2).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Augustin H, Mayrhofer K, Pummer K, et al. Relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and characteristics of tumor aggressiveness. *Prostate* 2013;73(2):203-10. [[link](#)]
- 2 - Börgermann C. The f/t-PSA ratio in diagnosis of in-patients and out-patients: a unitary cutoff value is not useful! *World J Urol* 2009;27(5):581-5. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=World+J+Urol+2009%3B27\(5\)%3A581-5](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=World+J+Urol+2009%3B27(5)%3A581-5).
- 3 - Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90. [[link](#)]
- 4 - Chybowski F, Bergstralh E, Oesterling J. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-86. [[link](#)]
- 5 - de la Taille A, Irani J, Graefen M, et al. A clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185(6):2119-25. [[link](#)]
- 6 - Haese A, de la Taille A, van Poppel H. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-8. [[link](#)]
- 7 - Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, et al. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. *Urology* 1999;54:857-61. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom - Beeldvormend onderzoek

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-01-2020

Laatst geautoriseerd : 30-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ, Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 2004;172:512-4.
- 2 - Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16:927-38.
- 3 - Wilson NM, Masoud AM, Barsoum HB, et al. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy. *Clin Radiol* 2004;59:946-50.
- 4 - Cornud F, Hamida K, Flam T, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Roentgenol* 2000;175:1161-8.
- 5 - Kravchick S, Cytron S, Peled R, et al. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology* 2003;61:977-81.
- 6 - Kravchick S, Cytron S, Peled R, et al. Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and laterally directed biopsies versus systematic sextant and color Doppler-targeted biopsies. *Urology* 2004;63:301-5.
- 7 - Remzi M, Dobrovits M, Reissigl A, et al. Can Power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy? *Eur Urol* 2004;46:451-6.
- 8 - Frauscher F, Klauser A, Volgger H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167:1648-52.
- 9 - Pelzer A, Bektic J, Berger AP, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol* 2005;173:1926-9.
- 10 - Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005;104:2373-83.
- 11 - Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:21-30.
- 12 - Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:343-6.
- 13 - Tarcan T, Turkeri L, Biren T, et al. The effectiveness of imaging modalities in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1996;28:773-9.
- 14 - Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999;53:367-71.
- 15 - Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
- 16 - Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1642-9.
- 17 - Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623-8.
- 18 - Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002;12:357-65.
- 19 - Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2158-63.
- 20 - Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, et al. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results.

Radiology 2005;234:576-81.

21 - Zangos S, Eichler K, Engelmann K, et al. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol* 2005;15:174-82.

22 - Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215:445-51.

23 - Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224:203-10.

24 - Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64:101-5.

25 - Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004;100:2655-63.

26 - Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging Prostate Cancer with Dynamic Contrast-enhanced Endorectal MR Imaging prior to Radical Prostatectomy: Experienced versus Less Experienced Readers. *Radiology* 2005;237:541-9.

27 - Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging--early experience. *Radiology* 2006;238:184-91.

28 - Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of Organ-confined Prostate Cancer: Incremental Value of MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging to Staging Nomograms. *Radiology* 2006;238:597-603.

29 - Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Hambroek T, et al. Body array versus endorectal coil MR imaging of prostate cancer at 3 tesla: comparison of image quality, localization, and staging performance with whole-mount section histopathology. *Radiology* 2006; Accepted for publication.

30 - Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR Imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology*. 2006;238:929-37.

31 - Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1503-7.

32 - Wolf JS, Jr., Cher M, Dall'era M, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153:993-9.

33 - Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-9.

34 - Heesakkers RA, Fütterer JJ, Hovels AM, et al. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2*-weighted MR Imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006;239:481-7.

35 - Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, et al. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67:295-302.

36 - Van Lin EN, Fütterer JJ, Heijmink SW, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:291-303

37 - Abuzalouf S, Dayes I, Lukkra H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122-7.

Prostaatacarcinoom - Echografie

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten is het zinvol om transrectale grijswaarde echografie te verrichten voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom en voor het stageren van de aandoening?

Aanbeveling

Bij de geleiding van prostaatbiopten moet transrectale grijswaarde echografie worden toegepast.

Contrastversterkte echografie met gerichte biopten uit gebieden van hypervasculariteit kan nog niet algemeen worden aanbevolen voor de diagnostiek en staging van het prostaatacarcinoom.

De werkgroep is van mening dat histoscanning en elastografie niet aangeraden kunnen worden voor de diagnostiek en staging van prostaatacarcinoom.

Overwegingen

Aangezien de meeste patiënten zich tegenwoordig presenteren zonder afwijkingen bij het rectaal toucher, zullen de biopten transrectaal, echogeleid dienen te worden genomen, aangezien op deze wijze de diverse zones in de prostaat het best kunnen worden geïdentificeerd. Echografie dient in iedere urologische praktijk aanwezig te zijn en er is dan ook geen reden om geen echogeleide biopten te nemen. Voor het nemen van biopten dienen antibiotica gegeven te worden, die een goede weefselpenetratie hebben in de prostaat. De patiënt dient geïnformeerd te worden over de mogelijke complicaties van het nemen van prostaatbiopten, zoals bloeding via de anus, hematurie, hemospermie en koorts. Doppler en contrastversterkte echografie zijn niet algemeen beschikbaar in Nederland en op basis van de literatuur is er op dit moment ook geen reden om dit nu al in te voeren voor de diagnostiek van prostaatacarcinoom.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat prostaatacarcinoom geen typische kenmerken heeft bij grijswaarde echografie.
Niveau 1 A2 Onur 2004(12); Heijmink 2006(7)

Het is aangetoond dat de positief voorspellende waarde van biopten uit hypo-echogene laesies laag is. Het biopteren uit hypo-echogene gebieden geeft geen grotere kans om prostaatacarcinoom te ontdekken.
Niveau 1 A2 Onur 2004(12); Heijmink 2006(7)

Het is aangetoond dat grijswaarde echografie geen toegevoegde waarde heeft voor het detecteren van niet-palpabele tumoren.
Niveau 1 A2 Onur 2004(12); Heijmink 2006(7)

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van niet-contrastversterkte Doppler beeldvorming slechts een geringe

verbetering geeft van de detectie en het positief bioptpercentage.

Niveau 3 A2 Kravchick 2003(10); C Remzi 2004

Het is aannemelijk dat het gebruik van contrastversterkte echografie leidt tot een significant hoger percentage positieve bipten vergeleken met systematische bipten en detecteert relatief meer agressieve prostaatacarcinoom foci.

Niveau 2 A2 Frauscher 2002(5), Halpern 2005(6), Pelzer 2005(14)

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende onderzoek is gedaan naar de toegevoegde waarde van Doppler en contrastversterkte echografie bij de lokale stagering van prostaatacarcinoom om hieruit conclusies te trekken.

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat de waarde van elastografie en histoscanning bij de diagnostiek en lokale stagering van prostaatacarcinoom nog niet goed is onderzocht.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Bij welke patiënten is het zinvol om transrectale grijswaarde echografie te verrichten voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom en voor het stageren van de aandoening?

Het aspect van prostaatacarcinoom op het grijswaardebeeld van de transrectale echografie is sterk wisselend. Sinds de invoering van PSA meting en systematische bipten is het aantal carcinomen dat in een hypo-echogeen gebied alleen wordt aangetoond, afgenomen. Onur et al(12) beschreven in een prospectieve studie ruim 3900 patiënten. Ondanks de hogere prevalentie van prostaatacarcinoom in prostaten waarin een hypo-echogeen gebied werd gezien, bleek dit gebied niet frequenter maligne en werd per biopt een vergelijkbaar percentage tumoren aangetoond in hypo- en iso-echogene gebieden (respectievelijk 9.3% en 10.4%). Heijmink et al (7) vonden in een systematische review met een gemiddelde prostaatacarcinoom prevalentie van 25-33% waarbij hypo-echogene foci werden gebiopteerd, een positief voorspellende waarde van 18-53%.

Wat is de aanvullende diagnostische waarde van 'colour Doppler', 'power Doppler', contrastversterkte transrectale ultrasonografie (TRUS) en nieuwe echo ondersteunde technieken voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom en voor het stageren van de aandoening?

Doppler beeldvorming, met of zonder contrastversterkende middelen, kan mogelijk helpen prostaatacarcinoom foci te identificeren, aangezien Doppler de doorbloeding van het weefsel zichtbaar maakt. Prostaatacarcinoom kenmerkt zich door een toegenomen aantal nieuwe bloedvaten of een toegenomen capaciteit van reeds bestaande bloedvaten (17). 'Colour Doppler' geeft informatie over zowel de richting als de snelheid van de doorbloeding. 'Power Doppler' registreert alleen de sterkte van het signaal dat wordt afgegeven door de perfusie, waardoor deze modus kleinere bloedvaten kan weergeven.

Cornud et al (4) vonden met colour Doppler beeldvorming een grote overlap tussen hypo-echogeniciteit en Doppler aankleuring. Kravchick et al (10) stelden dat hoog-sensitiviteit instellingen een beter resultaat halen dan hoog-specifieke Doppler instellingen en dat Doppler een aanvulling kan zijn op de sextantbiopten. Kravchick et al (10) onderzochten vervolgens 120 opeenvolgende patiënten met 'colour Doppler' gericht biopt en vergeleken dit met sextantbiopten. Alle focale laesies op grijswaarde beeldvorming en alle gebieden met verhoogd colour Doppler signaal werden gebiopteerd. Bij 71 patiënten werd een hypervasculaire focus gevonden en bij 43 patiënten werd prostaatacarcinoom gediagnosticeerd. Sextantbiopten detecteerden kanker bij 23 patiënten, colour Doppler bij 30 patiënten. Van de 37 hypo-echogene laesies in 32 patiënten waren 14 biopten positief. Met 'colour Doppler' werden 13 patiënten meer gedetecteerd dan met sextantbiopten. Er werd geen kanker gedetecteerd in hypo-echogene laesies die geen abnormale flow bij colour Doppler hadden. Remzi et al [2004] verrichtten power Doppler-geleide biopten bij 101 patiënten tijdens de eerste ronde biopten en bij 35 patiënten tijdens een herhalingsbiopt indien eerdere biopten negatief waren. De auteurs concludeerden dat 'power Doppler' weinig additionele waarde had vergeleken met systematische biopten.

Een relatief nieuwe ontwikkeling is het gebruik van echo contrastmiddel om voornamelijk kleinere tumorvaten beter zichtbaar te maken. De contrastmiddelen welke hierbij gebruikt worden zijn microbubbels, kleiner dan rode bloedlichaampjes, welke omgeven zijn door een lipidenlaag (3). De oplossing wordt intraveneus ingespoten en het gehele lichaam wordt geperfundeed, zo ook de microvasculatuur van de prostaat en met verschillende echografische technieken kan de microvascularisatie worden afgebeeld (ook dynamisch). Sedelaar et al [2001] concludeerden dat transrectale 3D 'power Doppler' contrast-versterkte echo, gebieden met een verhoogde densiteit van kleine bloedvaten goed kon aantonen [Sedelaar 2001]. Mittelberger et al toonden aan dat contrast-versterkte echografie de detectie van tumoren verbeterde in vergelijking met grijswaarde echografie (11). Frauscher et al (5) vonden in een studie bij 230 patiënten, bij wie het detectiepercentage van maximaal 5 contrast-echogelegeide TRUS-biopten in aankleurende gebieden werd vergeleken met 10 systematische biopten, een significant hoger percentage biopten dat prostaatacarcinoom bevatte in de contrastgeleide biopten dan in de systematische biopten (10.4% respectievelijk 5.3%). Pelzer et al (14) vergeleken 10 systematische biopten met een contrastversterkt 'colour Doppler' geleid biopt van maximaal twee biopten per aankleurende laesie bij 380 patiënten met een PSA >4.0 ng/mL. Hoewel het aantal patiënten gedetecteerd met prostaatacarcinoom gelijk was, was het percentage per naaldbiopt voor contrastgeleide biopten significant hoger. Minder agressieve tumoren (Gleason score ≤ 6) werden niet gedetecteerd door contrastgeleide biopten. Halpern et al (6) vergeleken diverse typen contrastversterkte geleide TRUS-biopten met seriebiopten bij 301 mannen met een PSA >4 ng/mL of een verdacht rectaal toucher. Het aantal positieve biopten was significant hoger bij gebruik van contrastversterkte echografie dan bij serie biopten: respectievelijk 15.5% en 10.4%. Op patiëntniveau was er echter geen significant verschil. Vooral in de apex werden met contrastversterkte biopten veel tumoren gemist. Prostaatacarcinoom kon tot 78% pre-operatief worden geïdentificeerd, maar de data zijn nog niet zodanig dat deze techniek al geïntroduceerd kan worden in de algemene praktijk. Tevens zullen bij de evaluatie de kosten van de microbubbels meegenomen moeten worden en de expertise die nodig is om deze techniek te beheersen. Voor lokale staging met behulp van 'colour Doppler' beeldvorming en contrastversterkte beeldvorming zijn nog geen studies gepubliceerd. 'Power Doppler' beeldvorming kan mogelijk hulp bieden bij het bepalen van het lokale tumoortype door de bloedvaten die door het kapsel naar de tumoren lopen zichtbaar te maken (15).

Een andere beeldvormende techniek is de elastografie. Deze techniek is gebaseerd op het gegeven dat normaal en maligne weefsel een verschillende elasticiteit hebben (8). Bij dit onderzoek wordt manueel druk uitgeoefend op de prostaat met de echo transducer en het verschil in elasticiteit kan afgebeeld worden in verschillende kleuren omdat er een veranderde reflectie is van de geluidsgolven. Een nieuwe techniek is de zogenaamde 'shear wave imaging', waarbij de invloed van de onderzoeker wordt teruggebracht bij het aanbrengen van druk op de prostaat (1). Er zijn slechts kleine studies verricht met deze methode en deze rapporteerden een sensitiviteit voor de detectie van prostaatcarcinoom van 74–90% (9; 13; 16).

Histoscanning, een op echo gebaseerde techniek die gebruik maakt van computer ondersteuning om de mate van weefselveranderingen in de prostaat te meten ten gevolge van kwaadaardige veranderingen, werd onderzocht in kleine patiëntengroepen [Braeckman 2008]. De eerste resultaten waren veelbelovend, maar deze techniek moet in diverse situaties van diagnostiek en staging in grotere groepen patiënten verder onderzocht worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Barr R, Memo R, Schaub C. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q* 2012;28(1):13-20. [\[link\]](#)
- 2 - Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8. [\[link\]](#)
- 3 - Burns P, Wilson S. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles. *Ultrasound Q* 2006;22(1):5-13. [\[link\]](#)
- 4 - Cornud F, Hamida K, Flam T, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Roentgenol* 2000;175:1161-8. [\[link\]](#)
- 5 - Frauscher F, Klauser A, Volgger H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167:1648-52. [\[link\]](#)
- 6 - Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005;104:2373-83. [\[link\]](#)
- 7 - Heijmink S, van Moerkerk H, Kiemeny L, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16:927-38. [\[link\]](#)
- 8 - Hoyt K, Castaneda B, Zhang M. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark* 2008;4(4-5):213-25. [\[link\]](#)
- 9 - König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174(1):115-7. [\[link\]](#)
- 10 - Kravchick S, Cytron S, Peled R, et al. Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and laterally directed biopsies versus systematic sextant and color Doppler-targeted biopsies. *Urology* 2004;63:301-5. [\[link\]](#)
- 11 - Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007;67(14):1537-42. [\[link\]](#)
- 12 - Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ, Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer

detection. J Urol 2004;172:512-4. [\[link\]](#)

13 - Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. BJU Int 2007;100(1):42-6. [\[link\]](#)

14 - Pelzer A, Bektic J, Berger AP, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. J Urol 2005;173:1926-9. [\[link\]](#)

15 - Sauvain J, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:21-30. [\[link\]](#)

16 - Sumura M, Shigeno K, Hyuga T, et al. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. Int J Urol 2007;14(9):811-6. [\[link\]](#)

17 - Wilson NM, Masoud AM, Barsoum HB, et al. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy. Clin Radiol 2004;59:946-50. [\[link\]](#)

Prostaatacarcinoom - Computertomografie

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten dient een CT-scan te worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom en voor de stagering van de aandoening?

Aanbeveling

Het gebruik van een CT-scan wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en lokale- en lymfeklierstagering van het prostaatacarcinoom.

Een CT-scan kan van waarde zijn bij de geleiding van punctie van voor metastase verdachte lymfeklieren.

Overwegingen

Een beperking van de toepassing van CT-scan is de inherente stralingsbelasting voor de patiënt door het gebruik van ioniserende straling. Voor lokale stagering van prostaatacarcinoom zijn TRUS en MRI beschikbaar die geen gebruik maken van ioniserende straling. Voor lymfeklierstagering geldt dat MRI met of zonder specifiek lymfekliercontrastmiddel een alternatief is en ook sensitiever dan CT-scan. Derhalve gaat de voorkeur uit naar deze modaliteit. De CT-scan kan wel worden gebruikt voor het biopteren van een voor metastase verdachte lymfeklier. Lymfeklieren tot een diameter van 5 mm kunnen in handen van een ervaren radioloog worden gebiopteerd.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat het weke delen contrast bij een CT-scan, zelfs met gebruik van contrastmiddel, te laag is voor goede differentiatie tussen carcinoom en normaal weefsel in de prostaat.

Niveau 3 C Prando 2000 (2)

Er zijn aanwijzingen dat voor lokale stagering van prostaatacarcinoom de sensitiviteit (29-50%) en de negatief voorspellende waarde (35-77%) van een CT-scan te laag zijn voor standaard klinisch gebruik.

Niveau 3 C Tarcan 1996

Er zijn aanwijzingen dat een CT-scan onvoldoende diagnostische waarde heeft voor detectie van lymfekliermetastasen.

Niveau 3 C Tiguert 1999(3)

Samenvatting literatuur

Bij welke patiënten dient een CT-scan te worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom en voor de stagering van de aandoening?

Diagnose

Prando en Wallace (2) toonden bij 25 patiënten met prostaatacarcinoom aan dat van alle met TRUS-geleide bipten bevestigde foci van prostaatacarcinoom, contrastmiddel-versterkte CT slechts 58% van de tumoren in de perifere zone aantoonde. Prostaatacarcinoomfoci in de transitie zone konden niet van benigne prostaathyperplasie onderscheiden worden.

Tarcan et al. voerden een pre-operatieve CT-scan zonder contrastmiddel uit bij 30 patiënten, die middels TRUS-geleide bipten gediagnosticeerd werden met een prostaatacarcinoom. Eén radioloog beoordeelde alle CT-scans. De sensitiviteit voor detectie van lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom was laag (29%). Het grootste probleem van CT bij lokale stagering in deze studie was de onderstagering: 50% van de patiënten werd ondergestageerd.

Lymfeklierstagering

Tiguert et al (3) beschreven in een retrospectieve studie dat bij prostaatacarcinoom de grootte van een lymfeklier niet correleerde met de aanwezigheid van een metastase. Een recentere meta-analyse van Hovels et al (1) liet zien, dat zowel CT als conventionele T1- en T2-gewogen MRI beide onvoldoende betrouwbaar zijn bij de detectie van lymfeklier metastasen. Voor CT, was de gepoolde sensitiviteit 0.42 en de gepoolde specificiteit 0.82. Voor MRI, was dit respectievelijk 0.39 en 0.82. Vanwege de lage posttest probability van een positieve test (0.32 voor CT en 0.47 voor MRI) wordt aanvullende diagnostiek d.m.v. biopsie bij een positieve testuitkomst aanbevolen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Hovels A, Heesakkers R, Adang E, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63(4):387-95. [[link](#)]
- 2 - Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. AJR Am J Roentgenol 2000;175:343-6. [[link](#)]
- 3 - Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology 1999;53:367-71. [[link](#)]

PSMA PET/CT bij prostaatacarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische waarde van PET/CT voor het bepalen van het TNM-stadium van patiënten met prostaatacarcinoom bij primaire diagnose en biochemisch recidief, en wat is de impact op het medisch beleid?

Aanbeveling

Maak bij primaire stadiëring gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van metastasen geïndiceerd is.

Maak gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van biochemisch recidief na prostatectomie (PSA-waarden $>0,2$ ng/mL) of na radiotherapie geïndiceerd is.

Overwegingen

PET/CT voor stadiëring bij biochemisch recidief

In de praktijk heeft PSMA-PET/CT de choline-PET/CT vrijwel geheel verdrongen voor de stadiëring van biochemisch recidief prostaatacarcinoom sinds de vorige richtlijnupdate (2014). Daarin werd op basis van enkele artikelen geconcludeerd dat PSMA-PET bij lagere PSA-waardes een duidelijk hoger detectiepercentage (*detection rate*) bereikte dan choline- PET, en dat veel kleinere laesies werden gedetecteerd. De *detection rate* is het percentage patiënten waarin enige verdachte laesie op de scan wordt gevonden als mogelijke verklaring voor het biochemisch recidief; dit kan dus lokaal in het prostaatbed zijn, in lymfeklieren, of op afstand.

In enkele centra wordt fluciclovine (FACBC) PET/CT gebruikt. Inmiddels is het aantal studies en artikelen over PSMA-PET/CT verveelvoudigd, maar er zijn weinig tot geen grote studies met systematische en gedegen histopathologische correlatie of langdurige follow-up.

Daarnaast zijn er geen goed gecontroleerde studies die de verschillende PSMA-tracers direct vergelijken met choline of fluciclovine, noch met conventionele stadiëring met botscan, CT of MRI. Wel wordt in veel studies de diagnostische waarde van de verschillende PET-tracers beschreven, maar hierbij worden in verschillende studies zeer verschillende waardes gevonden, die onderling slecht vergelijkbaar zijn door heterogeniteit in populatie, indicatiestelling en gouden standaard. Meestal wordt vooral het detectiepercentage voor verschillende PSA-waarden beschreven, zonder uitgebreide histopathologische correlatie en zonder langdurige follow-up of systematische vergelijking met de standaard beeldvorming.

Het relatief hoge detectiepercentage bij lage PSA-waarden, dat in de eerste studies werd beschreven, is wel in verschillende recentere studies bevestigd: deze beschrijven detectiepercentages van 40 tot 50% bij PSA-waardes van 0.2 tot .5 ng/mL, van 55 tot 75% bij PSA-waardes van 0.5 tot 1.0 ng/mL en van 70 tot 90% bij PSA-waardes van >1.0 ng/mL, met enkele uitschieters omlaag en omhoog (Tabel 1).

Tabel 1 Detectiepercentages voor biochemisch recidief prostaatacarcinoom van PSMA-PET/CT bij verschillende PSA-waardes

Studie	n	Tracer	Type	PSA-waarde (ng/mL)			Eerdere scans negatief		
				0,2-0,5	0,5-1,0	>1,0	Choline	Bot	MRI
Ceci EJNMMI 2018	332	Ga-PSMA-11	Prosp.	38%	54%	71%	53%	44%	41%
Caroli EJNMMI 2018	314	Ga-PSMA-11	Prosp.	47% (29% bij PSA < 0,5)		>75%	67%	-	-
Zacho CNM 2018	70	Ga-PSMA-11	Prosp.	26%	70%	>80%			
Farolfi EJNMMI 2018	119	Ga-PSMA-11	Retro.	34%	-	-			
Giesel JNM 2018	251	F-PSMA-1007	Retro.	62%	75%	>90%			
Akdemir WJU 2018	121	Ga-PSMA-11	Prosp.	43%		>80%			
Schmuck EJNMMI 2017	240	Ga-PSMA I&T	Retro.	56%	59%	>72%			
Berliner EJNMMI 2017	83	Ga-PSMA I&T	Retro.	52%	55%	>70%			
Van Leeuwen BJU 2016	70	Ga-PSMA-11	Prosp.	36-58%	57%	-			
Morigi JNM 2015	38	Ga-PSMA-11 vs. F-choline	Prosp.	50% (Choline 13%)	71% (PSA 0,5-2,0; Choline 36%)				
Eiber JNM 2015	248	Ga-PSMA-11	Retro.	58%	73%	>93%			
Afshar-Oromieh EJNMMI 2013	37	Ga-PSMA-11 vs. F-choline	Retro.	69% (PSA<2,8; Choline 44%)	100% (PSA>2,8; Choline 91%)				

Enkele studies beschrijven ook een wat hoger detectiepercentage voor PSMA-PET bij een snellere stijging van het PSA (hoge *PSA velocity* of korte PSA-verdubbelingstijd), maar dit wordt niet door alle studies bevestigd.

In de studies van Morigi (2015) en Afshar-Oromieh (2013), waarin patiënten zowel PSMA- PET als Choline-

PET ondergingen, had PSMA-PET een significant hoger detectiepercentage dan Choline-PET. In de recente studies van Ceci (2018) en Caroli (2018) bereikte PSMA-PET een detectiepercentage van respectievelijk 53% en 67% bij patiënten met een negatieve choline-PET. Ceci (2018) keken ook nog naar patiënten met een negatieve botscan of mpMRI, en vonden daar detectiepercentages van respectievelijk 44% en 41%.

Meerdere studies beschrijven dat PSMA-PET gemiddeld kleinere kliermetastasen kan opsporen, vanaf 3 tot 4 mm, en veel hogere *standardized uptake value* (SUV) bereikt in vergelijking met Choline en fluciclovine (FACBC).

Alhoewel een hoge *detection rate* niet per definitie gelijkstaat aan een hoge sensitiviteit, zijn deze maten wel gecorreleerd. Een lage *detection rate* komt in deze setting overeen met een lage sensitiviteit, aangezien een PSA >0.2 ng/mL na radicale prostatectomie per definitie betekent dat ergens sprake is van een recidief. Aangezien een consistent hoge specificiteit (van ruim 80 tot 100%) wordt gerapporteerd voor PSMA-PET, benadert het detectiepercentage de sensitiviteit op patiëntniveau. Daarbij kan op laesieniveau de uitgebreidheid van ziekte wel worden onderschat: bij alleen lokaal recidief op basis van de scan kunnen er toch ook (kleine) klier- of afstandsmetastasen zijn. Anderzijds, wanneer er geen lokaal recidief in het prostaatbed zichtbaar is, maar wel in klieren of elders, weet je vrijwel zeker dat de standaardtherapie (*salvage* radiotherapie op het prostaatbed) niet toereikend en misschien zelfs helemaal zinloos zal zijn. Dit past ook bij de failure rate van meer dan 30% voor blind bestralen van het prostaatbed.

De werkgroep is daarom van mening dat bij verdenking op recidief prostaatcarcinoom na radicale prostatectomie een PSMA PET/CT kan worden ingezet vanaf een PSA >0.2 ng/mL. Fluciclovine positioneert zich waarschijnlijk qua karakteristieken tussen choline en PSMA (⁶⁸Ga), maar er is behoefte aan meer en betere vergelijkende studies. In de beperkte vergelijkingen die er zijn doet fluciclovine het slechter.

Wat nog grotendeels onbekend is, is het effect van de steeds sensitievere beeldvorming op de behandeling, kwaliteit van leven en overleving van de patiënt. Bij biochemisch recidief lijkt PSMA-PET/CT de meest gevoelige beeldvormende techniek, die bij een lage PSA al kan laten zien waar ziekte zich bevindt. Wat dit doet op uitkomsten, zoals overleving, is echter nog niet of nauwelijks onderzocht. PSMA-PET leidt gemiddeld bij ruim 50% van de patiënten tot een beleidsverandering. Echter, of dit daadwerkelijk een verbetering oplevert is niet aangetoond.

PSMA PET/CT voor primaire stadiëring

Voor de rol van PET/CT voor primaire stadiëring van patiënten met een hoog-risico prostaatcarcinoom is nog minder bewijs voorhanden. Gezien de mogelijkheid tot detectie van (klier)metastasen van 3 tot 4 mm zal PSMA-PET sensitiever zijn dan standaard anatomische beeldvorming (CT en MRI), die klieren pas als pathologisch aanmerkt wanneer ze groter zijn dan 8 mm, terwijl de botscan en bot-PET (NaF-PET) überhaupt geen klieren detecteren. Voor botmetastasen is beschreven dat PSMA-PET sensitiever is dan de conventionele botscan (Uslu-Beşli, 2019), door de hogere sensitiviteit voor kleinere laesies, en ook door het detecteren van lytische botmetastasen. Echter door het detecteren van steeds kleinere metastasen treedt *stage migration* op, waarbij patiënten die vroeger als niet-gemetastaseerd zouden worden beschouwd, nu wel als gemetastaseerd worden beschouwd. Wat dit voor consequenties moet hebben voor de behandeling en uitkomsten is nog onbekend, en zal in prospectieve studies uitgezocht moeten worden. De referentiestandaard voor het indelen van patiënten in hoog- resp. laag-volume ziekte is nog steeds CT en

botscan, en helaas is het niet mogelijk om een choline-, FACBC- of PSMA- PET/CT een-op-een te vertalen naar een CT en botscan. Derhalve is nog niet duidelijk hoe de verbeterde diagnostiek kan worden gebruikt voor het nemen van beslissingen rondom de behandeling. Vooralsnog is de werkgroep van mening dat PSMA-PET/CT voor primaire stadiëring van prostaatcarcinoom gebruikt kan worden als alternatief voor botscan en CT. Hierbij moet in MDO worden besproken in hoeverre de PSMA-PET uitslag te vertalen is naar een uitslag van botscan / CT in het kader van beslissingen over eventuele adjuvante en/of systemische therapieën.

Patiëntenvoorkeuren

Vanuit het patiëntperspectief bestaan er geen voorkeuren voor de keuze van tracer.

Kosten

De kosten van de tracers verschillen per centrum maar de kosten per onderzoek zijn vergelijkbaar. Het is niet te verwachten dat deze aanbevelingen tot kostenverschuivingen in de zorg zullen leiden.

Haalbaarheid implementatie

Er zijn geen barrières te verwachten wat betreft de haalbaarheid van de aanbevelingen. Een galliumgenerator is niet in elk centrum beschikbaar, maar de fluorgelabelde PSMA-tracers zijn in heel Nederland verkrijgbaar. De meeste centra hebben al ervaring met het gebruik van PSMA-tracers. Voor centra die willen beginnen met PSMA-PET is een aandachtspunt dat de nucleair geneeskundigen voldoende ervaring moeten opbouwen met PSMA-PET/CT.

Onderbouwing

Achtergrond

PET/CT, in het bijzonder met tracers gericht op het prostaat specifieke membraanantigeen (PSMA), wordt in toenemende mate gebruikt bij patiënten met prostaatcarcinoom. De meeste ervaring bestaat bij patiënten met een biochemisch recidief, maar er worden ook steeds meer studies beschreven over de waarde van PET/CT voor initiële stadiëring. PSMA- PET/CT's kunnen mogelijk al vroeg in het traject worden gebruikt, dus ook bij lage PSA- waarden. Dit in tegenstelling tot andere technieken zoals een CT-scan, choline-PET/CT en botscan, die pas bij relatief hoge PSA-waarden en dus bij verder gevorderde prostaatkanker kunnen worden ingezet. Bij biochemisch recidief kan daardoor in een eerder stadium het substraat gevonden worden, waardoor er naar verwachting nog meer kans is op curatie.

Behalve bij biochemisch recidief ziekte lijkt PSMA-PET bij een bepaalde groep patiënten ook zinvol bij de initiële stadiëring van de ziekte, voorafgaand aan operatie of radiotherapie.

Momenteel is er veel praktijkvariatie voor de indicatie van PET/CT en het type tracer dat wordt gebruikt. Tevens is het onduidelijk in hoeverre het gebruik van de PET/CT-scan consequenties heeft voor het behandelbeleid en ontbreekt het vaak aan een gedegen gouden standaard of lange termijn follow-up. In deze module zullen de plaats van PET/CT voor primaire stadiëring en voor stadiëring van biochemisch recidief in patiënten met prostaatcarcinoom aan bod komen. Daarnaast besteden we aandacht aan de impact van PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>De sensitiviteit van PSMA-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom varieert tussen de 53% en 66%, bij een specificiteit tussen de 86% en 99%.</p> <p><i>Bronnen: (Maurer, 2015; Öbek, 2017)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>De accuratesse van PSMA-PET/CT voor stadiëring van biochemisch recidief in patiënten met prostaatacarcinoom verschilt tussen de studies, de sensitiviteit varieert van 77% tot 100% en de specificiteit van 67% tot 100%.</p> <p><i>Bronnen: (Afshar-Oromieh, 2015; Eiber, 2016; Herlemann, 2017, Van Leeuwen, 2017)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>De sensitiviteit van ¹⁸F-FACBC-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom is nihil.</p> <p>De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met ¹⁸F-FACBC varieert van 37% tot 90%.</p> <p><i>Bronnen: (Nanni, 2016; Schuster, 2014; Suzuki, 2016)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>De uitslag van PSMA PET/CT beïnvloedt het behandelbeleid bij 29% tot 77% van de patiënten met prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Han, 2018)</i></p>

Samenvatting literatuur

PSMA-PET/CT

Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

De systematische literatuurzoekactie levert twee studies van redelijke methodologische kwaliteit waarin de diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT wordt onderzocht voor primaire stadiëring van prostaatacarcinoom in hoog risicopatiënten (Maurer, 2015; Öbek, 2017).

Maurer (2015) beschreef een retrospectief onderzoek waarin 130 patiënten worden geïncludeerd die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij zijn onderzocht met PSMA-PET/MR (n=95) of PSMA-PET/CT (n=35). De resultaten voor zowel PSMA-PET/CT als PSMA-PET/MR worden meegenomen in de literatuursamenvatting. De mediane leeftijd van de onderzoekspopulatie was 66.5 jaar (IQR= 61 tot 71; n=130) en de mediane PSA-waarde van de patiënten was 11.55 ng/mL (IQR= 6.85 tot 24.50). Een templategebaseerde analyse van de lymfeklieren werd uitgevoerd en weefsel van elke template werd apart onderzocht door een patholoog die was geblindeerd voor de PSMA- PET/CT of PSMA-PET/MR bevindingen. Pathologische uitslagen werden gecorreleerd aan de PSMA-PET/CT of PSMA-PET/MR bevindingen en een overeenkomstenanalyse werd uitgevoerd. De studie van Öbek (2017) beschrijft eenzelfde type onderzoek naar de accurateheid van PSMA-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom.

In totaal werden 51 patiënten geïnccludeerd die een radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij waren onderzocht met PSMA-PET/CT. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie was 64 jaar (SD= 6.0) en de gemiddelde PSA-waarde was 26.5 ng/mL (SD= 21.4). In totaal werden er gemiddeld 20.2 (SD= 8.5) lymfeklieren verwijderd en gemiddelde tijd tussen PSMA-PET/CT onderzoek en chirurgie was 26.8 dagen (SD= 16.7).

Voor het pathologisch onderzoek werd een gestandaardiseerde template gebruikt. Pathologisch onderzoek werd uitgevoerd zonder kennis van PSMA-PET/CT bevindingen. Pathologie uitslagen en PSMA-PET/CT bevindingen werden gecorreleerd. In de studie van Öbek (2017) werd het pathologie-onderzoek gebruikt als vergelijking. Beide studies includeerden alleen patiënten die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad en niet alle patiënten die een PSMA PET/CT hebben gehad. Daarmee sluit de onderzoekspopulatie niet direct aan bij de gestelde PICO-criteria en moeten de resultaten kritisch worden beschouwd. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

Stadiëring bij biochemisch recidief: PSMA-PET/CT

De systematische review van Perera (2016) dekt de literatuur tot en met april 2016. Perera (2016) includeerden studies naar de diagnostische accuratesse van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT voor stadiëring van biochemisch recidief bij patiënten met gevorderd prostaatcarcinoom. De volgende criteria werden geïnccludeerd: RCT's, prospectief en retrospectief cohortonderzoek en primair vergelijkend onderzoek. Studies waarbij een klierbiopsie werd uitgevoerd op basis van het oordeel van de behandelend arts werden niet meegenomen, omdat deze geen volledige informatie geven over fout-negatieven, en daarmee geen accurate benadering van de specificiteit. De diagnostische accuratesse voor ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT werd bepaald met pathologisch onderzoek. Studies in de publicatie van Perera (2016) die een kleine studiepopulatie beschreven (n≤30) of die in een klein percentage van de patiënten PSMA PET/CT bevindingen bevestigen met histologie, werden niet meegenomen in de literatuursamenvatting. De studie van Van Leeuwen (2017) is gepubliceerd na de searchdatum van Perera en toegevoegd aan de literatuursamenvatting. In totaal zijn drie studies opgenomen (Afshar-Oromieh, 2015; Eiber, 2016; van Leeuwen, 2017). Afshar- Oromieh (2015) onderzocht de diagnostische waarde van PSMA-PET/CT voor restadiëring van patiënten met prostaatcarcinoom. In totaal werden 319 patiënten geïnccludeerd, waarbij PSMA-PET/CT in 42 patiënten werd geverifieerd met histologische evaluatie. Diagnostische accuratesse werd bepaald op patiëntniveau en op laesieniveau. Eiber (2016) beschrijft in een retrospectief onderzoek de *detection rate* (detectiepercentage) van PSMA-PET/CT in patiënten met biochemisch recidief na radicale prostatectomie. In totaal werden 248 patiënten geanalyseerd. Patiënten hadden een mediane PSA-waarde van 1.99 ng/mL (range: 0.2 tot 59.4). Van Leeuwen (2017) includeerde 300 patiënten met prostaatcarcinoom die een PSMA-PET/CT hadden ondergaan. In totaal kwamen 70 patiënten in aanmerking voor inclusie na radicale prostatectomie en een biochemisch recidief, waarbij de PSA-waarde varieerde tussen ≥0.05 ng/mL en <1.0 ng/mL. Het detectiepercentage van PSMA-PET/CT werd bepaald. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

Impact op behandelbeleid

De systematische review van Han et al (2018) dekt de literatuur tot en met januari 2018. Zij includeerden studies die onderzoek doen naar de impact van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom. In totaal werden 15 publicaties geïnccludeerd (1163 mannen). Er werd specifiek gekeken

naar type verandering: zo kan de behandelmodaliteit veranderen (inter-modaliteit, bijvoorbeeld radiotherapie versus afwachtend beleid) of de karakteristieken van een behandeling wijzigen (intra-modaliteit, bv. intensiteit van de radiotherapie). Omdat de geïncludeerde studies alleen het effect van ^{68}Ga -PSMA PET/CT op het behandelbeleid beschrijven (geen vergelijkend onderzoek), kunnen er alleen beschrijvende conclusies worden geformuleerd.

18F-FACBC (fluciclovine) PET/CT

Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

In totaal is één studie geïncludeerd die de diagnostische accuratesse beschrijft van ^{18}F - FACBC PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom en deze in een deel van de patiënten bevestigt met een referentietest (histopathologie) (Suzuki, 2016). De geïncludeerde studiepopulatie beslaat 68 mannen met gemiddeld- tot hoog-risico prostaatacarcinoom, verdeeld over twee cohorten. Het eerste cohort (n=35) betrof patiënten die waren gepland voor prostatectomie en bekkenklierdissectie, en voorafgaand hieraan een FACBC-PET/CT ondergingen. De gouden standaard was histopathologie van het klierdissectiepreparaat. Het tweede cohort betrof patiënten met vergrote bekkenklieren (korte as >10 mm) op CT, die gepland waren voor androgeendeprivatietherapie. De gouden standaard was daling van PSA na start van hormoontherapie, gecombineerd met afname van klierdiameter >30% op CT (klieren die afnamen na start hormoontherapie werden beschouwd als positief voor kliermetastasen). Dit tweede cohort werd uitgesloten in analyse voor deze richtlijn, omdat deze patiënten reeds bekend waren met vergrote klieren op CT.

Diagnostische accuratesse stadiëring biochemisch recidief

In totaal zijn twee studies geïncludeerd die de diagnostische accuratesse beschrijven van ^{18}F - FACBC PET/CT voor de stadiëring van biochemisch recidief prostaatacarcinoom en deze bevestigen met een referentietest (histopathologie) (Nanni, 2016; Schuster, 2014). De geïncludeerde studiepopulatie beslaat 193 mannen met biochemisch recidief prostaatacarcinoom na eerdere behandeling met curatieve intentie. De diagnostische accuratesse van ^{18}F -FACBC PET/CT voor secundaire stadiëring van biochemisch recidief werd alleen op patiëntniveau bepaald. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

Impact op behandelbeleid

De impact van ^{18}F -FACBC PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatacarcinoom is niet onderzocht.

Resultaten

Primaire stadiëring: PSMA-PET/CT

De studie van Maurer (2015) onderzocht retrospectief de diagnostische prestaties van PSMA PET (^{68}Ga) in een cohort patiënten die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij zijn onderzocht met PSMA-PET/CT of PSMA PET/MR. Histologie toonde in 41 van de 130 patiënten metastasen aan. PSMA-PET/CT of PSMA-PET/MR detecteerde 27 van de 41 patiënten met histologisch bevestigde lymfekliermetastasen, dit komt overeen met een sensitiviteit van 66% (95%BI= (76.3 tot 92.0)). Aan de andere kant hadden 89 patiënten volgens het pathologisch onderzoek geen lymfekliermetastasen, terwijl ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bij één patiënt een positief resultaat gaf. Dit komt overeen met een specificiteit van 99% (95%BI= (93.9 tot 100)). De lymfekliergebaseerde analyse liet voor PSMA PET/CT een sensitiviteit van 74%

(95%BI= (62.1 tot 82.5)) zien en een specificiteit van 99% (95%BI= (97.8 tot 99.7)). De studie van Öbek (2017) liet zien dat PSMA-PET/CT 8 van de 15 patiënten met histologisch bewezen lymfekliermetastasen identificeerde, dit komt overeen met een sensitiviteit van 53%. Aan de andere kant hadden 36 patiënten geen histologisch bewezen lymfekliermetastasen terwijl PSMA PET/CT er toch 5 identificeerde als positief, dit komt overeen met een specificiteit van 86%. Een subgroepanalyse in patiënten met meer dan 15 lymfekliermetastasen liet zien dat de diagnostische prestatie van PSMA- PET/CT toenam, met een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 88%. Omdat beide studies alleen patiënten opvolgden die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad, en de beoordeling van het pathologische preparaat sterk kan verschillen tussen beoordelaars, moeten de resultaten kritisch worden beschouwd.

Stadiëring biochemisch recidief

Afshar-Oromieh (2015) onderzocht de diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT voor re- stadiëring van patiënten met PCa. De volgende diagnostische accuratessematen werden gevonden op laesieniveau: sensitiviteit 77%, specificiteit 100%, negatieve predictieve waarde 91% en positief predictieve waarde 100%. De sensitiviteit op patiëntniveau was 88%. Herlemann (2016) onderzochten ook diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT en vonden op patiëntniveau een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 67%. Eiber et al. (2016) onderzochten de diagnostische waarde van PSMA-PET/CT in patiënten met biochemisch recidief na radicale prostatectomie en vonden een sensitiviteit van 90%. Het detectiepercentage van PSMA PET/CT was 97% voor PSA-waarden ≥ 2.0 ng/mL, 93% voor PSA-waarden 1.0 tot < 2.0 ng/mL, 73% voor PSA-waarden 0.5 tot < 1.0 ng/mL en 58% voor PSA- waarden van 0.2 tot < 0.5 ng/mL. In de studie van Van Leeuwen (2017) werden ook detectiepercentages van PSMA PET/CT bepaald. Het detectiepercentage van PSMA PET/CT was 57% voor PSA-waarden 0.5 tot 0.99 ng/mL, 36% voor PSA-waarden 0.3 tot 0.49 ng/mL, 58% voor PSA-waarden 0.2 tot 0.29 ng/mL en 8% voor PSA-waarden van 0.1 tot 0.19 ng/mL.

Impact op behandelbeleid op basis van PSMA-PET/CT 2.1.3a Percentage verandering behandelbeleid

Verandering in behandelbeleid op basis van PSMA PET/CT werd in 15 studies onderzocht. In totaal werd het behandelbeleid na PSMA-PET/CT in 1117 patiënten onderzocht. Het percentage patiënten met een veranderd behandelbeleid op basis van PSMA-PET/CT- bevindingen varieerde tussen de studies van 29% tot 77%. Voor de 15 studies gecombineerd was het gepoolde percentage patiënten met een veranderd behandelbeleid 54% (95%BI= (47 tot 60)).

Inter- versus intra-modaliteitsveranderingen

Type verandering van het behandelbeleid is in 14 van de 15 studies onderzocht, waarbij werd geanalyseerd of de bevindingen van PSMA PET/CT effect hadden op de geselecteerde behandeling (inter-modaliteit) of op de karakteristieken binnen een behandeling (intra- modaliteit). Verandering van type behandeling kwam even vaak voor als veranderingen van behandelkarakteristieken, respectievelijk 24% (95%BI= (16 tot 31)) en 28% (95%BI= (20 tot 36)).

Tracer: ¹⁸F-FACBC PET/CT

Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

De sensitiviteit van ¹⁸F-FACBC voor primaire stadiëring is in één studie onderzocht (Suzuki, 2016). In het prostatectomie-cohort bedraagt de sensitiviteit op patiëntniveau 0%, bij een specificiteit van 97%. Berekend per lymfeklierregio bedraagt de sensitiviteit 0%, bij een specificiteit van 99,6%.

Diagnostische accuratesse stadiëring biochemisch recidief

De sensitiviteit van ^{18}F -FACBC voor stadiëring biochemisch recidief in patiënten met gevorderd prostaatcarcinoom is in twee studies onderzocht (Schuster, 2014, Nanni, 2016). De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met behulp van ^{18}F -FACBC op patiëntniveau varieert tussen de 37% en 90%. De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met behulp van ^{18}F -FACBC op laesieniveau is niet onderzocht.

Impact op behandelbeleid

De impact van ^{18}F -FACBC PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom is niet onderzocht.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat is de diagnostische accuratesse van de (PSMA)-PET/CT voor primaire stadiëring (TNM-stadium) van prostaatcarcinoom?
2. Wat is de diagnostische waarde van de (PSMA)-PET/CT bij stadiëring (TNM-stadium) van biochemisch recidief bij patiënten met prostaatcarcinoom?
3. Wat is de impact van (PSMA)-PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom?

P: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met prostaatcarcinoom; I: PSMA, PET/CT, ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -FACBC;

C: conventionele stadiëring met MRI-prostaat/klieren of skeletscintigrafie; CT? (R): pathologie-uitslag na radicale prostatectomie of biopsie, of klinische follow-up van minimaal 1 jaar;

O: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde – area under the receiver-operator curve (AUC-ROC); veranderingen behandelbeleid; overleving; kosten-effectiviteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en AUC voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar studies die de diagnostische waarde van PET/CT beschrijven bij patiënten met prostaatcarcinoom.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 369 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met prostaatcarcinoom, diagnostische waarde van PET/CT en bevestiging met een referentietest (histopathologie of klinische follow-up van ten minste één jaar). Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar die de diagnostische accuratesse van PET/CT-tracers direct met elkaar vergelijken ten opzichte van een

referentietest (conventionele stadiëring, MRI, skeletscintigrafie, CT?). Hierdoor kunnen geen rechtstreekse conclusies worden getrokken met betrekking tot welk type PET/CT-tracer voorkeur heeft voor stadiëring van primair prostaatacarcinoom of stadiëring van biochemisch recidief. Wel zijn studies geselecteerd die de diagnostische accuratesse van individuele PET/CT-tracers vergelijken met een referentietest. Studies waarin op PSMA gerichte PET- tracers (gelabeld met ^{68}Ga of ^{18}F) werden onderzocht, kwamen in aanmerking, evenals fluciclovine (^{18}F -FACBC). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 41 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en acht studies definitief geselecteerd (Han, 2018; Maurer, 2015; Öbek, 2017; Eiber, 2016; van Leeuwen, 2017; Suzuki, 2016; Schuster, 2014; Nanni, 2016).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Afshar-Oromieh A et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer J Magn Reson Imaging 2014. 41(5); 11-20 PMID: 20432351.
- 2 - Neslihan Akdemir E et al. Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC PET/CT imaging in patients with recurrent prostate cancer Clin Radiol 2004. 59(1); 111 PMID: 14697386.
- 3 - Caroli P et al. Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients J. Urol. 2001. 166(3); 882-6 PMID: 11490238.
- 4 - Ceci F et al. Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Psychooncology 2014. 23(5); 524-30 PMID: 24829952.
- 5 - Ceci F et al. Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy J. Urol. 2001. 166(3); 882-6 PMID: 11490238.
- 6 - Eiber M et al. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga -PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Cancer Prev Res (Phila) 2015. 56(8); 668-674 PMID: 25968598.
- 7 - Einspieler I et al. Detection Efficacy of Hybrid ^{68}Ga -PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria Nutr Cancer 2017. 58(7); 1081-1087 PMID: 20924975.
- 8 - Berliner C et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [^{68}Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [^{68}Ga]PSMA HBED-CC Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014. 41(1); 68-78 PMID: 24104592.
- 9 - Giesel FL et al. Detection efficacy of [^{18}F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy Disclosure: Patent application for PSMA-617 for KK and UH. Patent application for PSMA-1007 for Eur J Radiol 2018. 192114622128(4); 700-8 PMID: 21330082.
- 10 - Morigi JJ et al. Prospective Comparison of ^{18}F -Fluoromethylcholine Versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy Int. J. Antimicrob. Agents 1998. 10(4); 263- 70 PMID: 9916899.
- 11 - Schmuck S et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [^{68}Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer J. Urol. 2000. 163(3); 806-12 PMID: 10687982.
- 12 - Schwenck J et al. Comparison of ^{68}Ga -labelled PSMA-11 and ^{11}C -choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT J Magn Reson Imaging 2010. 31(5); 1151-6 PMID: 20432351.
- 13 - Uslu-Bešli L, Sağır S, Akgün E, Asa S, Şahin OE, Demirdağ Ç, Güner E, Khosroshahi BR, Karayel E, Pehlivanoğlu H, Aygün

A, Uslu I, Talat Z, Sönmezoğlu K. Comparison of Ga-68 PSMA positron emission tomography/computerized tomography with Tc-99m MDP bone scan in prostate cancer patients. Turk J Med Sci. 2019 Feb 11;49(1):301-310. doi: 10.3906/sag-1807-4. PubMed PMID: 30761859.

14 - Wondergem JNM 17 - DCFPyL PET-CT in the Detection of Prostate Cancer at 60 and 120 Minutes.pdf PMID: not found.

15 - Zacho HD et al. Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer A Prospective, 2-Center Study Cancer Res. 2005. 65(24); 11779-84 PMID: 16357191.

Diagnostische prostaat MRI

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van prostaat MRI voor het detecteren van prostaatcarcinoom (PCa) bij mensen met een klinische verdenking op agressief PCa?

Deelvragen

1. Wat is de diagnostische accuratesse van MRI, de MRI-pathway (met zo mogelijk MRI-gerichte biopten) en het huidige zorgpad van systematische TRUS-geleide biopten?
2. Hoe verhoudt zich de detectie van zowel agressieve als niet-agressieve kankers tussen de MRI-pathway en de huidige standaard van TRUS-geleide biopten?
3. Wat is de additionele diagnostische waarde van zowel de MRI-pathway op het huidige zorgpad, als de systematische biopten op de MRI-pathway?

Aanbeveling

Algemene aanbevelingen ten aanzien van prostaat MRI diagnostiek

Gebruik prostaat MRI niet als een eerste middel voor screening.

Committeer aan de meest recente PI-RADS richtlijnen voor prostaat MRI acquisitie en interpretatie, en evalueer MRI resultaten in multidisciplinair verband met pathologie correlatie.

Aanbevelingen in biopsie-naïeve mannen

Verricht een MRI alvorens een prostaat biopsie te verrichten.

Combineer gerichte met systematische biopten wanneer de MRI positief is (PI-RADS \geq 3).

Overweeg systematische biopten achterwege te laten, in gezamenlijke besluitvorming met patiënt, wanneer prostaat MRI negatief is (PI-RADS \leq 2), en het risico op agressief prostaat kanker laag is.

Aanbevelingen in mannen met een eerder negatieve systematische prostaat biopsie

Verricht een MRI alvorens een prostaat biopsie te verrichten.

Verricht gerichte biopten wanneer prostaat MRI positief is (PI-RADS \geq 3).

Verricht systematische biopsie, in gezamenlijke besluitvorming met patiënt, wanneer prostaat MRI negatief is (PI-RADS \leq 2), en het risico op agressief prostaat kanker hoog is.

Overwegingen

Multiparametrische MRI en MRI-gerichte biopsie verbetert de detectie van ISUP-graad \geq 2 prostaat kanker (Drost, 2019). Deze verbetering is meest prominent bij patiënten die in aanmerking komen voor herhaal biopten, met slechts een marginale toegevoegde waarde van systematische biopsie. De verbetering met

behulp van MRI-gerichte biopsie is minder uitgesproken in biopsie-naïeve mannen, bij wie systematische biopsie een hogere toegevoegde waarde geeft, mits het de detectie van ISUP graad ≥ 2 kankers betreft. Het is evident dat de MRI-gerichte biopsie een substantieel minder aantal ISUP graad 1 kankers detecteert dan de systematische biopsie.

MRI-gerichte biopsie kan in twee verschillende diagnostische paden worden gebruikt: 1) de 'gecombineerde pathway', waarbij patiënten met een positieve MRI een gecombineerde systematische en MRI-gerichte biopsie ondergaan en patiënten met een negatieve MRI alleen systematische biopsie ondergaan; 2) de 'MRI-pathway', waarbij patiënten met een positieve MRI alleen een MRI-gerichte biopsie ondergaan en patiënten met een negatieve MRI helemaal geen biopsie ondergaan. In deze pathway wordt de MRI als 'triage-test' geduid.

De MRI als triage-test is aantrekkelijk, omdat deze het aantal biopsie procedures zou kunnen verminderen, de detectie van laaggradige (niet-agressieve, indolente) prostaatkanker zou kunnen verminderen, terwijl de detectie van agressief prostaatkanker kan worden behouden (of zelfs verbeterd) in vergelijking met systematische biopsie. De interpretatie van de MRI kenmerkt zich echter door een bescheiden reproduceerbaarheid tussen de radiologen (Rosenkrantz, 2016). Bovendien is MRI-gerichte biopsie niet gestandaardiseerd en is de reproduceerbaarheid tussen de biopteurs niet onderzocht. Dit geldt echter ook voor de systematische biopsie procedure.

De 'MRI-pathway' alleen is slechts geëvalueerd bij patiënten bij wie het risico op agressief prostaatkanker hoog genoeg was om biopsie te ondergaan. Pre-biopsie MRI mag niet worden gebruikt bij patiënten die geen indicatie hebben voor een prostaat biopsie; de indicatie is gebaseerd op familiegeschiedenis en klinische en biochemische parameters. Vanwege de lage specificiteit zou het gebruik van MRI bij patiënten met een zeer laag risico op prostaatkanker leiden tot een toename van vals-positieve bevindingen en daaropvolgende onnodige MRI-gerichte biopsie.

Het diagnostische resultaat en het aantal biopsie procedures dat mogelijk wordt vermeden door de MRI als triage-test in te zetten, hangt af van de PI-RADS drempel die wordt gebruikt om een MRI als positief (afwijkend) te definiëren. De radiologische PI-RADS v2 classificatie voor het inschatten van hooggradig prostaatkanker wordt gecategoriseerd op een 5-punts schaal (Weinreb, 2016). In gepoolde data van de gemixte populatie, zou een PI-RADS-drempel van ≥ 3 resulteren in 30% (95% BI: 23 tot 38%) niet-afwijkende (negatieve) MRIs en derhalve ook 30% minder biopsie procedures, terwijl dan 11% (95% CI: 6 tot 18%) van alle ISUP graad ≥ 2 kankers zou worden gemist (sensitiviteit 0.89 (95% BI: 0.82 tot 0.94) (Drost, 2019). Verhoging van de PI-RADS drempel tot ≥ 4 zou resulteren in 59% (95%BI: 43 tot 78%) minder biopsie procedures, terwijl dan 28% (95% BI: 14 tot 48) van alle ISUP graad ≥ 2 kankers zouden worden gemist (Drost, 2019). Van belang hierbij zijn de percentages negatieve (niet-afwijkende) MRI (PI-RADS score ≤ 2) die kunnen variëren, zoals bijvoorbeeld de percentages in MRI-FIRST, PRECISION en 4M met respectievelijk 21,1%, 28,9% en 49% (Rouvière, 2018; Kasivisvanathan, 2018; van der Leest, 2018). Een toenemende ervaring kan het percentage negatieve MRIs substantieel verhogen (49%) (van der Leest, 2018).

Als een agressieve prostaatkanker door de MRI-pathway wordt gemist, kan dit het gevolg zijn van slechte beeldkwaliteit, een verkeerde interpretatie door de radioloog, een "niet" zichtbare kanker op MRI, of het gevolg van een gerichte biopsie-fout (het doel werd gemist of onvoldoende gebiopteerd). De PRECISION-

studie vond een duidelijk verschil in ISUP graad ≥ 2 prostaatkanker tussen MRI-gerichte en systematische biopsieën (detectieverhouding: 1.46 (95%BI: 1.12 tot 1.90) die de MRI-FIRST-studie of de 4M-studie niet konden reproduceren (detectie ratio: 1.08 (95%BI: 0.83 tot 1.40) en 1.09 (95%BI: 0.90 tot 1.32)) (Rouvière, 2018). Interessant is dat PRECISION vier gerichte biopten per laesie toeliet, terwijl MRI-FIRST er maar drie toestond. In een retrospectieve studie van 211 patiënten met een unilaterale MRI-laesie detecteerde alleen MRI-gerichte biopsie 73,5% van alle ISUP-klasse ≥ 2 prostaatkankers; 96% werd gedetecteerd door middel van de combinatie van MRI-gerichte en systematische biopten van de kwab met de MRI-laesie, en slechts 82% wanneer de combinatie de contralaterale kwab biopteerde (Bryk, 2017). Het verschil kan wijzen op richtfouten die leiden tot onvoldoende sampling van de tumor. Het verhogen van het aantal genomen biopten per afwijking kan deze onnauwkeurigheid mogelijk gedeeltelijk compenseren (Bryk, 2017). Er is dus een grote behoefte om deze procedures te verbeteren, of ten minste om het minimale aantal gerichte biopten te definiëren die van elke laesie moet worden genomen, als een functie van zijn grootte en locatie, en als een functie van het prostaatvolume, zoals voorgesteld door Lu (2019). Zonder een strikte standaardisatie van MRI-interpretatie en van de MRI-gerichte biopsie techniek, kan de 'MRI-pathway leiden tot suboptimale zorg buiten de expertise centra. Ook dit geldt voor de systematische biopsie procedure. Van belang hierbij is dat de resultaten van MRI als ook de MRI-gerichte biopsie in multidisciplinair verband worden besproken. Tevens dienen hierbij de meest recente PI- RADS richtlijnen te worden gevolgd.

De negatief voorspellende waarde van een diagnostische test neemt af wanneer de prevalentie van de ziekte toeneemt, of wel wanneer het vooraf-risico van de patiënt op de ziekte toeneemt. Daarom is de hoge negatief voorspellende waarde (NPV) voor MRI gerapporteerd in de literatuur mogelijk niet van toepassing op patiënten met een hoog vooraf risico op prostaatkanker (Moldovan, 2017). PSA-densiteit (Distler, 2017; Hansen, 2017; Panebianco, 2018) of risico tabellen (Schoots, 2019) kunnen patiënten selecteren met een hoog risico op klinisch significante prostaatkanker bij wie een MRI negatief voorspellende waarde laag is, en die mogelijk nog steeds kunnen profiteren van een systematische biopsie, juist als de MRI negatief is. Verschillende groepen hebben nomogrammen gepubliceerd die MRI bevindingen combineren met eenvoudige klinische gegevens die een goede voorspelling van de resultaten van een daaropvolgende biopsie kunnen geven, en zelfs beter kunnen presteren dan voorspellers zoals de ERSPC-gebaseerde prostaatwijzer (Alberts, 2018; Lee, 2017; Mehralivand, 2018; Radtke 2017). In de toekomst kunnen dergelijke nomogrammen helpen bij het selecteren van de juiste patiënten bij wie systematische en/of MRI-gerichte biopten noodzakelijk zijn. Deze moeten eerst nog op grote schaal worden gevalideerd (Schoots, 2019).

Bij elke aanbeveling aangaande prostaat MRI wordt uitgegaan dat dit een kundig verricht onderzoek betreft, volgens de meest recente PI-RADS richtlijnen, vergelijkbaar met die van andere diagnostische testen. In het kader van kwaliteitsborging wordt interne kwaliteitscontrole aangemoedigd, zoals het vastleggen en bespreken van uitkomsten in multidisciplinaire besprekingen, alsook data-analyses van diagnostische bevindingen met robuuste uitkomstmaten. Tevens is het zeer wel aan te moedigen de adviezen hieromtrent te volgen van nationale of internationale instanties (bijv. Nederlandse Vereniging van Radiologie (NVVR), Nederlandse Vereniging van Urologie (NVU), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), of PI-RADS Steering Committee). Van belang hierbij is dat criteria worden opgesteld die de gehele keten van prostaatkanker diagnostiek waarborgen, inclusief MRI, MRI-gerichte biopten, alsook de histopathologische analyse van de biopten.

Onderbouwing

Achtergrond

Prostaat MRI, met of zonder MRI gerichte biopsie, is mogelijk een aanvullende dan wel een alternatieve test voor systematische (transrectale echografie (TRUS) - geleide) biopsie voor de detectie van prostaatcarcinoom (PCa) bij mannen met een klinische verdenking op PCa. Het huidige diagnostische traject bestaat uit een combinatie van counseling, rectaal toucher, PSA-bepaling, risico inschatting, en systematische TRUS geleide biopten. Vanwege de lage specificiteit leidt het diagnostisch traject voorafgaand aan biopten tot een hoog aantal fout- positieve uitslagen en onnodige systematische biopten. Eveneens is TRUS onvoldoende geschikt om te differentiëren tussen niet-agressieve (indolente) en agressieve tumoren. Het huidige diagnostische traject leidt ertoe dat patiënten zonder PCa onnodig worden gebiopteerd. Tevens leidt deze diagnostiek tot het vinden van indolente tumoren. Een deel hiervan kan worden beschouwd als overdiagnose (fout-positief), en kan vervolgens onnodig worden (over)behandeld. Een deel van deze niet-agressieve tumoren kan ook worden onderschat (fout-negatief), en kan zo onder-behandeld worden. Diagnostische testen met een hogere sensitiviteit en specificiteit die onnodig biopten verminderen en waarmee men agressieve van niet-agressieve tumoren kan worden onderscheiden is wenselijk. Prostaat MRI is een techniek die in deze behoefte zou kunnen voorzien. In deze module wordt de plaats van prostaat MRI bepaald voor het detecteren van PCa bij patiënten met een klinische verdenking op agressief PCa.

Conclusies

ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

Laag GRADE	<p>Per 1000 mannen met een verdenking van prostaatcarcinoom, bij een prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom suggereert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de MRI-pathway 84 fout negatieve uitslagen en • de systematische biopsie 111 fout negatieve uitslagen. <p><i>Bronnen: (Drost, 2019)</i></p>
-------------------	--

Laag GRADE	<p>Per 1000 mannen met een verdenking van prostaatcarcinoom, bij een prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom suggereert:</p> <p>de MRI-pathway 672 terecht negatieve uitslagen en de systematische biopsie 700 terecht negatieve uitslagen.</p> <p><i>Bronnen (Drost, 2019)</i></p>
-------------------	--

Laag GRADE	<p>Per 1000 mannen met een verdenking van prostaatacarcinoom, bij een prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom suggereert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de MRI-pathway 28 fout positieve uitslagen en • de systematische biopsie 0 fout positieve uitslagen geeft. <p><i>Bronnen: (Drost, 2019)</i></p>
Laag GRADE	<p>Per 1000 mannen met een verdenking van prostaatacarcinoom, bij een prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom suggereert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de MRI-pathway 216 terecht positieve uitslagen en • de systematische biopsie 189 terecht positieve uitslagen geeft. <p><i>Bronnen: (Drost, 2019)</i></p>
Laag GRADE	<p>De sensitiviteit van de MRI-pathway is hoger dan de sensitiviteit van systematische biopsie in de detectie van ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Drost, 2019)</i></p>
Laag GRADE	<p>De directe vergelijking tussen de MRI-pathway en systematische biopsie suggereert dat de MRI-pathway 12% meer ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom detecteert dan systematische biopsie.</p> <p><i>Bronnen: (Drost, 2019)</i></p>

Samenvatting literatuur

De literatuursamenvatting is gebaseerd op een Cochrane systematische review van Drost (2019) waarin de diagnostische testeigenschappen van de MRI-pathway (MRI met of zonder MRI-geleide biopsie) wordt vergeleken met de systematische biopsie voor de detectie van ISUP graad ≥ 2 , graad ≥ 3 , en graad 1 prostaatacarcinoom. Studies in Drost (2019) includeerden patiënten die de diagnostische accuratesse onderzochten van systematische biopsie, de MRI en de MRI-pathway; deze patiënten konden een MRI-positieve (bij wie vervolgens een MRI-geleide biopsie werd uitgevoerd) en MRI-negatieve bevinding hebben (bij wie geen MRI geleide biopsie werd uitgevoerd). Een MRI-geleide biopsie werd bevestigd met histopathologie. Een negatieve MRI-pathway werd gedefinieerd als een negatieve MRI of een negatieve MRI geleide biopsie. Template geleide biopsie werd geselecteerd als de referentiestandaard. Twee verschillende technieken werden gebruikt: de transperineale template geleide mapping biopsie (TTMB) en de template saturatie biopsie (TSB). TTMB werd gedefinieerd als "transperineaal TRUS geleide biopsieën van de prostaat met de patiënt in lithotomie positie (met behulp van een 5 mm brachytherapie-rooster en minstens één biopsie in elk venster). TSB wordt gedefinieerd als ≥ 20 transperineale of transrectale TRUS-geleide biopsieën

van de prostaat uitgevoerd met de intentie om de “volledige” prostaat te onderzoeken volgens een vooraf gedefinieerd patroon. Om de diagnostische accuratesse te bepalen van de MRI-pathway zijn gepoolde schattingen gemaakt van de sensitiviteit en specificiteit met behulp van een bivariaat model. De heterogeniteit is bepaald aan de hand van visuele beoordeling van de forest plots. Likelihood ratio's werden berekend om te onderzoeken of de sensitiviteit en specificiteit van de MRI-pathway verschilden met de indextest. In de studie van Drost (2019) werden acht studies (n= 2257 mannen) geïncludeerd die de diagnostische accuratesse van de MRI-pathway onderzochten (Dal Moro, 2019; Distler, 2017; Hansen, 2016; Hansen, 2017; Kesch, 2017; Lawrence, 2014; Mortezaei, 2018; Pepe, 2013). De volgende voor de werkgroep relevante uitkomsten werden meegenomen voor diagnosestelling ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom: sensitiviteit, specificiteit, terecht positieven, fout negatieven, terecht negatieven en fout positieven.

Resultaten

Diagnostische accuratesse

Target conditie: ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

Sensitiviteit ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

De gepoolde sensitiviteit van de MRI voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 91% (95% BI: 83 tot 95%).

De gepoolde sensitiviteit van de MRI-pathway voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 72% (95% BI: 60 tot 82%).

De gepoolde sensitiviteit van systematische biopsie voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 63% (95% BI: 19 tot 93%).

Specificiteit ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

De gepoolde specificiteit van de MRI voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 37% (95% BI: 29-46%).

De gepoolde specificiteit van de MRI-pathway voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 96% (95% BI: 94-98%).

De gepoolde specificiteit van systematische biopsie voor de diagnosestelling van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom was 100% (95% BI: 91-100%).

2x2 tabellen ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom op een populatie van 1000 mannen

In de ***2x2 tabellen*** voor ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom van de diagnostische accuratesse van MRI, MRI-pathway en systematische biopsie (Figuur 1.1) worden de aantallen terecht positieven, terecht negatieven, fout positieven, en fout negatieven weergegeven op een populatie van 1000 mannen. Bij een veronderstelling van een vaste prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom in de geteste populatie, zijn ook de positief en negatief voorspellende waarden per diagnostische test gegeven. Aanvullend zijn summary receiver operating curve (ROC) plots gegeven in een figuur ter visualisatie van de 95% betrouwbaarheidsinterval (streepjeslijn) en de heterogeniteit (stippellijn).

Samenvatting ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom.

Als we de MRI met de MRI-pathway vergelijken, zien we een aanzienlijke afname in sensitiviteit (van 0,91 tot 0,72) en een toename in specificiteit (van 0,37 tot 0,96), die beide statistisch significant waren ($P < 0,01$). Als we de MRI-pathway vergelijken met de systematische biopsie, zien we een verdere afname in sensitiviteit (van 0,72 tot 0,63; $P = 0,06$) en was de specificiteit vergelijkbaar. Hieruit kan geconcludeerd worden dat MRI een hoge sensitiviteit heeft, maar dat door de beperkte accuratesse van de gerichte biopsie methode er een relevant aantal agressieve kankers worden gemist. Dit aantal gemiste agressieve kankers wordt groter als de systematische biopsie wordt gehanteerd. Deze getallen zijn gebaseerd op een populatie van zowel biopsie-naïeve mannen en mannen waarbij middels een eerdere systematische biopsie geen prostaatkanker was gevonden. Een verdere onderverdeling naar biopsie-naïeve mannen was niet mogelijk.

Target conditie: ISUP graad = 1 prostaatcarcinoom *Sensitiviteit* ISUP graad 1 prostaatcarcinoom

De gepoolde sensitiviteit van de MRI-pathway voor de diagnosestelling van ISUP graad 1 prostaatcarcinoom was 34% (95% BI: 19 tot 53%).

De gepoolde sensitiviteit van systematische biopsie voor de diagnosestelling van ISUP graad 1 prostaatcarcinoom was 55% (95% BI: 25 tot 83%).

Specificiteit ISUP graad 1 prostaatcarcinoom

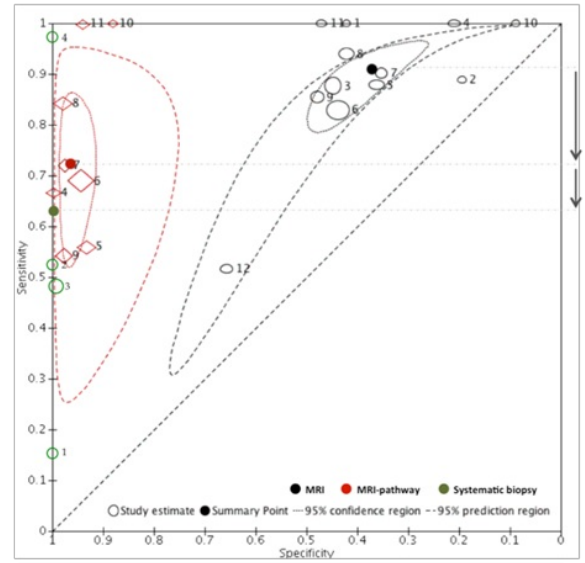
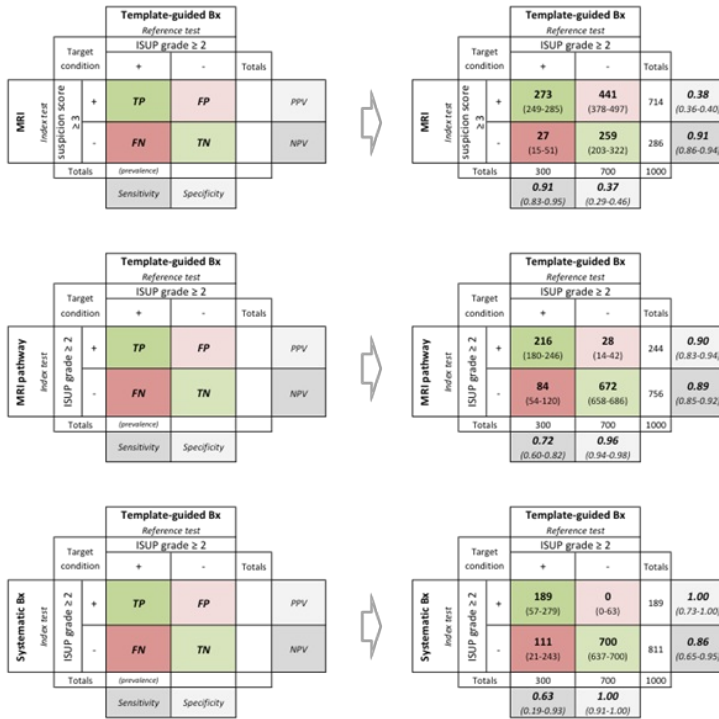
De gepoolde specificiteit van de MRI-pathway voor de diagnosestelling van ISUP graad 1 prostaatcarcinoom was 100% (95% BI: 90 tot 100%).

De gepoolde specificiteit van systematische biopsie voor de diagnosestelling van ISUP graad 1 prostaatcarcinoom was 99% (95% BI: 81 tot 100%).

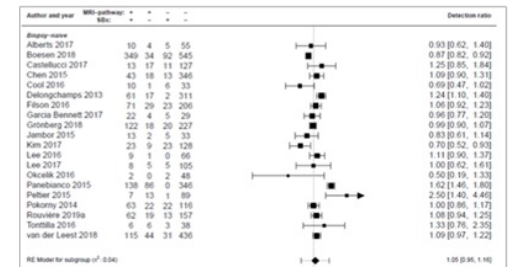
Samenvatting ISUP graad 1 prostaatcarcinoom.

Als we de MRI-pathway met de huidige praktijk van systematische biopsie vergelijken, zien we een toename in sensitiviteit (van 34% naar 55%; $P = 0,52$) met een vergelijkbare hoge specificiteit. Hieruit zou men kunnen afleiden dat met behulp van alleen MRI-pathway minder niet-agressieve kankers worden gedetecteerd dan met alleen systematische biopsie.

Diagnostic test accuracy analysis



Agreement analysis



Figuur 1

a) diagnostische accuratesse analyse: 2x2 tabellen voor ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom van de index testen MRI, MRI-pathway en systematische biopsie, met template-geleide biopsie als referentie standaard. Aantallen terecht positieven, terecht negatieven, fout positieven, en fout negatieven worden weergegeven op een populatie van 1000 mannen. Tevens zijn de sensitiviteit en specificiteit gegeven. Bij een veronderstelling van een vaste prevalentie van 30% ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom in de geteste populatie, zijn ook de positief en negatief voorspellende waarden per diagnostische test gegeven. Aanvullend zijn summary receiver operating curve (ROC) plots gegeven in een figuur ter visualisatie van de 95% betrouwbaarheidsinterval (streepjeslijn) en de heterogeniteit (stippellijn).

b) agreement analyse: 2x2 tabellen voor ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom van de index testen MRI-pathway en systematische biopsie. Aantallen concordante en discordante bevindingen tussen beide index testen worden weergegeven op een populatie van 1000 biopsie-naïeve mannen. Aanvullend is een Forest plot analyse weergegeven van de kanker detectie ratio's tussen de MRI-pathway en de systematische biopsie met als summary estimate 1.05 (95% BI: 0.95 tot 1.16).

Table 1. Diagnostic accuracy and predictive metrics of the index tests verified by template-guided biopsies as the reference standard for different target conditions

Target condition	Index test ^a	N participants (studies)	Proportion negative MRI (95% CI)	Accuracy metrics			Prevalence ^b (95% CI)	Assumptive prevalence ^c	Predictiv metrics	
				Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	P value			NPV ^d (95% CI)	PPV (95% CI)
ISUP G ≥ 2 prostate cancer	MRI	3091 (12)	0.29 (0.22 to 0.37)	0.91 (0.83 to 0.95)	0.37 (0.29 to 0.46)	P < 0.01 ^f	0.29 (0.22 to 0.38)		0.91 (0.86 to 0.94)	0.3 (0.3 to 0.4)
	MRI-pathway	2257 (8)	0.29 (0.24 to 0.35)	0.72 (0.60 to 0.82)	0.96 (0.94 to 0.98)	P = 0.06 ^g	0.26 (0.18 to 0.36)	0.30	0.89 (0.85 to 0.92)	0.9 (0.8 to 0.9)
	SBx	3421 (4)	NA	0.63 (0.19 to 0.93)	1.00 (0.91 to 1.00)		0.34 (0.21 to 0.51)		0.86 (0.65 to 0.95)	1.0 (0.7 to 1.0)
ISUP G = 1 prostate cancer	MRI	1764 (10)	0.28 (0.20 to 0.38)	0.70 (0.59 to 0.80)	0.27 (0.19 to 0.37)	P < 0.01 ^f	0.20 (0.17 to 0.23)		0.79 (0.74 to 0.82)	0.2 (0.1 to 0.2)
	MRI-pathway	681 (5)	0.24 (0.16 to 0.36)	0.34 (0.19 to 0.53)	1.00 (0.90 to 1.00)	P = 0.52 ^g	0.21 (0.18 to 0.24)	0.20	0.86 (0.82 to 0.89)	0.9 (0.3 to 1.0)
	SBx	3421 (4)	NA	0.55 (0.25 to 0.83)	0.99 (0.81 to 1.00)		0.20 (0.16 to 0.25)		0.90 (0.81 to 0.95)	0.9 (0.3 to 1.0)

CI: confidence interval; G: International Society of Urological Pathology grade; ID: inadequate data; MRI: magnetic resonance imaging; MRI-pathway: magnetic resonance imaging with or without magnetic resonance imaging- targeted biopsy; MRI-TBx: magnetic resonance imaging-targeted biopsy; N: number; NA: not applicable; SBx: systematic biopsy; ID, inadequate data

a) Data did not allow differentiation between the mix of included participants (biopsy-naive and prior-negative biopsy men).

b) Prevalence is pooled estimate of all detected cancer by template-guided biopsy.

c) Assumptive prevalence is an extrapolation from pooled estimates of all detected cancer by template-guided biopsy per target condition. This assumptive prevalence is necessary for adequate comparison of PPVs en NPVs between index tests.

d) Based on the Bayes' theorem using the point estimates and 95% confidence intervals of the pooled positive and negative likelihood ratio and the point estimate of the prevalence.

- e) MRI-positieve mannen only, in plaats van MRI-positieve + MRI-negatieve mannen, implicerende een hoger risico profiel en toegenomen prevalentie van klinisch significant prostaatkanker.
- f) Compareren sensitiviteit tussen MRI en de MRI-pathway.
- g) Compareren sensitiviteit tussen de MRI-pathway en SBx.

Adapted from Drost et al, Cochrane Systematic Reviews Database 2019.

Interventie vergelijking

Target conditie: ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom

Detectieratio ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom

De gepoolde detectieratio voor ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom was 1.12 (95% BI: 1,02 tot 1,23; $p < 0,01$). Dit indiceert dat de MRI-pathway 12% meer ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom detecteert dan systematische biopsie. Deze getallen zijn gebaseerd op een 'gemixte' populatie van biopsie-naïeve mannen en mannen waarbij middels eerdere systematische biopsie geen prostaatkanker was gevonden.

Een verdere onderverdeling toonde een gepoolde detectieratio van 1.05 (95% BI: 0.95 tot 1.16); $p = 0.35$) bij biopsie-naïeve mannen en 1.44 (95% BI: 1.19 tot 1.75; $p < 0.01$) bij mannen met eerdere negatieve systematische biopten. Dit betekent dat de MRI-pathway meer agressieve kankers detecteert bij mannen na eerdere negatieve systematische biopten, dan bij biopsie-naïeve mannen. Van belang is te benadrukken dat beide testen statistisch gezien niet onder doen voor elkaar, ondanks een 5% meer gedetecteerde agressieve kankers door de MRI-pathway.

Bij mannen met een afwijkende (positieve) MRI was de gepoolde detectieratio's 1.12 (95%BI: 1.01 tot 1.23; $p = 0.35$) voor biopsie-naïeve mannen en 1.49 (95% BI: 1.22 tot 1.82; $p < 0,01$) voor mannen met eerdere negatieve systematische biopten. Dit betekent dat de MRI-pathway meer agressieve kankers detecteert bij mannen met een afwijkende (positieve) MRI, bij zowel een biopsie-naïeve mannen als bij mannen met eerdere negatieve biopten.

Samenvattend, bij in opzet maximale detectie van ISUP graad ≥ 2 prostaatacarcinoom dient een MRI te worden vervaardigd voorafgaand aan een biopsie, bij zowel biopsie-naïeve mannen als bij mannen met eerdere negatieve biopten.

Target conditie: ISUP graad 1 prostaatacarcinoom

Detectieratio ISUP graad 1 prostaatacarcinoom

De gepoolde detectieratio voor ISUP graad 1 prostaatacarcinoom was 0.63 (95% BI: 0.54 tot 0.74; $p < 0.01$) bij biopsie-naïeve mannen en 0.62 (95% BI: 0,44 tot 0,88; $p < 0.01$) bij mannen met eerdere negatieve systematische biopten. Bij mannen met een afwijkende (positieve) MRI was de gepoolde detectieratio 0.85 (95% BI: 0.74 tot 0.98; $p = 0.03$) bij biopsie-naïeve mannen en 1.03 (95% BI: 0.89 tot 1.18; $p = 0.71$) bij mannen met eerdere negatieve systematische herhaal biopten.

Dit betekent dat de MRI-pathway minder agressieve kankers detecteert bij zowel biopsie-naïeve mannen als bij mannen met eerdere negatieve systematische biopten, en dat dit verschil afneemt bij mannen met een afwijkende (positieve) MRI.

Interventie vergelijking - toegevoegde waarde

Target conditie: ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

Toegevoegde waarde ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom

Van het totaal (28% (95% BI: 24 tot 33%)) aan gedetecteerde ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom in biopsie-naïeve mannen was 17% (95% BI: 13 tot 22%) door beide testen gedetecteerd. In aanvulling hierop werd 6% (95% BI: 5 tot 8%) ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom alleen door de MRI-pathway gedetecteerd, en 4% (95% BI: 3 tot 7%) alleen door systematische biopsie.

Van het totaal (23% (95% BI: 20 tot 26%)) aan gedetecteerde ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom in mannen met een *eerdere negatieve systematische biopsie* werd 11% (95% BI: 9 tot 14%) door beide testen gedetecteerd. In aanvulling hierop werd 10% (95% BI: 8 tot 12%) ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom alleen door MRI-pathway gedetecteerd, en 2% (95% BI: 1 tot 4%) alleen door systematische biopsie.

Samenvattend, als bij in opzet maximale detectie van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom wordt nagestreefd, ongeacht aantal biopten en detectie van indolente kankers, dient in zowel biopsie-naïeve mannen als in mannen met een *eerdere negatieve systematische biopsie* de MRI-pathway te worden toegepast en dient de systematische biopsie aanvullend te worden toegepast.

Target conditie: ISUP graad 1 prostaatcarcinoom

Toegevoegde waarde ISUP graad 1 prostaatcarcinoom

Van het totaal (21% (95% BI: 18 tot 25%)) aan gedetecteerde ISUP graad 1 prostaatcarcinoom in biopsie-naïeve mannen was 9% (95% BI: 6 tot 12%) door beide testen gedetecteerd. In aanvulling hierop werd 2% (95% BI: 1 tot 4%) ISUP graad 1 prostaatcarcinoom alleen door MRI-pathway gedetecteerd, en 10% (95% BI: 8 tot 12%) alleen door systematische biopsie.

Van het totaal (18% (95% BI: 13 tot 25%)) aan gedetecteerde ISUP graad 1 prostaatcarcinoom in mannen met een *eerdere negatieve systematische biopsie* was 6% (95% BI: 3 tot 10%) door beide testen gedetecteerd. In aanvulling hierop werd 4% (95% BI: 3 tot 6%) ISUP graad 1 prostaatcarcinoom alleen door MRI-pathway gedetecteerd, en 8% (95% BI: 4 tot 15%) alleen door systematische biopsie.

Samenvattend, als bij in opzet maximale detectie van ISUP graad ≥ 2 prostaatcarcinoom maar tevens ook minimale detectie van ISUP graad 1 prostaatcarcinoom wordt nagestreefd, dient in zowel biopsie-naïeve mannen als in mannen met een *eerdere negatieve biopsie* de MRI-pathway te worden toegepast, en dient te worden overwogen de aanvullende systematische biopsie achterwege te laten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de diagnostische accuratesse is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet t.a.v. patiëntselectie en keuze referentiestandaard (risk of bias) en grote heterogeniteit in resultaten tussen de studies (imprecisie). Voor GRADE is dit vrijwel standaard bij elke vorm van diagnostische test accuratesse analyses, waarbij randomisatie-studies tussen 2 index testen in directe vergelijking met een referentie standaard niet worden uitgevoerd. Ondanks dat de systematische review en meta-analyse van Drost (2019) de hoogste level of evidence bevat (OCEBM Levels of Evidence Working Group), toont GRADE slechts "laag" als gradering.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: triage-

Deel 1. Diagnostische accuratesse:

Patiënten: Patiënten met een primaire of blijvende verdenking op prostaatcarcinoom Index test 1: MRI

Index test 2: MRI-pathway

Index test 3: Systematische TRUS-geleide biopten Referentie test: Template-gerichte biopten

Target condition: agressief prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad ≥ 2 (=GS $\geq 3+4$ en hoger)), niet agressief prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad = 1 (=GS = 3+3), Uitkomst maten: diagnostische performance maten (sensitiviteit en specificiteit), aantal mannen die geen biopsie hoeft te ondergaan

Deel 2. Interventie vergelijking

Patiënten: Patiënten met een primaire of blijvende verdenking op prostaatcarcinoom

Interventie: MRI-pathway

Comparison: Systematische TRUS-geleide biopten

Target condition: agressief prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad ≥ 2 (=GS $\geq 3+4$ en hoger)), niet agressief prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad = 1 (=GS = 3+3), Uitkomst maten: detectie ratio (DR).

Deel 3. Interventie vergelijking - additionele waarde

Patiënten: Patiënten met een primaire of blijvende verdenking op prostaatcarcinoom Interventie: MRI-pathway

Comparison: Systematische TRUS-geleide biopten

Target condition: agressief prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad ≥ 2 (=GS $\geq 3+4$ en hoger)), niet agressief (indolente) prostaatkanker (gedefinieerd als, ISUP graad = 1 (=GS = 3+3),

Uitkomst maten: 1) Discordantie - positief voor MRI-pathway en negatief voor systematische biopten; 2) Discordantie - negatief voor MRI-pathway en positief voor systematische biopten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Central, Web of Science, Scopus, Pubmed, Google.com, Google Scholar, Cinahl, WorldCat, ProQuest, OpenGrey, ClinicalTrials, WHO register en de Cochrane Library (via Wiley) is op 31-07-2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de effectiviteit en diagnostische accuratesse van MRI in diagnostiek van patiënten met een primaire verdenking op prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 650 treffers op. Op advies van de werkgroep is de Cochrane review van Drost et al (2019) uitgewerkt. Drost et al (2019) dekken de literatuur tot en met 31 juli 2018 en deze is als basis gebruikt voor de literatuursamenvatting. Er is één SR opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-01-2020

Laatst geautoriseerd : 30-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF, et al. Prediction of High- grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *European urology*. 2018.
- 2 - Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Lepor H. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology*. 2017;102:178-82.
- 3 - Drost FJH, Osses DF, Roobol MJ, Steyerberg EW, Bangma CH, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.
- 4 - Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *The Journal of urology*. 2017;198:575-82.
- 5 - Hansen NL, Barrett T, Koo B, Doble A, Gnanapragasam V, Warren A, et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU international*. 2017;119:724-30.
- 6 - Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1767-77.
- 7 - Lee SM, Liyanage SH, Wulaningsih W, Wolfe K, Carr T, Younis C, et al. Toward an MRI-based nomogram for the prediction of transperineal prostate biopsy outcome: A physician and patient decision tool. *Urologic oncology*. 2017;35:664.e11-.e18.
- 8 - Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, Sprenkle PC. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):14-17.
- 9 - Mehralivand S, Shih JH, Rais-Bahrami S, Oto A, Bednarova S, Nix JW, et al. A Magnetic Resonance Imaging-Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *JAMA oncology*. 2018;4:678-85.
- 10 - Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta- analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *European urology*. 2017;72:250-66.
- 11 - Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *European urology*. 2018;74:48-54.
- 12 - Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, Distler F, Roth W, Wiczorek K, Stock C, Duensing S, Roethke MC, Teber D, Schlemmer HP, Hohenfellner M, Bonekamp D, Hadaschik BA. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient- tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):888-896.
- 13 - Rouvière O ea. Added value of prostate systematic and targeted biopsy based on multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective multicentre paired diagnostic study. . *Lancet Oncol* 2018.
- 14 - Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, Westphalen AC, Babb JS, Margolis DJ. Interobserver Reproducibility of the PI-RADS Version 2 Lexicon: A Multicenter Study of Six Experienced Prostate Radiologists. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):793-804
- 15 - Schoots IG, Roobol MJ. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *World J Urol*. 2019 Mar 13.PMID: 30868240. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
- 16 - <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (visited: 20th june 2019).
- 17 - van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to- head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance- guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology*. 2018.

Prostaatacarcinoom - Stagerings prostaat MRI

Uitgangsvraag

Plaats [mp]MRI bij lokale stagering bewezen prostaatacarcinoom?

Is [mp]MRI geïndiceerd bij de lokale stagering van bewezen prostaatacarcinoom?

Extraprostatistische extensie (pT2 versus pT3a)

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd om voorafgaand aan chirurgische en radiotherapeutische behandeling als dit klinische consequenties heeft, een stagerings MRI uit te voeren, met inachtneming van de ESUR consensus based richtlijnen voor techniek en beoordeling (2012).

Overwegingen

Samenvatting PICO:

Er zijn aanwijzingen dat (mp)MRI een lage sensitiviteit (55%) en een hoge specificiteit (96%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.

Niveau 3: A2 Cornud 2012(3)

Er zijn aanwijzingen dat (mp)MRI een matige sensitiviteit (83%) en een hoge specificiteit (99%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjesinvasie.

Niveau 3: A2 Cornud 2012(3)

Er zijn aanwijzingen dat (mp)MRI gecombineerd met MRS een lage sensitiviteit (50%) en een hoge specificiteit (97%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom.

Niveau 3: B McClure 2012(17)

Hieruit volgt dat (mp)MRI bij mannen met bewezen prostaatacarcinoom een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor lokale stagering (bewijsniveau 3)

Overige overwegingen:

De overwegingen die bij deze uitgangsvraag van belang zijn, worden ook in de richtlijn in 2007 genoemd en de studies die na die tijd zijn verschenen veranderen niet veel aan de conclusies in de huidige richtlijn.

- Endorectale spoel: Heijmink et al vergeleken de stagering met en zonder endorectale spoel bij een veldsterkte van 3 tesla en concludeerden dat alleen met endorectale spoel kan worden gestageerd [Heijmink 2007]. Staat in richtlijn 2007.
- Veldsterkte: door het gebruik van een 3 tesla in plaats van een 1.5 tesla wordt de sensitiviteit van endorectale MRI hoger bij een gelijkblijvende sensitiviteit (richtlijn 2007: Heijmink 2007).

- Kosten-effectiviteit: vanaf een a-priori kans op lokale doorgroei van 39% is stagering met behulp van MRI bij een veldsterkte van 1.5 tesla kosten-effectief (richtlijn 2007: Jager 2000).
- Chirurgische planning: Verschillende studies tonen het voordeel aan van een pre-operatieve MRI voor het chirurgisch beleid. Margolis et al. [2012] toonden aan dat in 27% van de patiënten gepland voor RALP o.b.v. pre-operatieve MRI de beslissing wel/niet zenuwsparend te opereren veranderde. Hricak et al [2004] beschreven bij het gebruik van pre-operatieve MRI met speciale aandacht voor de neurovasculaire bundel bij 37% van de patiënten de chirurgische planning veranderde (106 van de 270 gevallen). De oppervlakte onder de ROC curve voor chirurgische planning steeg significant van 0.74 zonder MRI naar 0.83 met MRI-uitkomsten.

Derhalve komt de formulering uit op "er wordt geadviseerd indien klinisch relevant".

Onderbouwing

Achtergrond

Voor de vraagstellingen:

- Plaats (mp)MRI bij diagnostiek (detectie) van het prostaatcarcinoom
- Plaats MRI-geleide bipten bij de diagnostiek (detectie) van het prostaatcarcinoom
- Plaats van (mp)MRI bij de lokale stagering van bewezen prostaatcarcinoom
- Plaats van MRI bij het bepalen van de pelvine lymfeklierstatus van bewezen prostaatcarcinoom

is gebruik gemaakt van de PICO (Patiënten populatie, Interventie, Controle/Comparison, en Outcome measurement) methodologie. Hierbij wordt een onafhankelijk extern verrichte literatuurstudie verricht, die geleid heeft tot het niveau van bewijskracht. Op basis van dit niveau zijn aanbevelingen gedaan, die zijn aangescherpt of afgezwakt aan de hand van de "overige overwegingen".

Conclusies

Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (14-81%) en een matige tot hoge specificiteit (64-98%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak. De heterogeniteit is echter uitgesproken.

Niveau 2 B Allen 2004(1), Fütterer 2007(7), Fütterer 2005(6), Kim 2012(15), Nepple 2011(20), Park 2007(21), Roethke 2012(25), Wang 2007(26), Wang 2010(27)

Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (23-90%) en een hoge specificiteit (74-100%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjesinvasie.

Niveau 2 B Fütterer 2007(7), Fütterer 2005(6), Jung 2008(12), Kim 2012(15), Nepple 2011(20), Park 2007(21), Ren 2009(23), Wang 2007(26)

Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (38-81%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatcarcinoom. De specificiteit is alleen matig tot hoog (83-98%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel.

Niveau 2 B Allen 2004(1), Fütterer 2007(7), Fütterer 2005(6), Kim 2012(15), Nepple 2011(20), Park 2007(21)

Er zijn aanwijzingen dat DWI-MRI een lage sensitiviteit (30%) en een matige specificiteit (80%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.

Niveau 3 B Hwii Ko 2011(11)

Het is aannemelijk dat DWI-MRI een lage sensitiviteit [17-74%] en een matige tot hoge specificiteit (76-92%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.

Niveau 2 B Hwii Ko 2011(11), Ren 2009(23)

Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit [50-81%] en een matige tot hoge specificiteit (82-95%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.

Niveau 2 B Fütterer 2005(6), Nakashima 2004(19), Park 2010(22), Renard-Penna 2011(24)

Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit (33-75%) en een hoge specificiteit (92-100%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.

Niveau 2 B Fütterer 2005(6), Nakashima 2004(19), Park 2010(22)

Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit (62-69%) en een matige tot hoge specificiteit (83-97%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom.

Niveau 2 B Fütterer 2005(6), Nakashima 2004(19)

Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI een lage sensitiviteit [55%] en een hoge specificiteit (96%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.

Niveau 3 A2 Cornud 2012(3)

Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI een matige sensitiviteit [83%] en een hoge specificiteit (99%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.

Niveau 3 A2 Cornud 2012(3)

Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI gecombineerd met MRS een lage sensitiviteit (50%) en een hoge specificiteit (97%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom.

Niveau 3 B McClure 2012(17)

Er zijn aanwijzingen dat klassieke MRI gecombineerd met MRS een lage sensitiviteit (42%) en een hoge specificiteit (95%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.

Niveau 3 B Wang 2004

Voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom is de diagnostische accuratesse van MRI hooguit matig.

Niveau 2 B Giusti 2010(8), Kim 2005(14), Katahira 2011(13), Colleselli 2010(2), Goris Gbenou 2012(9), Graser 2007(10), Li 2006(16), Morgan 2007(18), Delongchamps 2011(4)

Samenvatting literatuur

Extraprostatie extensie (pT2 versus pT3a)

T2-gewogen MRI

Een meta-analyse includeerde 87 studies gepubliceerd vóór mei 2000 die rapporteerden op patiënten niveau(5). ROC-analyse toonde voor de diagnose van kapseldoorbraak een sensitiviteit aan van 64% bij een specificiteit van 80%. Bij een specificiteit van 95% daalde de sensitiviteit naar 23%.

Elf primaire studies gepubliceerd sinds 2002 en met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van kapseldoorbraak (Tabel 7). Drie studies waren prospectief (6; 7; 2), 6 studies retrospectief (20; 21; 25; 26; 27; 10) en van 2 studies was de opzet onduidelijk (1; 15). Alle studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, maar niet altijd was duidelijk of deze wel compleet was onderzocht [Nepple]. Globaal gezien was de sensitiviteit van T2-gewogen MRI laag (range 14-81%) en de specificiteit matig tot hoog (range 64-98%). De heterogeniteit was echter belangrijk, vermoedelijk deels door de verschillen in gehanteerde definities van kapseldoorbraak en de verschillende MRI-technieken.

Fütterer et al. vergeleken MRI met een pelviene spoel versus MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla (7). Hoewel de inclusie prospectief was, werden patiënten met een positieve lymfeklierdissectie uitgesloten. De sensitiviteit verschilde niet significant (ervaren radioloog: 50% met pelviene spoel versus 57% met endorectale-pelviene spoel). De specificiteit was significant hoger met de geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (ervaren radioloog: 72% met pelviene spoel versus 96% met endorectale-pelviene spoel, $p=0.009$). Ook de oppervlakte onder de ROC-curve was significant hoger met de geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (ervaren radioloog: 0.57 met pelviene spoel versus 0.74, met endorectale-pelviene spoel $p=0.031$). Geen significante verschillen werden gevonden tussen de ervaren radioloog en 2 groepen van 2 minder ervaren radiologen. Deze resultaten bevestigden een eerdere studie van Fütterer et al., waarbij een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 59% en 96% gerapporteerd werden voor MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla (6). Ook in deze studie werden geen significante verschillen gevonden tussen een ervaren radioloog en 2 minder ervaren radiologen.

Nepple et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla, en vergeleken het gebruik van een strikte en minder strikte definitie van kapseldoorbraak (20). Bij een strikt gedefinieerde kapseldoorbraak bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 14% en 88%. Indien de minder strikte definitie gehanteerd werd, steeg de sensitiviteit naar 55% ten koste van een daling van de specificiteit naar 64%. Ook Park et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla en vonden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 71% en 73% (21).

In dezelfde studie van Park et al., maar met een andere populatie, werden een sensitiviteit en specificiteit gerapporteerd van respectievelijk 81% en 67%, voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla (21). Ook Kim et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een veldsterkte van 3 tesla, in 1 subpopulatie met een endorectale spoel en in een andere subpopulatie met een pelviene spoel (15). De sensitiviteit bedroeg respectievelijk 33% en 31%, de specificiteit respectievelijk 97% en 98%.

In een prospectieve studie includeerden Colleselli et al. 69 patiënten met prostaatacarcinoom die een radicale prostatectomie ondergingen (2). De sensitiviteit van MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel voor de diagnose van pT3a prostaatacarcinoom bedroeg 20%. De specificiteit bedroeg 88%.

DWI-MRI

Eén cohortstudie evalueerde de diagnostische accuratesse van T2- en DWI-MRI met een veldsterkte van 3 tesla en een pelviene spoel bij 121 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom (T1c-T3c) (11). De prevalentie van kapseldoorbraak was 22%. Laparoscopische prostatectomie met operatierobot werd als referentiestandaard gebruikt. De index- en referentietest werden blind beoordeeld. Het was echter niet duidelijk of het RP specimen compleet werd onderzocht. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 30% en 81%.

DCE-MRI

Vier primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatacarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van kapseldoorbraak (Tabel 8). Twee studies waren prospectief (6; 24), 1 studie retrospectief [Park 2010] en van 1 studie was de opzet onduidelijk (19). Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd een veldsterkte van 1.5 tesla gebruikt, en een endorectale en/of pelviene spoel. Telkens werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, maar het was niet altijd duidelijk of deze compleet werd onderzocht (21). De sensitiviteit was globaal laag en varieerde tussen 50% en 81%. De specificiteit daarentegen was matig tot hoog (range 82-95%). In de studie van Renard-Penna et al. was er verschil in sensitiviteit tussen de ervaren radioloog (81%) en de minder ervaren radioloog (44%) (24). De kappa was 0.56. In de studie van Fütterer et al. daarentegen werden geen significante verschillen gevonden tussen een ervaren radioloog en 2 minder ervaren radiologen (6).

Multiparametrische MRI

In een prospectieve studie evalueerden Cornud et al. de diagnostische accuratesse van mp-MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel bij 178 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom (<cT3) (3). Radicale prostatectomie werd als referentiestandaard gebruikt, maar het is onduidelijk of de prostaat compleet werd onderzocht. De beoordeling van de index- en referentietest gebeurde blind. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 55% en 96%, wanneer directe tekenen van kapseldoorbraak gebruikt werden als diagnostisch criterium. Wanneer ook indirecte tekenen van kapseldoorbraak gebruikt werden bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 84% en 89%. Deze verschillen waren significant.

MRS

In een retrospectieve studie evalueerden Wang et al. de diagnostische accuratesse van klassieke MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel, gecombineerd met MRS bij 344 patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom [<cT3] die een radicale prostatectomie ondergingen [Wang 2004]. Blinde beoordeling van de index- en referentietest werden niet vermeld. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 42% en 95%.

Zaadblaasjes invasie (pT3b)

T2-gewogen MRI

Negen primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (tabel 9). Drie studies waren prospectief (2; 7; 6), 5 studies retrospectief (12; 20; 21; 23; 26), en van 1 studie was de opzet onduidelijk (15). Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectie bias en/of de afwezigheid van blindering. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt (met onduidelijkheid over complete insluiting bij Nepple et al, behalve in de studie van Fütterer et al, waarin 5 patiënten een positieve echo-geleide biopsie van de zaadblaasjes hadden en hierdoor geen prostatectomie ondergingen (7). Globaal was de sensitiviteit laag (range 20-90%) en de specificiteit hoog (range 74-100%).

In de meest recente studie van Fütterer et al. (zie eerder) verschilde de sensitiviteit niet significant tussen MRI met een pelviene spoel [50%] en MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (90%) bij een veldsterkte van 1.5 tesla (7). De specificiteit daarentegen verschilde wel significant [ervaren radioloog: 80% met pelviene spoel versus 99% met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel, $p < 0.001$]. Deze hoge specificiteit van 99% werd ook gerapporteerd in de eerdere studie van Fütterer et al (6).

Vier studies evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla (Tabel 9). Jung et al. en Park et al. vonden een vergelijkbare sensitiviteit respectievelijk (71% en 75%) en specificiteit (respectievelijk 97% en 92%) (12; 21). Colleselli et al. en Nepple et al. vonden een lagere sensitiviteit (20% en 38%, respectievelijk), maar een vergelijkbaar hoge specificiteit (respectievelijk 97% en 99%) (2; 20).

Drie studies evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een veldsterkte van 3 tesla (Tabel 9). Kim et al. vonden een gelijkwaardige sensitiviteit en specificiteit voor MRI met endorectale spoel (respectievelijk 46% en 92%) en MRI met pelviene spoel (respectievelijk 43% en 93%) (15). Park et al. vonden een lagere sensitiviteit voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla dan voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel (50% versus 75%, geen p-waarde), maar een hogere specificiteit (100% versus 92%, geen p-waarde) (21). Ren et al. vonden een lage sensitiviteit [69%] en specificiteit [74%] voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla en een pelviene spoel (23).

DWI-MRI

Twee studies evalueerden de diagnostische accuratesse van DWI-MRI (al dan niet in combinatie met T2-gewogen beelden) met een veldsterkte van 3 tesla voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (Tabel 10). In de eerder beschreven studie van Hwii Ko et al. werden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 17% en 92% gerapporteerd voor MRI met pelviene spoel (11). Ren et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit voor DWI-MRI met pelviene spoel van respectievelijk 62% en 76%, en voor T2-DWI-MRI met pelviene spoel respectievelijk 74% en 89%. De oppervlakte onder de ROC-curve was significant groter voor T2-DWI-MRI (0.897 versus 0.757 voor DWI-MRI) (23).

DCE-MRI

Drie eerder beschreven primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (Tabel 11). Park et al. en Nakashima et al. evalueerden MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel,

en vonden een lage sensitiviteit (respectievelijk 33% en 75%) en een hoge specificiteit (respectievelijk 99% en 92%) (22; 19). Fütterer et al. vonden een lage sensitiviteit (71%) en een hoge specificiteit (100%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel (6).

Mp-MRI

In de eerder beschreven prospectieve studie van Cornud et al. bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 83% en 99%, respectievelijk, voor de diagnose van zaadblaasjes invasie [Cornud 2012].

pT2 versus pT3a en T3b (bepaling van extraprostatistische uitbreiding)

T2-gewogen MRI

Vier primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van pT3 prostaatcarcinoom (Tabel 12). Twee studies waren prospectief [Fütterer 2007, Fütterer 2005], 2 studies retrospectief [Brown 2009, Park 2007(21)]. Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, behalve in de studie van Fütterer et al., waarin 5 patiënten een positieve echo-geleide biopsie van de zaadblaasjes hadden en hierdoor geen prostatectomie ondergingen (7). Globaal was de sensitiviteit laag (range 38-81%), de specificiteit was enkel matig tot hoog voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel (globale range 62-98%).

In een retrospectieve studie includeerden Brown et al. 62 patiënten die een MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla met endorectale en pelviene spoel ondergingen vóór radicale prostatectomie [Brown 2009]. De sensitiviteit en specificiteit voor pT3 bedroegen respectievelijk 38% en 83%.

In de meest recente studie van Fütterer et al. (zie eerder) verschilde de sensitiviteit voor het aantonen van een pT3 niet significant tussen MRI met een pelviene spoel (56%) en MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (64%) bij een veldsterkte van 1.5 tesla (7)[Fütterer 2007]. De specificiteit verschilde wel significant (ervaren radioloog: 62% met een pelviene spoel versus 98% met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel, $p=0.0002$). Deze lage sensitiviteit en hoge specificiteit werd ook gerapporteerd in de studie van Fütterer uit 2005 (6).

Park et al. vonden een vergelijkbare sensitiviteit voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla en voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel (respectievelijk 81% en 75%), en eveneens een vergelijkbare specificiteit (respectievelijk 67% en 68%) (21).

DCE-MRI

Twee eerder beschreven primaire studies met ten minste 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van pT3 prostaatcarcinoom (zie tabel 13). Fütterer et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 69% en 97%, voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel (6). Nakashima et al. rapporteerden eveneens een lage sensitiviteit (62%), maar een matige specificiteit (83%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel (19).

Mp-MRI met MRS

In een prospectieve studie evalueerden McClure et al. de diagnostische accuratesse van mp-MRI gecombineerd met MRS bij 104 patiënten met prostaatacarcinoom die een laparoscopische prostatectomie met operatierobot ondergingen voor het aantonen van een pT3 (17). De index- en referentietest werden blind beoordeeld. Uitgangspunt van de analyses waren de prostaathelften en niet de totale prostaat, wat een onderschatting van de sensitiviteit en een overschatting van de specificiteit veroorzaakt. McClure et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 50% en 97% (17).

Lokalisatie

Vijf studies geven informatie over de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom in de perifere en/of transitie zone. In een kleine retrospectieve studie van 52 patiënten vonden Giusti et al. voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 84% en 89%, voor MRS van respectievelijk 84% en 78%, en voor de combinatie van T2-gewogen MRI en MRS respectievelijk 91% en 78% (8). In een tweede kleine studie vonden Kim et al. voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 75% en 53% (14). Voor T2W-DWI-MRI rapporteerden Kim et al. een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 96% en 97%. Katahira et al. rapporteerden voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 57% en 75%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 73% en 91% (13). Delongchamps et al. rapporteerden een significant betere sensitiviteit met T2W-DWI-MRI (81%), T2W-DCE-MRI (79%) en mp-MRI (80%) ten opzichte van T2-gewogen MRI (63%). De specificiteit was hoog voor alle MRI-technieken en verschilde niet significant (4).

Voor de transitie zone rapporteerden Kim et al. een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 45% en 73%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 96% en 51% (14). Katahira et al. rapporteerden voor de transitie zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 47% en 86%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 74% en 89% (13). Delongchamps et al. rapporteerden een significant lagere sensitiviteit en specificiteit met T2W-DCE-MRI (respectievelijk 48% en 77%) en mp-MRI (respectievelijk 52% en 83%) ten opzichte van T2-gewogen MRI (respectievelijk 72% en 98%) (4).

Li et al. vergeleken 3 criteria voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom in de transitie zone: uniforme lage intensiteit op T2-gewogen beelden, homogene gadolinium-verdeling en onregelmatig randen (16). De beste accuratesse werd verkregen met een combinatie van 2 van de 3 criteria (sensitiviteit 68%, specificiteit 82%).

Drie studies geven meer gedetailleerde informatie over de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom, zij het telkens met een iets andere indeling. In de studie van Colleselli et al. (zie eerder) nam de sensitiviteit van T2-gewogen MRI af van basodorsaal naar apicoventraal (basodorsaal rechts 73% en links 79%, apicoventraal rechts 33% en links 52%) (2). De specificiteit steeg daarentegen van basodorsaal naar apicoventraal (basodorsaal rechts 88% en links 69%, apicoventraal rechts 100% en links 100%). In de retrospectieve studie van Goris Gbenou et al. bedroeg de sensitiviteit van T2W-DCE-MRI met MRS 48% in de apex en 46% in de basis (9). In een kleine prospectieve studie van 54 patiënten vonden Morgan et al. geen verschil tussen T2-gewogen MRI en T2W-DWI-MRI, en ook geen verschil tussen verschillende sectoren (18). Al deze analyses hadden het letsel en niet de patiënt als uitgangspunt.

Vier studies geven een algemene inschatting van de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom. Voor de combinatie van T2W-DCE-MRI en MRS rapporteerden Goris Gbenou et al. een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 47% en 74% (9). Graser et al. rapporteerden een sensitiviteit en

specificiteit van respectievelijk 82% en 70% voor T2-gewogen MRI (10). Kim et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 65% en 60% voor T2-gewogen MRI en respectievelijk 96% en 82% voor T2W-DCE-MRI (14). Lin et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 74% en 79% voor T2-gewogen MRI, 75% en 89% voor DWI-MRI en 88% en 88% voor T2W-DWI-MRI [Lin 2009].

Voor meer informatie: zie [literatuursearch mp\(MRI\)](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Allen D, Hindley R, Clovis S, et al. Does body-coil magnetic-resonance imaging have a role in the preoperative staging of patients with clinically localized prostate cancer? *BJU Int* 2004;94(4):534-8. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+Int.+2004%3B94\(4\)%3A534-8](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+Int.+2004%3B94(4)%3A534-8)
- 2 - Colleselli D, Schilling D, Lichy M, et al. Topographical sensitivity and specificity of endorectal coil magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *Urologia Internationalis* 2010;84(4):388-94. [\[link\]](#)
- 3 - Cornud F, Rouanne M, Beuvon F, et al. Endorectal 3D T2-weighted 1mm-slice thickness MRI for prostate cancer staging at 1.5Tesla: should we reconsider the indirect signs of extracapsular extension according to the D'Amico tumor risk criteria? *Eur J Radiol* 2012;81(4):e591-7. [\[link\]](#)
- 4 - Delongchamps N, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 2011;107(9):1411-8. [\[link\]](#)
- 5 - Engelbrecht M, Jager G, Laheij R, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302. [\[link\]](#)
- 6 - Futterer J, Engelbrecht M, Huisman H, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy, experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(2):541-9. [\[link\]](#)
- 7 - Futterer J, Engelbrecht M, Jager G, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils, local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17(4):1055-65. [\[link\]](#)
- 8 - Giusti S, Caramella D, Fruzzetti, E et al. Peripheral zone prostate cancer. Pre-treatment evaluation with MR and 3D 1H MR spectroscopic imaging: correlation with pathologic findings. *Abdom Imaging* 2010;35(6):757-63. [\[link\]](#)
- 9 - Goris Gbenou M, Peltier A, Addla S, et al. Localising prostate cancer: Comparison of endorectal magnetic resonance (MR) imaging and 3D-MR spectroscopic imaging with transrectal ultrasound-guided biopsy. *Urol Int* 2012;88(1):12-7. [\[link\]](#)
- 10 - Graser A, Heuck A, Sommer B, et al. Per-sextant localization and staging of prostate cancer: correlation of imaging findings with whole-mount step section histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(1):84-90. [\[link\]](#)
- 11 - Hwii Ko Y, Jae Sung D, Gu Kang S, et al. The predictability of T3 disease in staging MRI following prostate biopsy decreases in patients with high initial PSA and Gleason score. *Asian J Androl* 2011;13(3):487-93. [\[link\]](#)
- 12 - Jung D, Lee H, Kim S, et al. Preoperative MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: pattern analysis of seminal vesicle lesions. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(1):144-50. [\[link\]](#)
- 13 - Katahira K, Takahara T, Kwee T, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21(1):188-96. [\[link\]](#)
- 14 - Kim J, Hong S, Choi Y, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer

- detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(5):639-46. [\[link\]](#)
- 15 - Kim M, Hoffman K, Levy L, et al. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis. *Cancer J* 2012;18(1):1-8. [\[link\]](#)
- 16 - Li H, Sugimura K, Kaji Y, et al. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *Am J Roentgenol* 2006;186(3):729-42. [\[link\]](#)
- 17 - McClure T, Margolis D, Reiter R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology* 2012;262(3):874-83. [\[link\]](#)
- 18 - Morgan V, Kyriazi S, Ashley S, et al. Evaluation of the potential of diffusion-weighted imaging in prostate cancer detection. *Acta Radiol* 2007;48(6):695-703. [\[link\]](#)
- 19 - Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101-5. [\[link\]](#)
- 20 - Nepple K, Rosevear H, Stolpen A, et al. Concordance of preoperative prostate endorectal MRI with subsequent prostatectomy specimen in high-risk prostate cancer patients. *Urol Oncol* 2013;31(5):601-6. [\[link\]](#)
- 21 - Park B, Kim B, Kim C, et al. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534-8. [\[link\]](#)
- 22 - Park S, Kim J, Kim T, et al. The role of endorectal magnetic resonance imaging in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in clinically localized prostate cancer. *Korean J Urol* 2010;51(5):308-12. [\[link\]](#)
- 23 - Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2009;19(10):2481-6. [\[link\]](#)
- 24 - Renard-Penna R, Roupret M, Comperat E, et al. Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI) in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: Results from a prospective study. *Urol Oncol* 2013;31(4):448-54. [\[link\]](#)
- 25 - Roethke M, Anastasiadis A, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30(2):213-8. [\[link\]](#)
- 26 - Wang L, Zhang J, Schwartz L, et al. Incremental value of multiplanar cross-referencing for prostate cancer staging with endorectal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):99-104. [\[link\]](#)
- 27 - Wang L, Akin O, Mazaheri Y, et al. Are histopathological features of prostate cancer lesions associated with identification of extracapsular extension on magnetic resonance imaging? *BJU Int* 2010;106(9):1303-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394616>

Prostaatacarcinoom - initiële pelviene lymfeklierstatus

Uitgangsvraag

Plaats (mp)MRI bij bepaling initiële pelviene lymfeklierstatus bewezen prostaatacarcinoom?

Is (mp)MRI geïndiceerd bij het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Voor de lymfeklier staging is de conventionele MRI onvoldoende specifiek en sensitief.

Overwegingen

Samenvatting PICO:

Het is aannemelijk dat MRI met het lymfeklierspecifieke contrastmiddel ferumoxtran-10 een matige tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen.

Niveau 2: B Harisinghani 2003 (1), Heesakkers 2008 (2)

De sensitiviteit en specificiteit van ferumoxtran-10 zijn dusdanig hoog dat het gebruikt dient te worden geadviseerd als middel van 1e keuze bij de bepaling van de lymfeklierstatus. Dit is tot op heden echter niet mogelijk, omdat het middel niet beschikbaar is.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat conventionele MRI een lage sensitiviteit en een matige tot hoge specificiteit heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen.

Niveau 2 B Hovels 2008(3), Wang 2006(4)

Het is aannemelijk dat MRI met het lymfeklierspecifieke contrastmiddel ferumoxtran-10 een matige tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen.

Niveau 2 B Harisinghani 2003(1), Heesakkers 2008(2)

Samenvatting literatuur

Eén systematische review evalueerde de diagnostische accuratesse van MRI voor het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus bij patiënten met een bewezen prostaatacarcinoom(3). In totaal werden 10 studies geïnccludeerd (628 patiënten, range 10-185), waarvan er 9 prospectief waren. Slechts in 1 studie werden de index- en referentietest blind beoordeeld. Uit het review is niet op te maken hoeveel studies gebruik maakten van een contrastmiddel; Harisinghani et al. gebruikten ferumoxtran-10 als contrastmiddel (1). In de analyses wordt geen onderscheid gemaakt tussen studies die wel of geen contrast gebruikten.

De gepoolde sensitiviteit bedroeg 39% (95%BI:19-56%), de gepoolde specificiteit 82% (95%BI: 79-83%). De positieve en negatieve waarschijnlijkheids ratio bedroegen respectievelijk 2.16 (95%BI: 0.89-3.29] en 0.74 (95%BI: 0.53-1.02).

Aanvullend werden nog 3 diagnostische studies gevonden, gepubliceerd sinds 2002 en niet opgenomen in het review van Hovels et al. Harisinghani et al. includeerden 50 patiënten met een bewezen prostaatacarcinoom en een geplande radicale prostatectomie (1). MRI met ferumoxtran-10 bij een veldsterkte van 1.5 tesla werd vergeleken met histologisch onderzoek. Analyse per letsel gaf een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 93%. Deze studie, die mogelijk overlapt met de eerder gepubliceerde studie van Harisinghani et al. uit 2003 heeft verschillende methodologische tekortkomingen (1). Het is niet duidelijk of de patiënten op uniforme wijze geïnccludeerd werden en of de referentietest blind beoordeeld werd. Daarnaast werd de referentietest onvoldoende toegelicht.

In een Nederlandse studie evalueerden Heesakkers et al. de diagnostische accuratesse van MRI met ferumoxtran-10 bij een veldsterkte van 1.5 tesla bij 375 opeenvolgende patiënten met prostaatacarcinoom en een matig- of hoog-risico (risico van >5% op het hebben van lymfekliermetastasen) (2). Als referentie standaard werd histologisch onderzoek gebruikt. Van de 375 patiënten ondergingen 140 patiënten een open pelviene lymfeklierdissectie (PLND), 221 een laparoscopische PLND, en in 14 patiënten werd alleen een biopsie uitgevoerd. Tijdens open PLND werden 30% meer klieren verwijderd dan tijdens laparoscopische PLND. De referentietest werd niet blind beoordeeld. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 82% en 93%. Drie van de tien betrokken ziekenhuizen includeerden 79% van de patiënten. De sensitiviteit in deze 3 meer ervaren ziekenhuizen was significant hoger dan in de andere 7 ziekenhuizen (90% versus 40%, $p < 0.05$). De specificiteit was vergelijkbaar (94% versus 89%).

Wang et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van conventionele MRI met endorectale en pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla bij 411 opeenvolgende patiënten met prostaatacarcinoom (<cT3) (4). PLND werd als referentiestandaard gebruikt. Het is onduidelijk of de index- en referentietest blind beoordeeld werden. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 27% en 98%.

Voor meer informatie: zie [literatuursearch.mp\(MRI\)](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Harisinghani M, Barentsz J, Hahn P, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003;348(25):2491-9. [\[link\]](#)

2 - Heesakkers R, Hovels A, Jager G, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. Lancet Oncol 2008;9(9):850-6. [\[link\]](#)

3 - Hovels A, Heesakkers R, Adang E, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63(4):387-95. [\[link\]](#)

4 - Wang L, Hricak H, Kattan M, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. Am J Roentgenol 2006;186(3):743-8. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom - Skeletscan

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten is het zinvol om een skeletscan te verrichten voor staging?

Aanbeveling

Routinematige skeletscintigrafie bij de primaire diagnostiek van het prostaatacarcinoom wordt ontraden.

Alleen bij patiënten met een PSA ≥ 20 ng/mL, een lokaal gevorderde tumor (cT3), Gleason score ≥ 8 of botpijnklachten, wordt een skeletscintigrafie aanbevolen voor onderzoek naar botmetastasen. Op basis van lokale beschikbaarheid kan bij deze indicatie ook gekozen worden voor Fluoride PET/CT of Choline PET/CT.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Patiënten met een initieel PSA van 20 ng/mL of hoger, lokaal gevorderde tumoren of Gleason score ≥ 8 hebben een verhoogde kans op botmetastasen.
Niveau 2 A2 Abuzallouf 2004(1)

Samenvatting literatuur

Het skelet is de belangrijkste lokalisatie van afstandsmetastasen bij patiënten met prostaatacarcinoom. Botmetastasen bij prostaatacarcinoom hebben meestal een osteoblastisch karakter. Skeletscintigrafie uitgevoerd met 99m Techneetium gelabeld difosfonaat is een sensitieve techniek om osteoblastische metastasen af te beelden. Deze techniek wordt sinds decennia als standaard toegepast bij het stageren van patiënten met prostaatacarcinoom. De incidentie van botmetastasen varieert sterk, van minder dan 1% bij screeningspopulaties, tussen 5-15% bij klinisch gedetecteerde populaties tot meer dan 85% bij patiënten met castratie-resistent prostaatacarcinoom.

In een systematische review beschrijven Abuzallouf et al. (1) de gepoolde resultaten van 23 klinische studies naar de voorspellende waarde van skeletscintigrafie bij patiënten met de primaire diagnose prostaatacarcinoom. In totaal betreft dit een populatie van 8644 patiënten waarvan bij 1453 patiënten botmetastasen werden aangetoond.

Verdeeld naar PSA, < 10 , 10.1-19.9 en 20-49.9 ng/mL, werden bij respectievelijk 2.3%, 5.3% en 16.2% botmetastasen aangetoond. Verdeeld naar klinisch tumorstadium werden bij 6.4% van de mannen met gelokaliseerd prostaatacarcinoom en bij 49.5% met lokaal gevorderd prostaatacarcinoom botmetastasen aangetoond. Bij Gleason scores ≤ 7 en 8-10 werden bij respectievelijk 5.6% en 29.9% botmetastasen aangetoond.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Abuzallouf S, Dayes I, Lukkra H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171:2122-7. [[link](#)]

Prostaatcarcinoom - Pathologie

Uitgangsvraag

In deze module worden (in de submodules) de pathologie aspecten van prostaatcarcinoom besproken en zal achtereenvolgens ingegaan worden op het verrichten van prostaatbiopten, inclusief herbiopteren, prostaat intra-epitheliale neoplasie (PIN), beoordeling van de biopten, pathologische prognostische factoren, pathologische aspecten bij transurethrale prostaatrectie (TURP) en radicale prostatectomie.

In deze overkoepelende module zijn de overige overwegingen samengevat.

Om de inhoud van de submodules te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?

Voor het bewaren en insturen is lokalisatie van de prostaatnaaldbiopten van belang. De verwachte lokalisatie van tumor in de prostaat kan van invloed zijn op het handelen van de uroloog (al dan niet zenuwsparende of blaashalssparende chirurgie, of vriescoupe-onderzoek van (apicaal) resectievlak. Ook kan gericht herbiopteren plaatsvinden bij verdenking op maligniteit in één of meerdere biopten van de eerste serie. Aanwezigheid van uni- of bilateraal carcinoom is uiteraard een stageringscriterium (zie addendum Stagering). Lokalisatie van de prostaatnaaldbiopten moet dus worden gewaarborgd (zie addendum lokalisatie van prostaatnaaldbiopten).

Voor het bewaren en insturen is lokalisatie van de prostaatnaaldbiopten van belang. De verwachte lokalisatie van tumor in de prostaat kan van invloed zijn op het handelen van de uroloog (al dan niet zenuwsparende of blaashalssparende chirurgie, of vriescoupe-onderzoek van (apicaal) resectievlak. Ook kan gericht herbiopteren plaatsvinden bij verdenking op maligniteit in één of meerdere biopten van de eerste serie. Aanwezigheid van uni- of bilateraal carcinoom is uiteraard een stageringscriterium (zie addendum Stagering). Lokalisatie van de prostaatnaaldbiopten moet dus worden gewaarborgd (zie addendum lokalisatie van prostaatnaaldbiopten).

Beoordeling biopten, TURP materiaal en prostatectomiepreparaat

Voor grote prostaten is een partiële sampling techniek zeker aan te bevelen, maar bij gemiddeld grote of kleine prostaten kan men zich afvragen of het de moeite loont om gedeeltelijk te sampelen met in tenminste eenderde van de gevallen het risico terug te moeten naar de uitsnijkamer om alsnog de prostaat geheel in te sluiten.

Het in zijn geheel inbedden van een prostaatplak ('whole mount step section') heeft als voordeel dat histologische oriëntatie wordt vergemakkelijkt en beoordeling sneller kan verlopen, maar dit weegt niet op tegen de nadelen, zoals sterke toename van laboratoriumkosten en vereiste speciale apparatuur. Bovendien zijn de coupes dikker en met name de prostaatcapsel wordt niet altijd goed aangesneden, waardoor er mogelijk zelfs een afname is in de detectiesensitiviteit van kapselgroei en positieve resectiemarges.

Onderbouwing

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ruijter TEG, Werahera PN, Van de Kaa CA, et al. Detection of abnormal E-cadherin expression by simulated prostate biopsy. J Urol 1998;160:1368-71.
- 2 - Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systemic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000;163:163-7.
- 3 - Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol 1998;160:2111-4.
- 4 - Miyaka H, Sakai I, Harada K, et al. Increased detection of clinically significant prostate cancer by additional sampling from the anterior lateral horns of the peripheral zone in combination with the standard sextant biopsy. Int J Urol 2004;11:402-6.
- 5 - Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Is extended 11-core biopsy valuable in benign prostatic hyperplasia patients with intermediate serum prostate-specific antigen (4.1-10 ng/ml) and prior negative sextant biopsy? Scand J Urol Nephrol. 2004;38(4):315-20
- 6 - Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies. Urology 1998;51:749-58.
- 7 - Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol 2000;163:1144-9.
- 8 - Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. Urol 1997;50:66-72.
- 9 - Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol 1997;158:505-9.
- 10 - Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001;166:86-91.
- 11 - Djavan B, Ravary V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 2001;166:1679-83.
- 12 - Sakr WA, et al. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. Pathol Res Pract 1995;191:838-41.
- 13 - 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.
- 14 - Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006;175:820-34.
- 15 - Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. Am J Surg Pathol 2004;28:629-33.
- 16 - Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JL. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. Am J Surg Pathol 2001;25:1079-85.
- 17 - Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. Urology 2004;63:1105-10.
- 18 - Chevillet JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy. AM J Clin Pathol 1997;108:633-40.
- 19 - Vis AN, Van der Kwast TH. Prostatic intraepithelial neoplasia and putative precursor lesions of prostate cancer: a clinical perspective. BJU Int 2001;88:147-57.
- 20 - Allen EA, Kahane H, Epstein JL. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology 1998;52:803-7.
- 21 - Gleason DF. Histologic grading in prostatic carcinoma. In: Bostwick DG, ed. Pathology of the prostate. New York: Churchill Livingstone, 1990: 83-93.

- 22 - Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. Hum Pathol 2001;32:74-80.
- 23 - 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.
- 24 - 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(9):1228-42.
- 25 - Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein J. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 2004;28:394-8.
- 26 - Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 2004;17:292-306.
- 27 - Epstein JL. 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.
- 28 - Humphrey PA. Grading of prostatic carcinoma. In: Prostate Pathology. ASCP Press: Chicago, 2003:338-74.
- 29 - Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, et al. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol 1998;33:261-70.
- 30 - Ruijter TEG, Van de Kaa CA, Schalken JA, et al. Histologic Grade Heterogeneity in Multifocal Prostate Cancer: Clinical Implications. J Pathol 1996;180:295-9.
- 31 - Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, et al. Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinicopathological factors in Gleason 7 tumors. Can J Urol 2004;11:2157-62.
- 32 - 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.
- 33 - 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.
- 34 - 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.
- 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.
- 36 - 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.
- 37 - 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.
- 38 - Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. 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.
- 39 - 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.
- 40 - 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.
- 41 - Salomon L, Colombel M, Patard JJ, et al. Value of ultrasound-guided systematic sextant biopsies in prostate tumor mapping. Eur Urol 1999;35:289-93.
- 42 - Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. 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.
- 43 - 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.
- 44 - 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.
- 45 - Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol 1998;109:416-22.
- 46 - Van der Kwast ThH, Lopes C, Santonja C, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsy. J Clin

Pathol 2003;56:336-40.

47 - Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15,753 prostate needle biopsy in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med 1999;123:687-92.

48 - Green R, Epstein JL. Use of intervening unstained slides for immunohistochemical stains for high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 1999;23:567-70.

49 - Epstein JL et al. Acinar adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, IARC Press, Lyon 2004: 160.

50 - Rohr RL. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Am J Surg Pathol 1987;11:53-8.

51 - Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA et al. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? Am J Surg Pathol 1986;10:170-4.

52 - McDowell PR, Fox WM, Epstein JI. Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? Hum Pathol 1994;25:493-7.

53 - Smith Sedhev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (Stage T1c) prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol 2001;32:494-9.

54 - Desai A, Wu H, Dun L, et al. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. Prostate Cancer Prostatic Disease 2002;5:212-8.

55 - Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA 1999;281:1395-1400.

56 - Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507.

57 - Montironi R, Bartels PH, Thompson D et al. Androgen-deprived prostate adenocarcinoma: evaluation of treatment-related changes versus no distinctive treatment effect with a Bayesian belief network. Eur Urol 1996;30:307-15.

58 - Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR et al. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Cancer 1998;83:748-52.

59 - Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. Mod Pathol 2005;18:886-90.

60 - Mazzucchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. Urol Int 2002;68:209-15.

61 - Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, et al. Staging and reporting of prostate cancer; sampling of the radical prostatectomy specimen. Cancer 1996;78:366-9.

Prostaatacarcinoom - Prostaatbiopten

Uitgangsvraag

Op welke manier moet een prostaatbiopt worden verricht en bewerkt voor de diagnostiek en gradering van prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Verrichten prostaatbiopt en bewerken voor diagnostiek en gradering

Sextant biopten bij de primaire diagnostiek zijn obsoleet.

Uitbreiding van de sextantbiopten met beiderzijds een extra biopt, bij voorkeur uit de anterolaterale perifere zone, wordt aanbevolen.

Het aangeven van de locatie van de biopten links – rechts is noodzakelijk, zo nodig wordt ook segment (apex, midden, basis) aangegeven, als dit behandelconsequenties heeft.

In welke situatie is er een indicatie voor herbiopten?

Bij klinische verdenking op maligniteit wordt tenminste één keer de serie biopten herhaald, bij voorkeur na (mp)MRI.

Overwegingen

Op welke wijze moeten prostaatbiopten worden verricht?

De verwachte lokalisatie van tumor in de prostaat kan van invloed zijn op het handelen van de uroloog (al dan niet zenuwsparende of blaashalssparende chirurgie, of vriescoupe-onderzoek van (apicaal) resectievlak). De biopten moeten dus altijd minstens in twee aparte containers worden aangeleverd (links en rechts). Mocht de exacte lokalisatie van de positieve biopten van betekenis zijn voor de verdere behandeling van patiënt dan is het opsturen van alle biopten in separate containers geïndiceerd. Aanwezigheid van uni- of bilateraal carcinoom is uiteraard een stageringscriterium (zie addendum Stagering). Lokalisatie van de prostaat naaldbiopten moet dus worden gewaarborgd (zie addendum lokalisatie van prostaat naaldbiopten).

In welke situatie is er een indicatie voor herbiopten?

Gericht herbiopten kan plaatsvinden bij verdenking op maligniteit in één of meerdere biopten van de eerste serie. Daarnaast is de aanwezigheid van multifocaal hooggradig PIN ook een reden voor herbiopten. Het beste tijdsinterval tussen eerste en herhaalbiopten is niet bekend, maar er wordt geadviseerd om minimaal 6 weken te wachten, aangezien de bijwerkingen dan mogelijk minder zijn.

Onderbouwing

Conclusies

Op welke manier moet een prostaatbiopt worden verricht en bewerkt worden voor de diagnostiek en de gradering van prostaatacarcinoom?

Het is aannemelijk dat bij sextant biopten uit de perifere zone in 20-35% van de gevallen een prostaatacarcinoom gemist wordt bij PSA 4-10 ng/mL. Er moeten minimaal 8 biopten worden genomen, bij een prostaatvolume >40 mL minimaal 10 biopten. Meer dan 12 biopten is niet zinvol.

Niveau 2 A2 Chang 1998(4), Presti 2000(11), Abdel-Khalek 2004(3), Miyaka 2004(8), Scattoni 2007(13)

In welke situatie is er een indicatie voor herbiopten?

Het is aannemelijk dat bij klinische verdenking op maligniteit en een eerste negatieve set biopten, in 20-35% van de vervolgbiopten alsnog prostaatacarcinoom gedetecteerd wordt bij PSA 4-10 ng/mL.

Niveau 2 A2 Djavan 2000(5), Ukimura 1997(15), Fleshner 1997(6), Miyaka 2004(8)

Samenvatting literatuur

'Sampling error' is inherent aan het nemen van prostaatnaaldbiopten. Aangezien de meeste prostaatacarcinomen met agressief karakter zich in de perifere zone bevinden, dienen in elk geval 6 biopten (3 beiderzijds) uit de perifere zone genomen te worden (12). Bij het nemen van alleen sextant biopten uit de perifere zone is echter gebleken, dat in 20-35% van de gevallen een aanwezig prostaatacarcinoom wordt gemist (11). De trefkans wordt verhoogd door het nemen van lateraal gerichte biopten (4). Miyaka (8) vond, dat bij herbiopten na aanvankelijk negatieve sextant biopten, 50% van het in tweede instantie gediagnosticeerde prostaatacarcinoom zich in de beiderzijds extra afgenomen biopten uit de anterolaterale perifere zone bevond. Abdel-Khalek (3) vond in de tweede serie biopten, uitgebreid naar 11, dat 50% van het alsnog gediagnosticeerde prostaatacarcinoom zich bevond in de sextant biopten, 38% in de anterolaterale perifere zone biopten, 7.5% in de transitie zone biopten en 5% in de midline perifere zone biopten. Ickowski (7) toonde aan dat de lengte van de biopten correleerde met het prostaatacarcinoom detectie percentage. Dit geeft aan dat de biopttechniek van de uroloog van grote invloed is op de prostaatacarcinoom detectie. In een recente systematische review (13) werd een verbetering van het detectie percentage van 25% vastgesteld bij het nemen van 12 in plaats van 6 biopten, met name bij prostaten >40cc. Er werd geen voordeel gevonden voor saturatie biopten als initiële biopten serie. Verschillende recente internationale richtlijnen (inclusief de EAU richtlijn) adviseren derhalve 10 tot 12 naaldbiopten (sextant + additionele biopten beiderzijds anterolateraal en verdachte gebieden bij RT en TRUS) (16).

In welke situatie is er een indicatie voor herbiopten?

Indien de eerste serie biopten geen afwijkingen toont, wordt bij verdenking op maligniteit in een tweede serie biopten in 20-35% van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom gediagnosticeerd (5; 15; 6). De detectiefrequentie is afhankelijk van PSA, verdacht rectaal toucher, echografie, prostaatvolume en verdenking op maligniteit in de eerste serie biopten. Stewart et al (14) vonden in 86% een klinisch significant prostaatacarcinoom bij deze in tweede instantie ontdekte tumoren. Djavan et al (5) vonden in een prospectieve studie van 1051 patiënten met een PSA 4-10 ng/mL en voorafgaande negatieve biopten, dat bij het nemen van een extra serie sextant biopten plus 2 transitie-zone biopten, alsnog carcinoom werd gediagnosticeerd bij 22% na de eerste serie herhaalbiopten, 10% na de tweede serie die 6 weken later

plaatsvond, 5% na de derde serie na 8 weken en 4% na de vierde serie nog eens 8 weken later. Een pT2-stadium werd gevonden in respectievelijk 58%, 61%, 86% en 100%. Bij de eerste twee series herhaalbipten werden geen verschillen in pT-stadium en Gleason score gevonden, maar bij de derde en vierde serie waren pT-stadium en Gleason score significant lager ($p=0.001$). Daarom werden bij een PSA tussen 4-10 ng/mL geen verdere vervolgbiopten aangeraden, indien bij de tweede serie vervolgbiopten geen tumor wordt gedetecteerd, tenzij er andere redenen zijn voor verhoogde suspectie (bijvoorbeeld stijgend PSA).

Indien klinische verdenking op prostaatacarcinoom blijft bestaan ondanks 1 of 2 series negatieve bipten, kunnen PCA3 test, MRI onderzoek, FT ratio of prostaatwijzer overwogen worden, gevolgd door MRI of TRUS geleide bipten van het verdachte gebied. Het is moeilijk om de diagnostische accuraatheid van verschillende prostaatbipt technieken te vergelijken, omdat bij een negatief bipt nooit een radicale prostatectomie volgt, wat kan leiden tot een verificatie bias. De enige manier om te vergelijken is door middel van de detectiepercentages in verschillende studies. In een recente systematische review (9) werden, na eerste negatieve bipten, bij 69% van de patiënten (gepooled 328 uit 479) afwijkingen gezien op de MRI met in 70% van deze patiënten een positief bipt (MRI afwijking gericht, niet geleid).

Indien saturatie bipten (>20) worden genomen dan is de detectiekans tussen de 30 en 43%, dit is echter afhankelijk van hoeveel bipten in eerdere instantie werden genomen. Na saturatie bipten is er een hogere kans op urine retentie (17; 10).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

3 - Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Is extended 11-core biopsy valuable in benign prostatic hyperplasia patients with intermediate serum prostate-specific antigen (4.1-10 ng/ml) and prior negative sextant biopsy? Scand J Urol Nephrol. 2004;38(4):315-20. [\[link\]](#)

4 - Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol 1998;160:2111-4. [\[link\]](#)

5 - Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol 2000;163:1144-9. [\[link\]](#)

6 - Fleshner NE, OSullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol 1997;158:505-9. [\[link\]](#)

7 - Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS. Diagnosis of suspicious for malignancy in prostate biopsies. Urology 1998;51:749-58. [\[link\]](#)

8 - Miyaka H, Sakai I, Harada K, et al. Increased detection of clinically significant prostate cancer by additional sampling from the anterior lateral horns of the peripheral zone in combination with the standard sextant biopsy. Int J Urol 2004;11:402-6. [\[link\]](#)

- 9 - Moore C, Robertson N, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63(1):125-40. [[link](#)]
- 10 - Moran B, Braccioforte M, Conterato D. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006;176(4):1376-81. [[link](#)]
- 11 - Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systemic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163:166-7. [[link](#)]
- 12 - Ruijter E, Kaa van de C, Miller G, et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22-45. [[link](#)]
- 13 - Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52(5):1309-22. [[link](#)]
- 14 - Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-91. [[link](#)]
- 15 - Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urol* 1997;50:66-72. [[link](#)]
- 16 - Ukimura O, Coleman J, Taille de la A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013;63(2):214-30. [[link](#)]
- 17 - Walz J, Graefen M, Chun F, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50(3):498-505. [[link](#)]
- 18 - Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of atypical glands, suspicious for malignancy in prostatic needle biopsy. *AM J Clin Pathol* 1997;108:633-40. [[link](#)]
- 19 - Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175:820-34. [[link](#)]
- 20 - Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JL. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1079-85. [[link](#)]
- 21 - Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63:1105-10. [[link](#)]
- 22 - Vis AN, Van der Kwast TH. Prostatic intraepithelial neoplasia and putative precursor lesions of prostate cancer: a clinical perspective. *BJU Int* 2001;88:147-57. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom - Prostaat Intra-epitheliale neoplasie

Uitgangsvraag

Prostaat Intra-epitheliale Neoplasie (PIN)

Aanbeveling

In prostaatnaaldbiopten zonder prostaatacarcinoom wordt het vermelden van de aanwezigheid van multifocaal (≥ 2 foci) hooggradig PIN aanbevolen. Herbiopteren na een diagnose van multifocaal HGPIN wordt aanbevolen. Bij de PA diagnose 'verdacht maligne' wordt een serie biopten herhaald met extra biopten uit het verdachte gebied.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat de kans op detectie van prostaatacarcinoom in herhaalbiopten na de diagnose hooggradig PIN [HGPIN] in een eerste negatieve biopsiereeks minder verhoogd is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Er zijn aanwijzingen dat multifocaal HGPIN wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatacarcinoom in herhaalbiopten geeft.

Niveau A2 Kronz 2001(6), B: Rosigno 2004(8)

Samenvatting literatuur

Hooggradig PIN (HGPIN) wordt algemeen beschouwd als het voorstadium van prostaatacarcinoom. De gemiddelde incidentie van HGPIN in prostaatnaaldbiopten is 7.7% (5). Het gemiddelde risico op prostaatacarcinoom in vervolgbiopten na een initiële diagnose HGPIN is in de loop der jaren afgenomen van 50% (jaren '90) naar 31.5% en wanneer alleen de grotere studies (meer dan 50 patiënten) worden meegenomen daalt het gemiddelde verder naar 25.3%. Slechts 2 van de 9 studies waarin als controle een herhaalde set prostaatbiopten werd genomen na een benigne diagnose, vonden een significant verhoogd risico op prostaatacarcinoom na een diagnose HGPIN in de initiële biopten in vergelijking met een herhaalbiopt na een benigne diagnose. Een deel van deze daling is toe te schrijven aan het groter aantal biopten (>6), dat wordt afgenomen (5).

Indien de eerste set (sextant) biopten uitsluitend HGPIN bevat, wordt in 80-90% van de gevallen het carcinoom gedetecteerd in de eerste serie herhaalbiopten (4; 6). Een aantal studies toont aan dat multifocaal HGPIN (gedefinieerd als ≥ 2 biopten met HGPIN) wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatacarcinoom in herhaalbiopten gaf, maar unifocaal niet (6; 8; 4; 3). In een retrospectieve studie (N=120) van extended prostaatnaaldbiopten (tenminste 10 biopten) werd een significant verhoogde kans op de detectie van prostaatacarcinoom in de herhaalbiopten gevonden bij multifocaal HGPIN (29.9%) en niet bij unifocaal HGPIN (9.4% versus 14.1% in controle groep van herhaalbiopten na diagnose benigne) [Merrimen 2010]. In een retrospectieve studie naar geïsoleerd HGPIN in extended bioptenseries (n=67) werd bij de herhaalde serie biopten in 32% een carcinoom gevonden, waarbij de detectiekans werd beïnvloed door

leeftijd en serum PSA (9). De EAU guidelines 2012 geven ook aan dat geïsoleerd HGPIN niet langer meer wordt beschouwd als een indicatie voor herbiopteren, maar dat andere klinische factoren (rectaal toucher, PSA) hierbij leidend moeten zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

3 - Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Is extended 11-core biopsy valuable in benign prostatic hyperplasia patients with intermediate serum prostate-specific antigen (4.1-10 ng/ml) and prior negative sextant biopsy? Scand J Urol Nephrol. 2004;38(4):315-20. [[link](#)]

4 - Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. Am J Surg Pathol 2004;28:629-33. [[link](#)]

5 - Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006;175:820-34. [[link](#)]

6 - Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JL. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. Am J Surg Pathol 2001;25:1079-85. [[link](#)]

7 - Merrimen J, Jones G, Srigley J. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? Pathology 2010;42(4):325-9. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438403>

8 - Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. Urology 2004;63:1105-10. [[link](#)]

9 - Singh P, Nicholson C, Ragavan N, et al. Risk of prostate cancer after detection of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on extended core needle biopsy: a UK hospital experience. BMC Urol 2009;9:3. [[link](#)]

Prostaatcarcinoom - Diagnose verdacht voor maligniteit

Uitgangsvraag

Beoordeling biopten

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat bij 'verdacht maligne' afwijkingen 40-50% kans bestaat dat in de herhaalbiopten alsnog prostaatcarcinoom wordt gevonden binnen 3 tot 6 maanden. Niveau 2 A2 Cheville 1997(18); Vis 2001(22); Epstein 2006(19)

Samenvatting literatuur

Atypische foci verdacht voor maligniteit worden in 3-5% van de prostaatnaaldbiopten aangetroffen 4). Indien in de eerste serie biopten een diagnose verdacht voor maligniteit wordt gesteld (ook wel, minder specifiek en derhalve onwenselijk, 'atypical small acinar proliferation' genoemd), is de kans op carcinoom in de herhaalbiopten 40-50% (5; 6; 4). Herbiopteren binnen 3-6 maanden wordt aanbevolen. De grootste kans om prostaatcarcinoom in de herhaalbiopten te vinden, is in het segment van eerdere verdenking, gevolgd door aangrenzende segmenten (3). Omdat ook in de niet verdachte gebieden bij de tweede serie biopten carcinoom werd gevonden, moeten routine biopten van de overige gebieden ook worden afgenomen ten tijde van de herhaalbiopten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

3 - Allen EA, Kahane H, Epstein JL. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology 1998;52:803-7. [\[link\]](#)

4 - Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of atypical glands, suspicious for malignancy in prostatic needle biopsy. AM J Clin Pathol 1997;108:633-40. [\[link\]](#)

5 - Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006;175:820-34. [\[link\]](#)

6 - Vis AN, Van der Kwast TH. Prostatic intraepithelial neoplasia and putative precursor lesions of prostate cancer: a clinical perspective. BJU Int 2001;88:147-57. [\[link\]](#)

Prognostische factoren: Gleason score

Uitgangsvraag

Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

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

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

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

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

Rapporteer in biopten 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.

Overwegingen

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 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. 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

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 prostaatkanker met Gleason score ≤ 6 onder te verdelen (Epstein, 2016).

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

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 prostaatacarcinoom in het chirurgische preparaat, extracapsulaire extensie (EPE), ingroei vesicula seminalis en positieve resectievlakken (Grober, 2004; Horiguchi, 2003; Kattan, 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 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 van het prostaatacarcinoom buiten de prostaat, de berekening van het pathologisch 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 lokale therapie. Tenslotte kan ook een globale Gleason score over alle biopten tezamen afgegeven worden.

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 prostaatcancer, is door Epstein et al (Epstein, 2016) voorgesteld "Grade Groups" te definiëren en wel als volgt:

- 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).

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.

Overige histopathologische prognostische factoren

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; Grossklaus, 2002; Poulos, 2004). Een vermelding van volume percentage links of rechts kan dus van invloed zijn op het chirurgisch handelen (wel of niet zenuwsparend). Overigens vonden Connolly 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) (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 geen onafhankelijke relatie met uitbreiding van het prostaatacarcinoom 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).

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 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 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 (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 Gleason score is gebaseerd op de classificatie van de diverse groeipatronen. Gleason patroon 4 omvat de volgende groeiwijzen: 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 groeiwijzen (Keefe, 2015; Kweldam, 2016; Kweldam, 2017; McKenney, 2016; 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 geduid 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 biopten en radicale prostatectomie preparaten (Van Leenders, 2020). Een biopt met 90% invasief Gleason patroon 3 en 10% IDC-P, wordt volgens deze aanbeveling gegradeerd 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 biopt 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 tumor graad op biopt 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).

Onderbouwing

Achtergrond

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 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).

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.

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74-80.
- 2 - 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.
- 3 - 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.
- 4 - 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.
- 5 - 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.
- 6 - 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.
- 7 - 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.
- 8 - 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.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - 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.
- 12 - 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.
- 13 - Epstein JL. 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.
- 14 - 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.
- 15 - 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.
- 16 - 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.
- 17 - 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.
- 18 - 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.
- 19 - Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, et al. Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinicopathological factors in Gleason 7 tumors. *Can J Urol*. 2004;11:2157-62.

- 20 - Grossklaus 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.
- 21 - Grossklaus 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.
- 22 - Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19:1528-35.
- 23 - 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
- 24 - 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.
- 25 - 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.
- 26 - 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.
- 27 - 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.
- 28 - 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.
- 29 - 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.
- 30 - 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.
- 31 - 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.
- 32 - 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.
- 33 - 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.
- 34 - 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.
- 35 - 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.
- 36 - 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.
- 37 - Reuter VE. Pathological changes in benign and malignant prostatic tissue following androgen deprivation therapy. *Urology.* 1997 Mar;49(3A Suppl):16-22.
- 38 - 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.
- 39 - 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.
- 40 - 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.

- 41 - Siders DB, Lee F. Histologic changes of irradiated prostatic carcinoma diagnosed by transrectal ultrasound. *Hum Pathol.* 1992 Apr;23(4):344-51.
- 42 - 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.
- 43 - 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.
- 44 - 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.
- 45 - van Leenders GJLH, Kweldam CF, Hollemans E, Kümmerlin 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.
- 46 - 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.
- 47 - 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.
- 48 - 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.
- 49 - 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.

Prostaatacarcinoom - Pathologische aspecten

Uitgangsvraag

Wat zijn de pathologische aspecten bij prostaat biopten, TransUrethrale Resectie Prostaat (TURP) en radicale prostatectomie?

Aanbeveling

Bewerking en beoordeling biopten, TURP materiaal en prostatectomie preparaat

Aansnijding van de prostaatnaaldbiopten dient te geschieden op tenminste drie niveaus. Van elk niveau moeten blanco lintjes en/of coupes voor immunohistochemie worden bewaard.

TURP materiaal moet in eerste instantie worden ingesloten in 8 cassettes. Het wordt aanbevolen om resterend weefsel in te sluiten bij diagnose pT1a, maar dit is niet zinvol bij diagnose pT1b.

Bij een radicale prostatectomie wordt, als het praktisch mogelijk is, de prostaat in zijn geheel histologisch onderzocht. Partiële insluiting is acceptabel volgens een in deze richtlijn aangegeven protocol (dorsaal complete en ventraal partiële insluiting), mits dit wordt vermeld in het pathologieverslag.

In het radicale prostatectomie preparaat wordt aanbevolen om conform de 2005 ISUP gemodificeerd Gleason score, de Gleason score per individuele tumor af te geven. De aanwezigheid van een hogere graad (4 of 5) als tertiaire component dient apart te worden vermeld.

Berekening c.q. inschatting van het tumorvolume heeft geen onafhankelijke prognostische waarde. Om een indicatie van het tumorvolume te krijgen kan ook worden volstaan met vermelding van de maximale afmeting(en) van de tumor(en) in het pathologieverslag.

Daarnaast wordt aanbevolen om de mate van uitbreiding buiten de prostaat te vermelden: beperkt tot of meer dan 1 HPF (high power field) / 0.6 mm. radiaire extensie.

Bij de radicale prostatectomie worden aanwezigheid, lokalisatie en uitgebreidheid (bij voorkeur in millimeter cumulatieve lengte) van positieve resectieranden vermeld.

Een positieve resectierand (R1) waar extraprostatisch weefsel ontbreekt wordt niet als pT3a maar als pT2+ gestageerd, wat betekent dat er geen zekerheid bestaat over uitbreiding buiten de prostaat.

Overwegingen

Bewerking radicale prostatectomie preparaat

Voor grote prostaten is een partiële sampling techniek zeker aan te bevelen, maar bij gemiddeld grote of kleine prostaten kan men zich afvragen of het de moeite loont om gedeeltelijk te sampelen met in ongeveer eenderde van de gevallen het risico alsnog de prostaat geheel te moeten insluiten.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat aansnijding van bipten op tenminste drie niveaus de kans verkleint om kleine foci van adenocarcinoom te missen.

Niveau 2 A2 Reyes 1998

Het is aangetoond dat het bewaren van blanco coupes van prostaatbipten voor aanvullende immunohistochemie het aantal twijfelgevallen reduceert.

Niveau 1 A2 Novis 1999; Green 1999; Strand 2010, Hameed 2009

Het is aangetoond dat initieel insluiten van het TURP materiaal in 8 cassettes leidt tot detectie van 90% van de pT1a tumoren en vrijwel 100% van de pT1b tumoren. Secundair insluiten van het resterende materiaal bij pT1a tumoren kan resulteren in een hogere Gleason score.

Niveau 1 A2 Murphy 1986, Rohr 1987, McDowell 1994

Het is aangetoond dat het totaal inbedden en onderzoeken van het radicale prostatectomie preparaat superieur is voor de bepaling van het pathologische stadium van het prostaatacarcinoom en de status van de resectieranden. Sommige partiële sampling technieken leiden ook tot een hoge detectiegraad [$>90\%$].

Niveau 1 A2 Desai 2002; Smith Sehdev 2001, Iremashvili 2013

Het is aangetoond dat bij een radicale prostatectomie de Gleason score een belangrijke prognostische factor is. Een tertiair Gleason groeipatroon 4 of 5 is prognostisch ongunstig.

Niveau 1 A2 Harnden 2007, Stamey 1999; Kattan 1999

Het is aannemelijk dat het vermelden van de Gleason score per individuele tumor in een prostaat een betere prognostisch voorspellende waarde geeft dan een middeling van alle tumoren per prostaat.

Niveau 2 A2 Ruijter 1996

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is voor een additionele prognostische waarde van het tumorvolume boven de Gleason score, pT-stadium en status van resectieranden.

Niveau 4

Het is aannemelijk dat de maximale tumordiameter geen consequente onafhankelijke significante correlatie toont met biochemisch recidief.

Niveau 2 A2 Renshaw 1998, Eichelberger 2005, Van Oort 2008a

Het is aannemelijk dat bij de TNM staging van het prostaatacarcinoom de mate van uitbreiding buiten de prostaat van prognostisch belang is.

Niveau 2 A2 Mazzucchelli 2002, Van Veggel 2010

Het is aangetoond dat patiënten met positieve resectieranden na radicale prostatectomie een significant verhoogd risico op biochemische recidief hebben.

Niveau 1 A2 Sakr 1996; Connelly 2004, Van Oort 2010

Samenvatting literatuur

Bewerking en beoordeling prostaat naaldbiopten

Onderzoeken hebben aangetoond dat er meerdere aansnijdingsniveaus (tenminste twee, indien strak plat ingebed, maar bij voorkeur drie) noodzakelijk zijn om geen kleine foci van prostaatcarcinoom te missen [Reyes 1998, Lane 1998]. Biopten moeten goed plat en parallel ingebed worden, eventueel met gebruik van een stempel of stamper [Van der Kwast 2003, 2013]. Van elk gesneden niveau moeten voldoende blanco lintjes of coupes worden bewaard om bij twijfel over maligniteit aanvullende immunohistochemie te kunnen verrichten. Deze werkwijze reduceert het aantal twijfelgevallen [Novis 1999, Green 1999, Hameed 2009]. Indien verdachte atypische acini in het laatste niveau worden aangetroffen kan dieper snijden en immunohistochemie nog meer diagnostische zekerheid geven in 21.9% van de gevallen [Strand 2010]. De bewerking en beoordeling van prostaatnaaldbiopten is door deze ontwikkelingen - toename in aantal biopten en toename aantal bepalingen per biopt - een relatief kostbare en tijdrovende aangelegenheid geworden. Laboratorium technisch kan een (beperkte) kosten-effectieve methode zijn om maximaal drie biopten tegelijk in te bedden (vers, bij afname geïnk naar locatie indien gewenst) in één cassette.

Representatieve prostaat naaldbiopten zijn tenminste 10 mm lang. Een prostaatbiopt dat geen prostaatklierweefsel bevat moet over het algemeen als niet representatief worden beschouwd en als zodanig gerapporteerd worden, tenzij het om stageringsbiopten gaat.

Bewerking en beoordeling TURP materiaal

Een negatieve pathologie uitslag van TURP materiaal sluit maligniteit niet uit, omdat de meeste carcinomen in de perifere zone dorsolateraal in de prostaat voorkomen. Indien er geen klinische verdenking op prostaatcarcinoom bestaat, wordt in 10-14% van het TURP materiaal toch een adenocarcinoom gevonden [Epstein 2004, Rohr 1987]. Van het resectiemateriaal dient een zodanige hoeveelheid te worden ingesloten, dat een schatting kan worden gemaakt omtrent het percentage carcinoom in de verwijderde chips. De grens voor de keuze van behandeling ligt bij 5% carcinoom in de verwijderde chips. pT1a is gedefinieerd als incidentele tumor <5 volume% van het geresecteerde weefsel, terwijl pT1b incidentele tumoren betreffen van ≥5 volume% van het TURP materiaal. In de praktijk komt het insluiten van 8 cassettes overeen met detectie van 90% pT1a en vrijwel alle pT1b tumoren [Murphy 1986, Rohr 1987, McDowell 1994]. Bij een pT1b is er geen reden om het resterende materiaal alsnog in te sluiten, omdat dit niet blijkt te leiden tot een verandering van het stadium in pT1a. Bij een pT1a bleek verder insluiten van het resterende materiaal niet tot een hoger stadium gebaseerd op het percentage tumor te leiden, maar incidenteel (3%) leidt dit wel tot een hogere Gleason score [McDowell 1994].

Bewerking en beoordeling van het radicale prostatectomie (RP) preparaat

Er is een algemene aanbeveling door uropathologen om de gehele prostaat in te bedden. In Europa wordt dit gedaan door 70% van de uropathologen [Egevad 2009]. Als reden hiervoor wordt aangevoerd, dat macroscopische beoordeling onvoldoende betrouwbaar is voor de beoordeling van lokalisatie en omvang van het prostaatcarcinoom. Bovendien is er, omdat prostaatcarcinoom in een vroeg stadium door middel van serum PSA bepaling kan worden opgespoord, een sterke stijging van het aantal prostatectomieën verricht voor PSA-gedecteerde (T1c) tumoren. Multifocaliteit van prostaatcarcinoom komt in 70-80% voor [Ruijter

1996]. In ongeveer 15-25% van de klinisch niet palpabele tumoren bevindt de dominante tumor zich in de anterieure transitie zone [Smith Sedhev 2001]. Desai et al [2002] toonden aan, dat in vergelijking met gedeeltelijke sampling, totaal insluiten leidt tot een verhoogde detectie van uitbreiding buiten de prostaat. Smith Sehdev et al [2001] onderzochten 10 verschillende sampling methoden bij 78 T1c tumoren en vonden de meest acceptabele partiële sampling methode het insluiten van de gehele dorsale zijde van de prostaat plus één midanterieure sectie van rechts en links. Als één van deze anterieure secties tumor toonde, dan werden alle ipsilaterale anterieure zijden ook onderzocht. In vergelijking met een totale insluiting van de prostaat detecteerde deze partiële sampling methode 98% van de tumoren met Gleason score ≥ 7 , 100% van de positieve resectieranden en 96% van de uitbreiding buiten de prostaat. In 32% van de gevallen was additionele insluiting noodzakelijk. Iremashvili et al. (2013 a en b) kwam tot vergelijkbare conclusies in een studie van 617 casus, waarbij de complete dorsale insluiting en partiële ventrale insluiting de beste partiële insluitingsmethode was, maar waarbij toch nog 5% positieve resectieranden en 7% EPE werden gemist. Bij een partiële sampling methode volgens alternerende lamellen werden 13% van de positieve resectieranden en 27% van extraprostatie extensie gemist.

Uiteraard dient men bij het niet terug kunnen vinden van het prostaatcarcinoom alsnog de gehele prostaat in te sluiten. Vanuit tijd- en kostenbesparende overwegingen kan partiële insluiting dus wel acceptabel zijn, vooral voor grote prostaten (>60 g), mits bovengenoemd protocol (dorsaal complete en ventraal partiële insluiting) wordt gebruikt en dit ook wordt vastgelegd in het pathologierapport. Dit is één van de aanbevelingen van de 2009 "ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens" (Samaratunga 2011). Andere aanbevelingen die hieruit volgden zijn: volledig inkten van het preparaat voor beoordeling resectieranden, lamellieren (op 3-4 mm) loodrecht op postero-rectale oppervlak en parasagittaal lamellieren van apex en basis lamel.

Microscopische rapportage

Meer dan 95% van de prostaatcarcinomen zijn acinaire adenocarcinomen. Aangezien het biologische gedrag van de zeldzamere subtypes anders kan zijn dan dat van de typische acinaire carcinomen, wordt aanbevolen om aparte subtypes of mengvormen te rapporteren.

Gleason score

Talrijke multivariate studies hebben aangetoond dat de differentiatiegraad volgens Gleason een sterke voorspellende waarde heeft voor het klinische beloop, inclusief respons op verschillende therapieën. De Gleason score kan worden gebruikt in nomogrammen om het risico op recidief te voorspellen na radicale prostatectomie (RP) [Partin 2001, Stamey 1999, Kattan 1999]. In RP preparaten worden vaak meerdere tumoren aangetroffen (die op tenminste 4 mm onderlinge afstand van elkaar zijn gelegen). Bij voorkeur wordt van elke individuele tumor de Gleason score aangegeven, en niet de middeling van de Gleason groeipatronen van alle tumoren. Een dominante of index tumor is niet altijd de prognostisch bepalende tumor, soms kan dat een kleine perifeer gelegen tumor met hogere Gleason score zijn [Ruijter 1996]. In het RP preparaat wordt de Gleason score gerapporteerd als dominante + secundaire graad. Een hogere tertiaire graad (4 of 5), vooral indien >5% van het tumor volume is prognostisch ongunstig en wordt ook vermeld [Harnden 2007]. Wanneer de patiënt voorafgaand aan de radicale prostatectomie hormonale therapie heeft gehad, wordt afgeraden om een Gleason score te geven, maar in plaats daarvan de mate van regressie [Montironi 1996].

Tumorvolume

Tumorvolume is geen onafhankelijke prognostische factor en heeft dus geen additionele waarde boven Gleason score, pT-stadium en status resectieranden [Epstein 2004, Stamey 1999, van Oort 2008a]. Er kan daarom ook worden volstaan met het vermelden van de afmetingen van de tumor. In verschillende studies werd aangetoond dat de maximale tumordiameter correleerde met tumorvolume, Gleason score, percentage positieve resectieranden, stadium en biochemisch recidief [Renshaw 1998, Eichelberger 2005], maar niet in alle studies was dit een onafhankelijke prognostische factor [Van Oort 2008a].

Stagering

Stagering is van bewezen prognostisch belang. Stagering dient uiteraard plaats te vinden volgens het meest recente TNM protocol (2009 of latere versies). In tegenstelling tot de klinische T2 substagering heeft de pathologische T2 substagering: 1) geen prognostische waarde, 2) toont slechte correlatie met de klinische T2 substagering, 3) heeft geen rationele onderliggende criteria [Freedland 2004, Hong 2008, Van Oort 2008b] en is derhalve optioneel. pT3a betekent uitbreiding buiten de prostaat ('extraprostatic extension' (EPE). Dit wordt gedefinieerd als uitbreiding in vetweefsel of uitbreiding buiten de contouren van de prostaat. In de apex, waar de prostaat grenst aan de bekkenbodemspieren, houdt tumoringroei tussen dwarsgestreepte spiervezels niet automatisch EPE in. De mate van EPE is van prognostische waarde [Van Veggel 2011, Mazzucchelli 2002]. De beoordeling van EPE is lastig omdat er geen prostaatkapsel is. Van der Kwast et al [2006] toonden aan dat er een matige inter-observer overeenkomst was tussen lokale pathologen en centrale review patholoog met betrekking tot de beoordeling van zowel resectieranden als EPE, met negatieve gevolgen voor de significantie van deze parameters voor de prognose bij beoordeling door lokale pathologen. Er werd op de 2009 ISUP conferentie geen internationale consensus bereikt over de definitie van substratificatie van EPE. Consensus bestond er wel voor het meten van de diepte of radiaire uitbreiding (loodrecht op het prostaattoppervlak) en het vermelden van de lokatie van EPE [Magi-Galluzzi 2011]. Uitgebreide en focale EPE worden op verschillende manieren gedefinieerd (meer of minder dan een paar tumorbuizen, meer of minder dan 1 'high power field', meer of minder dan 0.6 mm radiaire uitbreiding buiten de prostaat) maar met, zoals uit een recente studie bleek, vergelijkbare uitkomsten [Van Veggel 2011]. Om praktische redenen kan EPE waarschijnlijk het best worden gedefinieerd als focaal of minimaal, als de radiaire uitbreiding niet meer is dan de diameter van 1 'high-power microscopic field' (HPF; 40x; diameter 0.6 mm) en uitgebreid als deze meer bedraagt dan 1 HPF. Alleen microscopische invasie van de m. detrusor wordt gestageerd als pT3a [Magi-Galluzzi 2011, Srigley 2000]. Macroscopische ingroei in de blaashals, zoals vastgesteld door de uroloog, wordt gestageerd als pT4.

Positieve resectieranden (R+)

Patiënten met positieve resectieranden hebben een significant en onafhankelijk verhoogd risico op biochemische progressie [Sakr 1996, Connelly 2004].

Om te bepalen of de resectievlakken van het prostatectomie preparaat vrij zijn, dient het gehele preparaat geïnk te zijn voordat het wordt gesneden. Een positief resectievlak wordt gedefinieerd als lokalisatie van de tumor in het geïnkte resectievlak (inkt op de tumorcellen). Ambigue termen als "krap vrij" zijn niet wenselijk. Tumorcellen nabij maar niet in de geïnkte resectierand betekent een negatief resectievlak. Een positief resectievlak is onafhankelijk van het stadium en is geen bewijs voor extraprostatiche extensie. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen R1 zonder aanwezigheid van extraprostatic weefsel op die plaats (of 'extraprostatic extension' (EPE) elders), ten gevolge van incisie in de prostaat door de uroloog, en R1 waarbij

tumoruitbreiding buiten de prostaat (EPE) tot in het snijvlak reikt. R1 zonder aantoonbare EPE moet worden gestageerd als pT2+, omdat er geen uitspraak kan worden gedaan over eventuele EPE aan de kant van het positieve resectievlak [Montironi 2003].

Er zijn aanwijzingen dat de uitgebreidheid van het positieve chirurgische resectievlak een onafhankelijke prognostische factor is [Van Oort 2010, Ochiai 2008, Chuang 2007], maar er is geen bewijs dat de plaats van het positieve resectievlak een onafhankelijke prognostische factor is. Op de 2009 "ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy specimens" was er consensus over het vermelden van zowel de plaats als de uitgebreidheid van de positieve resectieranden in mm cumulatieve lineaire lengte [Tan 2011], als feedback naar uroloog en voor eventuele aanvullende radiotherapie. Vermelden van het Gleason groeipatroon in het positieve resectievlak is optioneel, aangezien er nog onvoldoende consistent bewijs is dat dit een onafhankelijke prognostische factor is [Van Oort 2010, Brimo 2010]. Positieve resectievlakken worden bij de stagering vermeld als R1 bij microscopische resttumor, en R2 als macroscopische resttumor.

Het kan wenselijk zijn dat de patholoog aangeeft of de prostatectomie compleet is geweest of dat resectievlakken door benigne prostaatweefsel heen lopen en er dus prostaatweefsel is achtergebleven, omdat dit kan leiden tot onvoldoende daling van het serum PSA na de radicale prostatectomie, hierover was geen consensus.

Zie ook *aanverwant* aan de rechterzijde van de pagina voor:

Lokalisatie van prostaat naaldbiopten

Pathologie rapportage prostaat naaldbiopen

Pathologie rapportage radicale prostatectomie

Pathologie pelviene lymfeklieren

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Protocollaire verslaglegging PALGA

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

Landelijke protocollen histologie:

<u>Adnexen</u> (voorheen Ovariumcarcinoom)
<u>Blaas-Urethercarcinoom</u>
<u>Cervixcarcinoom</u>
<u>Colonbiopt-TEM(1)</u>
<u>ColonRectumcarcinoom</u>
<u>Endometriumcarcinoom</u>
<u>Longcarcinoom</u>
<u>Long- & Pleurabiopt</u>
<u>Long - Moleculaire Bepalingen</u>
<u>Maag-Oesofaguscarcinoom</u>
<u>MammacarcinoomTotaal</u> & <u>Mammabiopsie</u>
<u>Melanoom</u>
<u>Nier-Pyelum-Uretercarcinoom</u>
<u>Oogmelanoom</u>
<u>Pancreascarcinoom</u>
<u>Plaveiselcelcarcinoom van de Huid</u>
<u>Prostaatcarcinoom</u>
<u>Prostaat - Prostaatbiopsie</u>
<u>Schildkliercarcinoom</u>
<u>Schildklierpunctie</u>
<u>Testiscarcinoom</u>

Voor informatie omtrent dit protocol kunt u wenden tot : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700).
Of stuur een bericht naar paul.seegers@palga.nl of stichting@palga.nl

Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP/CKBU.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2021

Laatst geautoriseerd : 21-09-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom - Bewerking pelviene lymfeklierdissectie

Uitgangsvraag

Bewerking Pelviene Lymfeklierdissectie of vriescoup onderzoek?

Aanbeveling

Er is geen indicatie voor routinematig verrichten van vriescoupe onderzoek bij (extended) pelviene lymfeklierdissectie. Een macroscopisch verdachte lymfeklier kan aanleiding zijn voor vriescoupe onderzoek, maar dit lijkt met name zinvol bij een blijvende verdenking op metastasen na aansnijden en macroscopische inspectie door de patholoog.

Overwegingen

De uitvoering van vriescoupe onderzoek op vervette lymfeklieren is moeizaam en beperkt betrouwbaar, omdat er een verschil is tussen optimale temperatuur voor de snijbaarheid van vetweefsel en lymfeklierweefsel. Is het vetweefsel goed snijbaar, dan versplintert het lymfeklierweefsel. Is het lymfeklierweefsel optimaal snijbaar, dan zorgt het niet goed snijdbare vetweefsel voor artefacten, zoals plooiën, wegvallen van weefsel etc.

Een macroscopisch verdachte lymfeklier op basis van grootte en vorm wordt in 1.8% veroorzaakt door incidentele pathologie [Winstanley 2002].

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van vriescoupe onderzoek op lymfekliermetastasen varieert tussen de 30-70%, met een fout-negatief percentage van gemiddeld 40-70%.

Niveau 2 Young 1999, Beissner 2002, Song 2010

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit voor kleine metastasen (<5mm) varieert tussen 10-50%.

Niveau 2 Kakehi 2000, Song 2010, Ponholzer 2012

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van vriescoupe onderzoek hoger is indien de indicatie bepaald wordt door de patholoog, in plaats van de uroloog.

Niveau 3 Naraghi 1996

Het is aannemelijk dat vriescoupe onderzoek tijdens de operatie slechts kosteneffectief is bij hoog-risico patiënten (\geq cT2b en/of Gleason score >7 en/of PSA >20 ng/mL).

Niveau 2 Garrett 2003, Beissner 2002, Young 1999

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van nomogrammen hoger is dan die van vriescoupe onderzoek: 67% versus 30%.

Niveau 3 Beissner 2002

Samenvatting literatuur

Vriescoupe onderzoek (VC)

Een PubMed literatuursearch (met als zoektermen *prostate cancer *node *frozen section *met en zonder sensitivity *specificity) vanaf 1996 geeft 93 hits waarvan zeven studies over de waarde van intra-operatief VC onderzoek gaan, waarbij de uitkomst van VC werd vergeleken met een [extended] pelviene lymfeklierdissectie [[e]PLND].

Nomogrammen op PSA, cT en biopsie Gleason score geven een risico stratificatie op het voorkomen van lymfekliermetastasen (N+) in laag-risico groep [cT1-T2a en PSA <10 ng/mL en GS <7] met een kans van <1-4% op N+, matig-risico groep [\leq cT2b, PSA 10-20 ng/mL, GS = 7] met een kans van <18% op N+ en hoog-risico groep [\geq cT2b en/of PSA >20 ng/mL en/of GS >7] met een kans van >18% op N+. [Partin 2001, Makarov 2007, Eifler 2012] gebaseerd. De meeste van deze nomogrammen zijn gebaseerd op PLND en niet op ePLND. In laag-risico patiënten stijgt het percentage N+ bij ePLND naar 3-7.4% [Burkhard 2006, Heidenreich 2007, Weckermann 2006].

Vriescoupe onderzoek tijdens de operatie is slechts kosteneffectief gebleken bij hoog-risico patiënten [Garrett 2003, Beissner 2002, Young 1999], omdat metastasen weinig voorkomen bij lagere risicogroepen, en ook kunnen voorkomen in macroscopisch onverdachte lymfeklieren, met als gevolg een hoog fout-negatief percentage (33-70%) bij vriescoupe onderzoek van de lymfeklieren. Garrett [2003] vond in een retrospectieve studie van 95 patiënten (2.4% pN1) een sensitiviteit voor VC van 100%. Beissner [2002] vond in een retrospectieve studie van 530 patiënten die een RP en PLND ondergingen, een sensitiviteit voor VC van 30.3% en fout-negatieven van 69.7% voor alle risicogroepen, respectievelijke sensitiviteit en fout-negatieven voor laag-risico groep 50% en 50% (1% N+), voor matig-risico groep 28.6% en 72% (4% N+) en voor hoog-risico groep 33.3% en 67% (N+ 27%). Risico stratificatie op basis van een nomogram gaf een sensitiviteit van 67% en deed het dus beter dan VC onderzoek. Young [1999] vond in een prospectieve studie van 84 patiënten (12% N+) waarin altijd een VC werd verricht volgens standaard PA protocol en 3-6 VC / patiënt werden genomen (indicatie patholoog), een sensitiviteit en fout-negatieven van respectievelijk 60% en 40%. Sensitiviteit van VC voor macroscopisch niet-zichtbare metastasen varieert van 10%-50% [Kakehi 2000, Song 2010, Ponholzer 2012]. Kakehi [200] vond in een retrospectieve studie van 88 patiënten die standaard een VC ondergingen een sensitiviteit voor VC van 70%, waarvan 100% voor macroscopisch zichtbare metastasen [indicatie patholoog] en 50% voor microscopische metastasen. Song [2010] vond in een retrospectieve studie van 394 patiënten met een RP en PLND waarbij VC werd verricht op elke verdachte lymfeklier en tenminste 1 of 2 representatieve lymfeklieren per patiënt bij 8% N+, met voor VC een sensitiviteit van 39%, en 60.7% fout-positieven, alle <5mm (sensitiviteit voor micrometastasen 10%). Ponholzer [2012] vond prospectief in een kleine patiëntengroep [N=54] van matig- en hoog-risico groep waarin sentinel node en VC werd gevolgd door ePLND een sensitiviteit voor de VC van 50% en voor de sentinel node procedure van 96%.

De enige grote prospectieve studie dateert uit 1996 [Naraghi 1996], waarin 241 PLND werden uitgevoerd bij PSA <20 ng/mL, cT2 en negatieve pre-operatieve N en M screening, met VC indien er palpatoir [indicatie uroloog] verdachte lymfeklieren waren (n=43; 18%). De opbrengst van VC was 0%, percentage pN1 was 4.1%, waarvan de helft bij GS >7. Mogelijk hadden 5 N+ in palpatoir normale lymfeklieren gedetecteerd kunnen worden indien deze vers waren aangesneden (hetgeen de sensitiviteit van VC op indicatie van de patholoog dan nog beperkt tot 50%).

Omdat een radicale prostatectomie (RP) in principe alleen verricht wordt bij gelokaliseerde ziekte, met een

laag risico op metastasen, is ook het aantal positieve lymfeklieren dat gevonden wordt bij een pelviene lymfeklierdissectie meestal laag, niet meer dan één of twee positieve klieren [Tokuda 2010]. Door het gebruik van risicotabellen (nomogrammen) is de noodzaak voor vriescoupe onderzoek van lymfeklieren afgenomen, evenals de noodzaak om bij iedere RP een lymfeklierdissectie te doen. Dit is mogelijk discutabel, omdat er vanuit enkele retrospectieve studies aanwijzingen zijn dat een ePLND een betere overleving geeft, maar dit moet nog bevestigd worden door prospectieve studies (zie verder).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Extended pelviene lymfeklierdissectie

Uitgangsvraag

Extended pelviene lymfeklierdissectie (ePLND)

Aanbeveling

De conclusie van het pathologie verslag dient minimaal de volgende items te vermelden:

- totaal aantal uitgenomen lymfeklieren
- aantal lymfeklieren met metastasen
- diameter van de grootste metastase

Er is geen norm voor het minimaal aantal lymfeklieren dat moet worden gevonden. Wel kan overwogen worden om bij minder dan 10 lymfeklieren ook het vetweefsel totaal in te sluiten.

Het wordt aanbevolen om bij het tellen van het aantal lymfeklieren macroscopische dissectie en microscopische beoordeling te integreren, en een lymfeklier pas als zodanig te benoemen als er tenminste een kapsel en/of sinus aanwezig is.

Overwegingen

Addendum. Pathologie pelviene lymfeklierdissectie

Bij macroscopisch onderzoek worden de lymfeklieren door palpatie geïdentificeerd in het vetweefsel, waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat pelviene lymfeklieren soms langgerekt en sterk vervet kunnen zijn. Indien identificatie door palpatie niet goed mogelijk is, wordt het weefsel gelamelleerd in 4 mm plakken en alsnog een poging gedaan om lymfeklieren in zijn geheel te reconstrueren. Per cassette wordt aan gegeven hoeveel delen van een lymfeklier worden ingesloten, zodat bij microscopische evaluatie en telling hiermee rekening kan worden gehouden.

Alle lymfeklieren worden totaal ingesloten. De afmeting van een metastase wordt gedocumenteerd, macroscopisch (indien zichtbaar) en microscopisch. Indien minder dan 10 lymfeklieren worden gevonden kan overwogen worden om het resterende vetweefsel totaal in te sluiten.

In de conclusie van het PA-verslag moeten vermeld worden: het aantal gevonden lymfeklieren, het aantal positieve lymfeklieren en de diameter van de grootste metastase. Het vermelden van extranodale uitbreiding en de Gleason score van de metastase is optioneel.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat extended PLND een groter aantal lymfeklieren oplevert met twee of drie keer zoveel kans op detectie van lymfekliermetastasen.

Niveau 1 Masterson 2006, Heidenreich 2002, Allaf 2004; Touijer 2007, Briganti 2007, Briganti 2009

Het is aannemelijk dat het aantal gevonden lymfeklieren sterk varieert tussen verschillende centra als gevolg van verschillen in klinische praktijk tussen zowel urologen onderling als pathologen en PA-laboratoria. Er bestaat geen officiële norm voor het aantal lymfeklieren dat gevonden moet worden.

Niveau 2 Masterson 2006, Stein 2007, Parkash 2010, Meijer 2012

Het is aannemelijk dat de diameter (of volume) van de metastase een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving. Extranodale extensie (ENE) heeft dit niet.

Niveau 2 Cheng 2000, Boormans 2008, Fleischmann 2008

Het is aannemelijk dat het aantal positieve lymfeklieren (1, 2 of >2) een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving.

Niveau 2 Cheng 2001, Masterson 2006, Briganti 2009, Von Bodman 2010

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is dat de Gleason score van een lymfekliermetastase een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Aantal gevonden lymfeklieren

De extended pelviene lymfeklierdissectie (ePLND) is de beste stageringsmethode. Het aantal lymfeklieren dat gevonden wordt varieert sterk tussen verschillende centra als gevolg van verschillen in klinische praktijk tussen zowel urologen onderling als pathologen en PA-laboratoria [Masterson 2006, Parkash 2010, Meijer 2012]. De verklaring voor deze verschillen vanuit de urologische praktijk, kunnen liggen in de techniek en de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie en de wijze van aanleveren – per zijde en bloc in één container of in meerdere containers per regio verdeeld, hetgeen een hogere opbrengst geeft [Masterson 2006, Stein 2007]. Extended PLND levert een groter aantal lymfeklieren op met twee of drie keer zoveel kans op detectie van lymfekliermetastasen [Briganti 2009b, Masterson 2006, Heidenreich 2002, Allaf 2004; Touijer 2007]. Briganti et al [2007] vond in een studie van 858 patiënten waarbij ePLND was gedaan dat de kans op detectie van lymfekliermetastasen toenam met het aantal uitgenomen lymfeklieren [mediaan van 14 lymfeklieren bij N0 en 18 lymfeklieren bij N1 ($p < 0.001$)]. Masterson et al [2006] vonden in een studie van 5038 patiënten, 175 patiënten met lymfekliermetastasen (3.8%), ook een significante relatie tussen het aantal verwijderde lymfeklieren en het aantal positieve lymfeklieren ($p < 0.0005$; mediaan van 9 lymfeklieren). Er bestaat geen officiële norm voor het aantal lymfeklieren dat gevonden moet worden, maar sommige studies leveren een gemiddelde van 20 (SD 6.6) lymfeklieren per patiënt [Weingärtner 1996]. In een onderzoek van de International Society of Urological Pathologists (ISUP) onder pathologen, bleek dat het aantal in de praktijk gevonden lymfeklieren grote verschillen toonde: 46% vond <5 lymfeklieren per RP; 40% vond 5-10 lymfeklieren; 8% vond 11-15 lymfeklieren en 3% vond >15 lymfeklieren [Berney 2011]. Verschillen in gevonden aantallen lymfeklieren kunnen ook ontstaan door verschillen in de pathologie praktijk. In dezelfde ISUP survey bleek 27% van de pathologen al het ingezonden materiaal in te sluiten en te onderzoeken, en 60% alleen macroscopisch identificeerbare lymfeklieren, terwijl 8% slechts één coupe uit iedere lymfeklier nam. In de ISUP 2010 consensus bijeenkomst over dit onderwerp werd dit laatste algemeen inadequa

gevonden. Er werd geen consensus bereikt over het al (41% pro) dan niet (59% tegen) geheel onderzoeken van al het ingezonden weefsel (inclusief vet). Bij prostaatacarcinoom worden in ongeveer 6.5% van PLND metastasen gevonden in niet-palpabele lymfeklieren alsook in het vetweefsel [Epstein 1986, Montironi 2003]. Ook de dissectie techniek van de patholoog kan tot verschillen in gevonden aantallen leiden, waarbij de sterke vervetting met slechts een kleine rand van resterend perifeer lymfeklierweefsel, soms ook nog discontinue, en de axiaal afgeplatte en longitudinaal relatief lange vorm van de pelviene lymfeklieren complicerende factoren zijn bij de identificatie en preparatie uit het omliggende vetweefsel en de microscopische reconstructie na lamelleren en inbedden [Wintanley 2002]. Eén lymfeklier kan derhalve gemakkelijk geïnterpreteerd worden als meerdere lymfeklieren. Ook blijkt dat de definitie van een lymfeklier verschillend wordt gehanteerd waarbij voor de ene patholoog een kapsel en sinus een minimale eis is, en voor de ander een lymfocyten aggregaat al voldoende is [Parkash 2010]. Parkash et al [2010] onderzochten de variabiliteit in tellen tussen 10 verschillende pathologen en vond bij een gemiddelde van 5.7 lymfeklieren een standaardvariatie van 1.3 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van ± 2.6 .

Diameter metastase

In de ISUP 2010 consensus bijeenkomst werd wel consensus bereikt over het vermelden van het aantal gevonden lymfeklieren (95%) en het vermelden van de maximale diameter van de grootste lymfekliermetastase (81%). Drie studies tonen aan dat de diameter (of volume) van de metastase in multivariaat analyse een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving (CSS) en niet extranodale extensie (ENE). Cheng et al includeerde 212 patiënten en rapporteerde een mediaan van 14 lymfeklieren en 57% ENE, Boormans et al. includeerde 142 patiënten en rapporteerde gemiddeld 10 lymfeklieren en 44.4% ENE en Fleischmann et al. includeerde 102 patiënten en rapporteerde een mediaan van 21 lymfeklieren en 70% ENE. Een studie van Griebing et al. uit 1997 includeerde 60 patiënten en rapporteerde 57% ENE en vond wel een onafhankelijke voorspellende waarde voor extranodale extensie en CSS. De cut-off level van de diameter van de metastase varieerde echter per studie van 2 mm [Cheng 2000, Cheng 2012], 3 mm [Boormans 2008] tot 6 mm [Fleischmann 2008].

Aantal positieve lymfeklieren

Het aantal positieve lymfeklieren (1, 2 of >2) heeft eveneens een voorspellende waarde [Cheng 2001, Masterson 2006, Briganti 2009a, Von Bodman 2010]. Masterson et al [2006] vonden in een studie met 175 lymfeklier positieve patiënten een significante correlatie tussen het aantal positieve lymfeklieren en aantal biochemische recidieven, met verdubbeling van de HR bij meer dan 1 positieve lymfeklier. In de studie van Briganti et al [532 patiënten] was de 15 jaars kanker-specifieke overleving voor 1 of 2 positieve lymfeklieren 84% versus 62% voor >2 positieve lymfeklieren [$p < 0.001$]. In de studie van Von Bodman et al [207 patiënten] was de 2-jaars recidief-vrije overleving 65% bij één positieve lymfeklier, 48% bij twee en 10% bij drie positieve lymfeklieren. Er zijn ook indicaties dat lymfeklier dichtheid een grotere voorspellende waarde heeft. Cai et al [2011] vonden bij 124 lymfeklier positieve patiënten [gemiddeld 5.2 lymfeklieren] dat niet het aantal positieve lymfeklieren, maar wel de lymfeklier dichtheid een onafhankelijke voorspellende factor was voor biochemisch recidief. De huidige TNM classificatie geeft op dit moment nog geen substratificatie voor positieve lymfeklieren. De incidentie van lymfeklier metastasen is laag, en de gepubliceerde studies betreffen case series, en geen gerandomiseerde multicenter trials.

Gleason score metastase

In een studie met 242 geïncludeerde patiënten had 45% in de metastase een hogere Gleason score dan in de primaire tumor [Cheng 1999]. Hoewel in univariate analyse er wel een significant slechtere overleving was (RR 1.8; BI: 0.7-4.7), bleek dit in de multivariaat analyse met correctie voor tumorvolume van de metastase niet meer een onafhankelijke prognostische factor. In een studie met 142 geïncludeerde patiënten werd in multivariaat analyse wel een correlatie gevonden voor zowel Gleason score (≤ 7 versus > 7) als tumorvolume (≤ 3 mm versus > 3 mm) van de metastase respectievelijk HR 1.8, CI: 1.1–3.1, $p=0.021$ en HR 2.2, CI: 1.0–4.7, $p=0.046$ [Boormans 2008]. In een studie met 201 geïncludeerde patiënten was de Gleason score ook in univariate analyse, maar niet in multivariaat analyse, een predictieve factor [Hofer 2006]. Voor tumor volume en ENE werd geen correlatie gevonden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - Behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom

Het betreft hier een deels consensus based, deels evidence based revisie van de paragraaf T1-2 N0 M0 van versie 1.0 (2007) van de richtlijn.

In dit hoofdstuk wordt met gelokaliseerd prostaatacarcinoom bedoeld: cT1-2 Nx-0 Mx-0 [UICC 2010].

Op grond van verschillende tumorparameters kan het gelokaliseerde prostaatacarcinoom ingedeeld worden in drie risicogroepen, waarbij de werkgroep ervoor heeft gekozen de EAU/ESTRO indeling aan te houden [Ash 2000]:

- Laag-risico: T1c-T2a, Gleason score <7, iPSA <10 ng/mL
- Matig-risico: T2b-c, of Gleason score 7, of iPSA 10-20 ng/mL [bij twee ongunstige factoren: hoog-risico]
- Hoog-risico: T3, of Gleason score >7, of iPSA >20 ng/mL [één of meer factoren].

Bij een pT1a carcinoom [incidenteel carcinoom, gevonden bij TURP in <5% van de chips, wordt geen verdere behandeling geadviseerd in verband met de geringe kans op progressie. Bij een pT1b carcinoom [>5% van de chips] is verdere behandeling afhankelijk van de PSA-waarde, de Gleason score van het verwijderde materiaal en de patiëntkarakteristieken.

Voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom kan, naast actief volgen en waakzaam afwachten, gekozen worden voor één van de drie behandelingen met curatieve intentie: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie.

Omdat de gemiddelde kans op overleving voor alle opties ongeveer gelijk is, wordt de keuze van behandeling ook beïnvloed door de kans op het ontwikkelen van langdurige bijwerkingen per modaliteit en de wens van de patiënt [Hall 2003]. De voorlichting aan de patiënt en het patiënt perspectief worden verder besproken in het hoofdstuk nazorg en nacontrole.

In de Verenigde Staten is het aantal behandelingen met de drie actieve modaliteiten inmiddels vrijwel gelijk. Te verwachten valt dat dit binnen enkele jaren in de meeste Europese landen ook zo zal zijn.

Behandelingen, zoals cryochirurgie, 'high intensity focused ultrasound' [HIFU] en focale therapie, waar nog onvoldoende ervaring mee bestaat en onvoldoende gegevens over de effecten op langere termijn bekend zijn, worden hier niet besproken. De werkgroep gaat er vanuit dat deze behandelingen slechts in onderzoeksverband worden uitgevoerd, met - bijbehorend - informed consent.

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in navigatie op de onderliggende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ash D, Flynn A, Battermann JJ, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2000;57:315-21.
- 2 - Hall JD, Boyd JC, Lippert MC, Theodorescu D. Why patiënts choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey. Urol 2003;61:402-7.

Prostaatacarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij actief volgen

Uitgangsvraag

Wat is de te verwachten uitkomst bij actief volgen?

Aanbeveling

Bij patiënten met een laag-risico (T1c-2a, Gleason score <7, iPSA <10 ng/mL en slechts 1 of 2 positieve biopten) verdient een beleid van actief volgen de voorkeur. Men dient uit te leggen dat de kans op significant worden van de tumor erg klein is en dat er bij progressie (PSA stijging of meerdere positieve biopten tijdens de follow-up) altijd nog een in opzet genezende behandeling kan worden ingesteld. Actief volgen is dus iets anders dan een afwachtend beleid, waar men gaat behandelen als er symptomen van het prostaatacarcinoom gaan optreden. In de meeste gevallen zal dan een hormonale behandeling worden gestart. Ook bij patiënten met een matig- of hoog-risico wordt actief volgen overwogen indien er naast de leeftijd sprake is van duidelijke comorbiditeit die de levensverwachting negatief beïnvloedt.

Overwegingen

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen actief volgen en waakzaam afwachten. Bij het eerste beleid zal bij progressie altijd nog een behandeling met curatieve intentie plaatsvinden en bij het tweede beleid zal pas behandeld worden als er symptomatische progressie optreedt. Het laatste beleid zal bij dit stadium van prostaatacarcinoom in de meeste gevallen gevolgd worden bij patiënten op oudere leeftijd of indien er sprake is van significante comorbiditeit.

Uit de Canadese studie van Klotz et al [2005] en screeningsstudies kan afgeleid worden dat bij patiënten met gunstige prognostische factoren overbehandeling voorkomen moet worden. Als het niet behandelen of afwachten tot optreden van kenmerken van progressie overwogen wordt bij mannen met een laag-risico prostaatacarcinoom en een gevorderde leeftijd, moeten wellicht ook objectievere maatstaven gehanteerd worden dan alleen 'de levensverwachting' op basis van de gegevens van het bureau voor de statistiek. Comorbiditeit scores kunnen daarbij behulpzaam zijn [de Groot et al 2003].

Mannen die worden 'behandeld' volgens het principe van actief volgen lijken meer behoefte te hebben aan psychosociale ondersteuning dan mannen die behandeld worden met chirurgie of radiotherapie [Galbraith et al 2001].

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat bij een gelokaliseerd prostaatacarcinoom actief volgen niet tot een hogere sterfte leidt dan operatieve behandeling; wel is de ziekte-specifieke sterfte hoger.

Niveau 2 A2 Bill-Axelson 2005, B Hugoson 1997, Johansson 1997

Het is aannemelijk dat actief volgen verantwoord is bij mannen met een laag-risico prostaatacarcinoom (Gleason score <7, beperkte tumoromvang en PSA <10 ng/mL).

Niveau 2 B Wilt 2012, Albertsen 1998, Steinberg 1998

Samenvatting literatuur

Uit Scandinavisch onderzoek is gebleken dat actief volgen van patiënten zonder aangetoonde metastasen die een niet curatieve behandeling of geen behandeling kregen een kanker-specifieke mortaliteit van 50% liet zien na 15 jaar. Van de 65 patiënten die meer dan 10 jaar overleefden was de mortaliteit ten gevolge van prostaatacarcinoom 63% [Aus 1995, Hugosson 1997]. In een Deens onderzoek werd gekeken naar het natuurlijk beloop bij 719 patiënten met een prostaatacarcinoom zonder behandeling [Borre 1997]. Van de groep patiënten had 31% een gelokaliseerde tumor. Ziekte-specifieke overleving voor de gehele groep patiënten was na 5 jaar 38% en na 10 jaar 17%. Voor de gelokaliseerde tumoren waren deze cijfers respectievelijk 71% en 42%. Van een groep van 223 patiënten zonder behandeling, beschreven door Johansson, ontwikkelde slechts 13% metastasen na een volgtijd van 15 jaar en overleed 11%. Echter na 15 jaar stegen deze getallen duidelijk van 15 tot 44 per 1000 persoonsjaren. De kleine groep patiënten die wel behandeld was door middel van operatie of bestraling had geen betere resultaten wat betreft metastasering of overleving [Johansson 1997, 2004].

Albertsen et al hebben gekeken naar de kans op overlijden aan prostaatacarcinoom in relatie tot tumorkenmerken. Hieruit blijkt dat voor de laag-risico groep de kans te overlijden gelijk is aan die van mannen zonder aangetoond prostaatacarcinoom in dezelfde leeftijdsgroep. In een update van deze studie wordt geen toename van de mortaliteit gezien na een follow-up van meer dan 15 jaar [Albertsen 1998, 2005]. Neulander et al hebben een groep van 54 patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom gevolgd. Hormonale therapie werd gegeven bij duidelijke progressie en was noodzakelijk bij 28 patiënten [52%], waarvan 10 biochemische progressie toonden, 11 lokale progressie, 4 beide en 3 metastasen. De gemiddelde tijd tot progressie was 35 maanden. Statistisch significante voorspellende factoren waren PSA >10 ng/mL en Gleason score >6 [Neulander 2000]. McLaren et al beschreven de rol van de PSA-verdubbelingstijd (PSAdt) en de kans op klinische tumorprogressie [bepaald door middel van rectaal toucher] bij patiënten waar tot actief volgen was besloten. Circa 40% van de patiënten met een T1 en 51% met een cT2 tumor waren klinisch progressief na 2 jaar, oplopend tot 60% na 3 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten met een PSAdt van <18 maanden toonden progressie binnen 6 maanden [McLaren 1998].

Klotz vond een mediane PSAdt van 7 jaar; 42% had een PSAdt van meer dan 10 jaar. De auteur adviseert om bij een PSAdt van minder dan 3 jaar te behandelen [Klotz 2005].

Choo et al deden een prospectieve studie naar de resultaten van actief volgen. Na 5 jaar was 70% van de patiënten nog zonder actieve behandeling. Er werd een groot verschil gevonden in PSAdt met een mediaan van ruim 6.5 jaar [Choo 2002]. Bij 88 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom, beschreven in een artikel van Patel et al ontwikkelden 22 patiënten na mediaan 44 maanden progressie en werden vervolgens alsnog behandeld [17 prostatectomie, 13 radiotherapie en 1 hormonale behandeling]. Slechts bij één patiënt na radiotherapie ontstond vervolgens biochemische progressie [Patel 2004].

Steinberg et al concludeerden na een literatuurstudie dat actief volgen het meest verantwoord is bij patiënten met een goed [misschien ook matig] gedifferentieerd prostaatacarcinoom in een vroeg stadium en een levensverwachting van minder dan 10 jaar. Bij patiënten met een langere levensverwachting en agressieve of uitgebreide vorm van al actief volgen echter leiden tot een groter aantal sterfgevallen ten gevolge van prostaatacarcinoom [Steinberg 1998].

Bill-Axelsson et al gaven recent een update van de resultaten van een eerdere gerandomiseerde studie beschreven door Holmberg tussen afwachten en radicale prostatectomie bij een groep van 695 patiënten

met klinisch gedetecteerde prostaatcarcinoom.

Na een mediane volgtijd van 8.2 jaar was de totale sterfte voor actief volgen en radicale prostatectomie, respectievelijk 106 en 83 patiënten en de sterfte aan prostaatcarcinoom 50 en 30. Ook was de kans op het ontstaan van metastasen lager na operatie [RR: 0.60; 95%BI: 0.42-0.86]. Patiënten met een pT1b, T1c en cT2 tumor werden geïncludeerd in deze studie, waarbij echter 76% een cT2 tumor had [Bill-Axelsson 2005, Holmberg 2002]. Wilt et al rapporteerden een gerandomiseerde studie waarbij door screening ontdekte patiënten met prostaatcarcinoom een radicale prostatectomie ondergingen of geobserveerd werden [Wilt, 2012] Radicale prostatectomie verminderde de algehele of prostaatcarcinoom-specifieke mortaliteit niet na 12 jaar follow-up in de laag-risico groep.

Tegenwoordig wordt prostaatcarcinoom in circa 75% van de gevallen gevonden op grond van een verhoogd PSA zonder palpabele afwijking en daarmee mogelijk tenminste vijf jaar eerder gediagnosticeerd. In dat verband is een studie van Carter et al van belang, waar 81 mannen werden gevolgd met T1c prostaatcarcinoom door middel van halfjaarlijkse PSA-controle, rectaal toucher en jaarlijkse biopsies [follow-up 12-58 maanden]. Bij 25 [31%] vonden zij progressie, waarvan 13 werden geopereerd [Carter 2002]. Van de Bergh et al hebben ook aangetoond dat tot 40% van de mannen met prostaatcarcinoom geen behandeling behoeften in de screeningsstudie van de ESRPC [Bergh, 2009].

Tabel 1: Samenvatting van resultaten van studies naar afwachtend beleid bij patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom

Referentie	Studie opzet	Aantal patiënten	Resultaten	Belangrijkste factor/predictor
Borre 1997	cohort studie	719	42% ziekte-vrije overleving na 10 jaar	niet aangegeven
Hugosson 1997	prospectieve studie	514	50% kanker-specifieke mortaliteit na 15 jaar	niet aangegeven
McLaren 1998	prospectieve studie	113	68% totale overleving 5 jaar zonder behandeling	PSAdt <18 maanden
Neulander 2000	prospectieve studie		52% progressie na gemiddeld 35 maanden	IPSA >10, Gleason score 6
Carter 2002	prospectieve studie	81	31% progressie bij T1c tumoren	herhaalde positieve biopten
Patel 2004	retrospectieve studie	88	25% progressie na gemiddeld 44 maanden	iPSA en positieve herhalingsbiopten
Johansson 2004	cohort studie	223	daling cumulatieve progressie-vrije overleving van 45% naar 36% na >15 jaar bij onbehandelde patiënten	langere volgtijd
Bill-Axelson 2005	gerandomiseerde studie	695	grotere kans op kankersterfte [30 na operatie tegen 50 zonder behandeling]	operatie versus geen behandeling
Wilt 2012	Gerandomiseerde studie	731	Geen verschil in algehele of prostaatcarcinoom-specifieke overleving	

Uit een Nederlandse studie van Post [2001] bleek dat comorbiditeit de belangrijkste factor voor overleving was bij een cohort van 894 patiënten voor patiënten jonger dan 75 jaar.

Wat betreft de verschillende series voor actief volgen is het probleem dat er verschillende inclusiecriteria bestaan en vergelijking daarom moeilijk zal zijn. De eerste resultaten van de gerandomiseerde studies worden verwacht rond 2020.

Tabel 2

	N	Gemiddelde leeftijd	Criteria
Dall'Era [35]	376	62	Gleason $\leq 3+3$, PSA _{dt} ≤ 0.15 ng/dL, $\leq T2$, $\leq 33\%$ biopten positief, $\leq 50\%$ biopten
Van den Berg [36]	616	66	Gleason $\leq 3+3$, PSA ≤ 10 ng/mL, PSA _{dt} $\leq 0,2$ ng/dL, $\leq T2$, ≤ 2 biopten positief
Van As [37]	326	67	Gleason $\leq 3+4$, PSA ≤ 15 ng/mL, $\leq T2a$, $\leq 50\%$ biopten positief
Soloway [38]	230	64	Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL, $\leq T2$, ≤ 2 biopten positief, $\leq 20\%$ biopten positief
Klotz [34]	453	70	Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/mL [tot 1999: Gleason $\leq 3+4$, PSA ≤ 15 ng/mL], < 3 biopten positief, $< 50\%$ elk biopt
Tosoain [39]	633	66	Gleason $\leq 3+3$, PSA _{dt} ≤ 0.15 ng/mL, T1, ≤ 2 biopten positief, $\leq 50\%$ biopten
Adamy [40]	238	64	Gleason $\leq 3+3$, PSA ≤ 10 ng/mL, $\leq T2a$, ≤ 3 biopten positief, $\leq 50\%$ lengte

Tabel 3

	Mediane follow-up [maanden]	Progressie			Overleving [%]		
		Biopsie [%]	PSA / PSA _{dt}	Verzoek patiënt	OS	CSS	PFS
Dall'Era [35]	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg [36]	52	-	13	18	91	100	68
Van As [37]	22	13	18	2	98	100	73
Soloway [38]	32	10	-	-	100	100	73
Klotz [34]	82	9	14	3	68	97	70
Tosoain [39]	32	14	-	9	98	100	54
Adamy [40]	22	13	14	11	-	-	-

PSA_{dt}: PSA verdubbelingstijd; OS: algehele overleving; CSS: kanker-specifieke overleving; PFS: progressievrije overleving

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154:460-5.
- 2 - Hugosson J, Aus G. Natural course of localized prostate cancer. A personal view with a review of published papers. *Anticancer Res* 1997;17:1441-8.
- 3 - Borre M, Nerstrøm B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intend to cure. *Cancer* 1997;80:917-28.
- 4 - Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer: a prospective, population based study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-71.
- 5 - Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
- 6 - Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-80.
- 7 - Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
- 8 - Neulander EZ, Duncan RC, Tiguert R, et al. Deferred treatment of localized prostate cancer in the elderly: the impact of the age and stage at the time of diagnosis on the treatment decision. *BJU* 2000;85:699-704.
- 9 - McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1990;82:342-8.
- 10 - Klotz I. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-9.
- 11 - Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167:1664-9.
- 12 - Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171:1520-4.
- 13 - Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-6.
- 14 - Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2005;352:1977-84.
- 15 - Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2002;347:781-9.
- 16 - Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167:1231-4.
- 17 - Post PN, Hansen BE, Kil PJ, et al. The independent prognostic value of comorbidity among men aged < 75 years with localized prostate cancer: a population-based study. *BJU* 2001;87:821-6.
- 18 - Groot V de, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
- 19 - Gailbraith ME., Ramiez JM., Pedro LW. Quality of life, health outcomes, and identity for prostate cancer in five different treatments groups. *Oncology Nursing Forum* 200;28:552-60.

Prostaatcarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij radicale prostatectomie

Uitgangsvraag

Wat zijn de te verwachten uitkomsten bij radicale prostatectomie?

Aanbeveling

Voor het bepalen van de plaats van radicale prostatectomie als behandeloptie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom worden de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties besproken, waaronder ook uitwendige radiotherapie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen en waakzaam afwachten.

Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot radicale prostatectomie

Radicale prostatectomie wordt bij voorkeur verricht in instellingen waar deze ingreep regelmatig wordt uitgevoerd. Volgens de huidige kwaliteitsnormen van de NvU moet men minstens 20 procedures per jaar verrichten per locatie om deze ingreep te mogen verrichten. Harde criteria die deze getallen ondersteunen zijn er niet, hoewel in grotere series de morbiditeit kleiner lijkt wanneer er meer ingrepen worden verricht. Om goede resultaten te verkrijgen en te behouden is het zaak dat de procedure regelmatig door een vast team wordt verricht.

Overwegingen

Resultaten na radicale prostatectomie zijn afhankelijk van T-stadium, iPSA en Gleason score en van de chirurgische ervaring. Bedacht moet worden dat veel grote series resultaten geven van patiënten die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide staging mogelijk was door beperkte beeldvorming, nog niet bekend zijn van PSA-bepalingen en ontbreken van de Gleason indeling.

Het is noodzakelijk dat de operaties door een vast team uitgevoerd worden en dat minimaal 20 procedures per jaar verricht worden en dat de gegevens van de operatie ingevoerd worden in de landelijke database. Belangrijk is dat bij de voorlichting aan de patiënt de eigen resultaten van de chirurgische behandeling besproken worden.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat de 10-jaars (totale) overleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom na radicale prostatectomie ongeveer 75% is en de 15-jaars overleving ongeveer 60% en daarmee gelijk aan de te verwachten overleving bij mannen in dezelfde leeftijdsgroep zonder kanker. De ziekte-vrije overleving 10 jaar na radicale prostatectomie is ongeveer 75%.

Niveau 2 B Zincke 1994, Han 2001, Hull 2002, Swanson 2002, Stephenson 2011

Het is aannemelijk dat er na een radicale prostatectomie minder complicaties zijn, wanneer deze operatie

uitgevoerd wordt in een hoog-volume ziekenhuis en door een uroloog (team) die de ingreep regelmatig verricht.

Niveau 2 B Ellison 2000, Hu 2006, Begg 2002

De werkgroep is van mening dat er geen relatie is aangetoond tussen oncologische resultaten en aantal verrichte procedures (open of laparoscopisch).

Niveau 4

Er zijn geen aanwijzingen voor verschillen in oncologische resultaten na open, laparoscopische of robotgeassisteerde operaties.

Niveau 2 A2 Ficarra 2009, Tewari 2012

Volgens de NvU kwaliteitsnormen wordt het aanbevolen om tenminste 20 procedures per jaar te verrichten.

Niveau 4

Welk type operatie geeft de beste resultaten?

Het is aannemelijk dat het aantal positieve snijvlakken lager is na RALP dan na open prostatectomie of conventionele laparoscopie.

Niveau 2 A Tewari 2012

Het is aangetoond dat de continentie 12 maanden na operatie significant beter is na RALP vergeleken met laparoscopische of open operatie.

Niveau 1 A Ficarra 2012-1, A Ficarra 2012-2, A Asimakopoulos 2011

Het is aangetoond dat het aantal bloedtransfusies na RALP lager is dan na laparoscopische of open operatie.

Niveau 1 A Novara 2012

Het is aannemelijk dat het herstel van erectiele functie sneller is na RALP in vergelijking met laparoscopische operatie.

Niveau 2 B Porpiglia 2013

Samenvatting literatuur

Onder radicale prostatectomie wordt verstaan het verwijderen van de gehele prostaat inclusief [een gedeelte van] de zaadblaasjes. De behandeling kan zowel retropubisch als perineaal geschieden. Naast de open chirurgische techniek wordt [robot-geassisteerde] laparoscopische verwijdering van de prostaat in toenemende mate toegepast. Bij de zenuwsparende ingreep worden één of beide vaatzenuwstrengen dorsolateraal van de prostaat gespaard, waardoor de kans op erectiestoornissen afneemt. Dit is alleen mogelijk indien de aantoonbare tumor op ruime afstand van de vaatzenuwstreng gelegen is.

Voorafgaand aan de prostatectomie kan een lymfeklierdissectie plaatsvinden. Deze ingreep is geïndiceerd, wanneer de Gleason score >7, de PSA >10 ng/mL en er sprake is van een T3 tumor.

In het algemeen is de opnameduur 2-10 dagen en is er een periode van reconvalescentie. Voor Nederland zijn geen exacte cijfers bekend wat betreft deze twee zaken.

Radicale prostatectomie is de therapie waartegen andere behandelingsvormen worden afgezet, met als voordelen de pathologische staging van het tumorproces achteraf en eenvoudige biochemische controle vanwege de te verwachten niet-detecteerbare PSA waarden na operatie.

In 1994 beschreven Zincke et al de 15 jaars resultaten na radicale prostatectomie bij patiënten met een klinisch beperkt carcinoom $\leq T2c$. De totale overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 75% en 60% en gelijk aan de te verwachten mortaliteit bij een vergelijkbare leeftijdsgroep mannen zonder prostaatcarcinoom. Totale biochemisch- en klinisch recidief-vrije overleving waren na 10 en 15 jaar respectievelijk 52% en 40% en 72% en 61%. Patiënten met een hogere Gleason score hadden een slechtere overleving [93% voor Gleason score ≤ 3 ; 82% voor Gleason score 4-6; 71% voor Gleason score ≥ 7 na 15 jaar] [Zincke 1994].

De resultaten van Baltimore zijn beschreven door Han et al bij een groep van 2404 patiënten [behandeling in de periode 1982 tot 1999, volgperiode 1-17 jaar]. Bij 17% was sprake van een recidief, bij 9.7% alleen biochemisch, bij 7.5% klinisch. De totale ziekte-vrije overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 74% en 66%. De auteurs maakten wat betreft post-operatief recidief een onderscheid in drie groepen: -Gleason score 4+3 en Gleason score 8-10; -Gleason score 3+4; en Gleason score < 7 , waarbij Gleason score 4+3 dezelfde resultaten had als 8 tot 10 en Gleason score 3+4 tussen de vorige groep en de groep Gleason score < 7 in lag [Han et al 2001].

Hull analyseerde een groep van 1000 patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom, allen geopereerd in de periode 1983-1998 door één uroloog. De gemiddelde volgperiode was 53.2 maanden, mediaan 46.9 met een spreiding van 1 tot 170 maanden. Bij alle patiënten werd ook een lymfeklierdissectie verricht. Na 10 jaar was 75% ziekte-vrij en 84.2% vrij van metastasen. Actuariële kanker-specifieke overleving na die periode was 97.6%. Significante prognostische factoren waren initiële PSA-waarde, Gleason score en klinisch stadium. Bij 12.8% waren de resectieranden niet vrij [Hull 2002].

Langetermijn resultaten worden beschreven in een artikel van Swanson. De minimale volgtijd was 22.5 jaar. De totale overleving was gelijk bij patiënten na radicale prostatectomie en bij gezonde mannen in dezelfde leeftijdsgroep [65% overleving na 15 jaar en 23% na 25 jaar]. Van de behandelde patiënten kreeg 37% een recidief en overleed 24% aan prostaatcarcinoom. Bij patiënten met een gelokaliseerd carcinoom was de recidiefkans 27% en bij de meer gevorderde carcinomen 83%. De mediane tijd tot recidief was 7 jaar, maar bijna de helft werd pas gevonden na meer dan 10 jaar [Swanson 2002].

Samenvatting van resultaten van studies naar radicale prostatectomie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom

Referentie	Aantal patiënten	Resultaten	Belangrijkste factor/voorspeller
Zincke 1994	3170	52% recidief-vrije overleving na 10 jaar en 40% na 15 jaar	Gleason score [<4; 4-6; >6]
Han 2001	2404	74% recidief-vrije overleving na 10 jaar en 66% na 15 jaar	Gleason score [4+3 tot 10; 3+4; <7]
Hull 2002	1000	75% recidief-vrije overleving na 10 jaar	iPSA; Gleason score en klinisch stadium
Swanson 2002	131	Volgtijd minimaal 22.5 jaar. Gelijke overleving met gezonde mannen van zelfde leeftijd.	Meer recidieven bij lokaal gevorderd carcinoom en bij hoger gegradeerde tumoren

De resultaten van laparoscopische prostatectomie, al dan niet met de operatierobot, lijken bemoedigend, maar de volgtijd is nog betrekkelijk kort. De opnameduur kan met deze behandeling verminderd worden, evenals de reconvalescentie periode. De uitkomsten lijken gelijk aan die van open chirurgie, hoewel de bijwerkingen bij robot-geassisteerde minder lijken [Guillonnet al 2003, Ficarra 2009, Tewari 2012, Novarra 2011].

Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot radicale prostatectomie

Het effect van volume bij radicale prostatectomie wegens prostaatcarcinoom is in een paar studies onderzocht voor de open procedure. Met betrekking tot de laparoscopische techniek zijn er geen goede studies voorhanden, maar over het algemeen wordt een leercurve van 50 procedures aangehouden en vervolgens dient deze procedure regelmatig uitgevoerd te worden door een vast team [Vasdev 2012]. Hu et al berichtten over een serie van 358 laparoscopische procedures [met en zonder robot] en zij concludeerden dat de chirurg een belangrijke rol speelde met betrekking tot het aantal complicaties, maar de morbiditeit verschilde niet veel in vergelijking met de open procedure [Hu 2006]. De postoperatieve mortaliteit is bij de open procedure laag. Meer relevante uitkomstmaten zijn de kans op morbiditeit of complicaties en de kans op adjuvante hormonale therapie.

Volume op het niveau van het ziekenhuis

Uit een aantal studies blijkt een statistisch significant omgekeerde relatie tussen het volume van open radicale prostatectomieën en de mortaliteit, kans op complicaties of adjuvante hormonale therapie. Het effect op de mortaliteit is in absolute zin echter zeer gering. Ook de effecten op de andere uitkomstmaten zijn beperkt.

Overzicht van studies naar prostatectomie op ziekenhuisniveau

Referentie	Land	Aantal patiënten/ ziekenhuizen	Uitkomstmaat	Aantal ingrepen per jaar	Resultaten
Ellison, 2000	VS	66693/1334	OR [95%BI] ziekenhuis mortaliteit	<25 25 - 54 >54	1.78 [1.2-2.7] 1.71 [1.2-2.6] 1.0
Begg, 2002	VS	11522/403	% 30-dagen mortaliteit / % post-operatieve complicaties	1-33 34-61 62-107 114-252	0.5 / 32 0.5 / 31 0.5 / 30 0.5 [NS]/ 27
Hu, 2003	VS	2292/1210	Adjusted odds ratio ziekenhuis complicaties	<60 >60	1.0 0.84 [NS]
Ellison, 2005	VS	12635/348	% adjuvante hormonale therapie / adjusted Hazard Ratio	1-33 34-61 62-107 108-303	34.7 / 1.25 32.8 / 1.11 33.4 / 1.03 36.9 / 1.0

Volume op het niveau van de arts

Twee van de bovengenoemde studies hebben ook expliciet gekeken naar het effect van volume op niveau van de arts/chirurg. In beide studies werd een relatie tussen het volume en het percentage complicaties gevonden.

Overzicht van studies naar prostatectomie op artsniveau

Referentie	Land	Aantal patiënten/ ziekenhuizen	Uitkomstmaat	Aantal ingrepen per jaar	Resultaten
Begg, 2002	VS	11522/999	% 30-dagen mortaliteit / % postoperatieve complicaties	1-10 11-19 20-32 33-121	0.4 / 32 0.5 / 31 0.5 / 30 0.5 / 26 [NS]
Hu, 2003	VS	2292/1788	Adjusted odds ratio [95%BI] ziekenhuis complicaties	<60 >60	1.0 0.53 [0.32-0.89]

Welk type operatie geeft de beste resultaten?

Zoals boven beschreven kan een radicale prostatectomie op verschillende manieren uitgevoerd worden: open, laparoscopisch en met behulp van de operatierobot (Robot-geassisteerde laparoscopische

prostatectomie-RALP). Verschillende meta-analyses zijn uitgevoerd op de beschikbare data; het aantal gerandomiseerde studies is echter beperkt.

In een meta-analyse van Novara et al [2012] blijken de oncologische resultaten, d.w.z. positieve snijvlakken en biochemische recidieven, gelijk bij de verschillende operatietechnieken. In een meta-analyse van Tewari et al [2012] is het aantal positieve snijvlakken significant lager met de RALP t.o.v. laparoscopie en open chirurgie. In een tweede meta-analyse van Novara et al [2012] werd gekeken naar de perioperatieve complicaties. Het bloedverlies en aantal bloedtransfusies is significant lager bij een RALP t.o.v. een open operatie. Het aantal bloedtransfusies is ook significant lager bij een RALP t.o.v. de laparoscopische ingreep.

Ficarra et al [2012-2] onderzochten de erectiele functie 12 maanden na een operatie en vonden significant minder erectiele disfunctie na RALP t.o.v. de open operatie. Het verschil tussen RALP en laparoscopie was niet significant verschillend.

In een tweede meta-analyse van Ficarra et al [2012-1] werd de urine continentie 12 maanden na de operatie vergeleken. Deze bleek significant beter te zijn na RALP dan na een laparoscopische operatie (OR: 2.39; $p = 0.006$) of open operatie (OR: 1.53; $p = 0.03$) te zijn.

In een gerandomiseerde studie werd de erectiele functie 12 maanden na operatie vergeleken in 128 mannen geopereerd met de robot ($n=64$) en de conventionele laparoscopie ($n=64$) [Asimakopoulos 2011]. De mogelijkheid om tot coïtus te komen was significant beter na RALP (32% vs. 77%, $P < 0.0001$).

Porpiglia et al [2013] vergeleken in een gerandomiseerde studie RALP met laparoscopie. In beide armen werden 60 patiënten geïnccludeerd. De continentie was 3 maanden na de operatie 80% in de RALP groep en 61.6% in de laparoscopie groep ($p = 0.044$) en na 1 jaar was de continentie respectievelijk 95% en 83.3% ($p = 0.042$). Onder de pre-operatief potente mannen was het herstel van de erectiele functie 80% na RALP en 54.2% ($p = 0.020$) na conventionele laparoscopie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-7.
- 2 - Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year John Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001;28:555-65.
- 3 - Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167:528-34.
- 4 - Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:406-11
- 5 - Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. J Urol 2003;169:1261-6.
- 6 - Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, Kawachi MH, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2006;175:541-6.
- 7 - Swanson GP, Riggs MW, Earle JD, Haddock MG. Long-term follow-up of radical retropubic prostatectomy for prostate

cancer. Europ Urol 2002;42:212-6.

8 - Ellison LM, Heaney JA, Birkmeyer JD. The effect of hospital volume on mortality and resource use after radical prostatectomy. J Urol 2000;163:867-9.

9 - Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346:138-44.

Prostaatacarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie?

Aanbeveling

Voor het bepalen van de plaats van uitwendige radiotherapie als behandeloptie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom worden de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties besproken, waaronder ook radicale prostatectomie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen of waakzaam afwachten.

Relatie tussen volume en kwaliteit m.b.t. uitwendige radiotherapie

Besloten wordt om de NvU adviezen te gebruiken, dat wil zeggen tenminste 20 behandelingen per centrum per jaar, alhoewel onderbouwing hiervoor ontbreekt. Wel is het aan te bevelen met technieken te behandelen die het volume bestraald gezond weefsel zo laag mogelijk houden, aangezien er een relatie bestaat tussen late toxiciteit en het volume bestraald gezond weefsel.

Overwegingen

Meerdere gerandomiseerde studies hebben laten zien dat een dosisverhoging tot 78-80 Gy een betere lokale controle geven dan lagere doses. Om die reden wordt deze totaaldosis als een minimale eis voor uitwendige radiotherapie beschouwd. Deze is echter in de diverse studies verkregen verdeeld in fracties met een grootte van ongeveer 2 Gy. Er zijn op dit moment meerdere studies gaande die gelijkwaardigheid van hypofractionering proberen aan te tonen. Bij hypofractionering is de biologische effectiviteit per fractie groter en zal de totale dosis in Gy afnemen. Op dit moment zijn er nog te weinig wetenschappelijke resultaten beschikbaar om gelijkwaardigheid met betrekking tot klinische uitkomst en toxiciteit aan te tonen. De hypofractionering in studies gaat zelfs tot maar enkele fracties [bijvoorbeeld 5 fracties], waar op afgelopen ASTRO congres [2012] vele abstracts over zijn beschreven met lange termijn resultaten (3 jaar) en met vele patiënten (>1000).

De toegenomen technische mogelijkheden voor hoge precisie bestraling worden over het algemeen geschaard onder de term beeldgestuurde bestraling (Image Guided RadioTherapy, IGRT). Toch zijn er legio alternatieven om veilig een zeer hoge dosis te kunnen geven, zoals bijvoorbeeld met Cyberknife, radio-emitterende markers en HDR. Er is om die reden geen eenduidig advies te geven over technische eisen. De gekozen techniek is te vertalen in getallen rondom precisie, inter- en intrafractie beweging, positieverificatie protocol en gebruikte marges. Daarnaast lijkt het gebruik van MRI, naast de standaard CT, van meerwaarde te kunnen zijn, bijvoorbeeld doordat de positie van de tumor relatief ten opzichte van bestralingsveld zichtbaar is. Hoewel meerwaarde hiervan logisch lijkt, is dit niet wetenschappelijk aangetoond en kan om die reden niet worden geëist in deze richtlijn.

In de klinische praktijk blijken op dit moment vrijwel alle Nederlandse radiotherapie afdelingen het gebruik van MRI al als standaard te zien bij de behandeling.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat een dosis van 78-80 Gy, of biologisch equivalent, tot een betere ziekte-vrije overleving leidt dan doses ≤ 70 Gy bij een acceptabele toename in toxiciteit.

Niveau 1 A Dearnaley 2007, Zietman 2010, Kuban 2011, Al-Mamgani 2011, Beckendorf 2011

Het is aannemelijk dat er een dosis-volume effect relatie bestaat voor bestraling-geïnduceerde toxiciteit bij de prostaat: hoe kleiner het volume bestraald gezond weefsel, hoe lager de kans op lange termijns toxiciteit.

Niveau 2 B Peeters 2006, Roach 2010, Viswanathan 2010, Michalski 2010

Het is aannemelijk dat door de toepassing van IGRT, waarbij wordt gecorrigeerd voor positie veranderingen van de prostaat, bestraald kan worden met kleinere marges wat leidt tot kleinere volumina bestraald gezond weefsel en een afname in late toxiciteit.

Niveau 2 B Zelefsky 2012, Nijkamp 2007, van der Heide 2007, Langenhuijsen 2011, de Crevoisier 2005, Heemsbergen 2007

Het is aannemelijk dat, afhankelijk van de risicogroep, laag-, matig-, of hoog-risico, de gegeven dosis ≤ 70 Gy vs. 78-80 Gy en wel/geen adjuvante hormonale therapie, de ziekte-vrije overleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom na uitwendige radiotherapie varieert. De 5-jaars ziekte-vrije overleving na 78-80 Gy uitwendige radiotherapie is ongeveer 64-90%, de 7-jaars ziekte-vrije overleving 54-90% en de 10-jaars ziekte-vrije overleving 40-80%.

Niveau 2 B Dearnaley 2007, Zietman 2010, Kuban 2011, Al-Mamgani 2011, Beckendorf 2011, Zelefsky 2008, Alicikus 2011

Samenvatting literatuur

De uitwendige radiotherapie behandeling is voor alle risicogroepen met lokaal prostaatacarcinoom mogelijk. Moderne bestralingstechnieken, zoals Intensity Modulated Radiotherapy [IMRT], Image Guided Radiotherapy [IGRT] en Volumetric Modulated Arc Therapy [VMAT]. Tomotherapie of Rapid Arc, maken het mogelijk het doelgebied zeer nauwkeurig en tot hoge dosis te bestralen met goede sparing van kritieke organen. De totale behandeling neemt 6-8 weken in beslag en wordt poliklinisch uitgevoerd.

Een dosis van 78-80 Gy, of biologisch equivalent, is gewenst. Minstens 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben aangetoond dat dosisescalatie leidt tot een verbeterde uitkomst voor de verschillende risicogroepen [zie tabel 1] [Dearnaley 2007] [Zietman 2010] [Kuban 2011] [Al-Mamgani 2011] [Beckendorf 2011]. Vier van deze studies gebruikten in de dosis escalatie arm een dosis tussen 78-80 Gy, alleen de Engelse MRC studie gebruikte een wat lagere dosis [74 Gy].

Een dosis van 78-80 Gy geeft een significant langere ziekte-vrije overleving in vergelijking met een dosis ≤ 70 Gy bij een acceptabele toename in toxiciteit. Mogelijk dat dosis escalatie boven een dosis van 80 Gy een nog betere uitkomst geeft, er is fase I-II en retrospectief onderzoek dat die kant uit wijst. Er is echter nog geen goed gerandomiseerd fase III onderzoek dat deze vraag op dit moment kan beantwoorden.

Vrijwel alle gerapporteerde uitkomsten na uitwendige radiotherapie zijn gebaseerd op fractiegroottes in de range 1.8-2.5 Gy. Er zijn het afgelopen decennium een aantal publicaties verschenen die veronderstelden dat

de α/β ratio voor het prostaatacarcinoom laag zou zijn. Dit zou kunnen betekenen dat hypofractionering, hier gedefinieerd als fractiegrootte >2.5 Gy, leidt tot een betere uitkomst [Fowler 2001; Brenner 2002]. Een ander voordeel is dat bij hypofractionering de patiënt minder vaak hoeft te worden bestraald. De vraag of hypofractionering inderdaad veilig en even effectief of effectiever is dan normaal gefractioneerde radiotherapie, moet echter nog worden beantwoord. Er zijn momenteel geen goede gepubliceerde fase III studies voorhanden. De enige gepubliceerde gerandomiseerde fase III studie heeft onvoldoende power om de vragen over effectiviteit en veiligheid van hypofractionering te kunnen beantwoorden. [Arcangeli 2011, Vogelius 2011].

Het is aannemelijk dat er een dosis volume-effect relatie bestaat tussen late toxiciteit en het volume bestraald gezond weefsel bij radiotherapie voor het prostaatacarcinoom. Dit is vooral het geval voor bestraling-geïnduceerde rectumtoxiciteit. In de Nederlandse CKVO 96-10 trial vond men dat rectaal bloedverlies na radiotherapie voor het prostaatacarcinoom gecorreleerd is met het volume van het rectum dat een dosis ontvangt van $\geq 55-65$ Gy [Peeters 2006]. In een uitgebreid review artikel vond men dat het volume van het rectum dat een dosis ontvangt van ≥ 60 Gy consistent is geassocieerd met het risico op graad ≥ 2 rectumtoxiciteit of rectaal bloedverlies [Michalski 2010]. Hoewel minder sterk, lijkt er ook een dosis-volume effect relatie te gelden voor de blaastoxiciteit en erectiele disfunctie [MacRoach 2010] [Viswanathan 2010]. Het is dus van belang bij een prostaatbestraling de dosis op de omringende gezonde organen zo laag mogelijk te houden. Met moderne technieken zoals IMRT en IGRT neemt het bestraald volume gezond weefsel bij radiotherapie af t.o.v. de "oude" technieken zoals 3D conformatie radiotherapie [3DCRT]. Een directe vergelijking van IMRT/IGRT met oudere technieken heeft niet plaats gevonden en zal ook niet meer gaan plaatsvinden. Het lijkt onhaalbaar en onethisch een dergelijke studie uit te voeren. Uit diverse retrospectieve of subgroep analyses blijkt dat de toxiciteit met de invoering van IGRT en IMRT significant en substantieel afneemt zonder verlies aan effectiviteit. Al-Mamgani et al vonden in de Nederlandse CKVO 96-10 trial een 20% incidentie van \geq graad 2 rectumtoxiciteit voor IMRT vs. 60% voor 3DCRT [$p = 0.001$] [Al-Mamgani 2009]. Zelefsky et al vonden na 3 jaar met IMRT vs. 3DCRT een 2% vs. 14% incidentie van late GI \geq graad 2 toxiciteit [$p = 0.005$] voor 3DCRT tot een zelfde dosis [Zelefsky 2001].

De positie van de prostaat binnen het lichaam varieert aanzienlijk als gevolg van verschillen in blaas- en rectum volume. Als men hiervoor niet corrigeert, is een aanzienlijke marge van 1 cm of meer om de prostaat nodig om er zeker van te zijn dat men de prostaat niet mist [Van Herk 2005] [Litzenberg 2006]. Een dergelijke marge is niet aantrekkelijk uit het oogpunt van toxiciteit [zie boven]. Met image guided radiotherapie [IGRT] wordt hier bedoeld dat men corrigeert voor positie veranderingen van de prostaat. IGRT voor prostaatacarcinoom kan op verschillende manieren worden toegepast, off-line, on-line, met prostaatmarkers of cone beam CT [CBCT]. Er valt geen uitspraak te doen over welke strategie het beste is, alle strategieën leiden tot een substantiële afname van de marge, en dus het bestraald volume gezond weefsel, terwijl het doelgebied een adequate dosis krijgt. [Nijkamp 2007] [van der Heide 2007] [Langenhuijsen 2011] Bovendien zijn er aanwijzingen dat men zonder IGRT tumor mist. Zelefsky et al vonden voor hoog-risico prostaatacarcinoom een significante verbetering in de uitkomst wat betreft biochemische controle voor IGRT vs. bestraling zonder image guidance [Zelefsky 2012]. Heemsbergen et al. en de Crevoisier et al vonden een significante afname in biochemische controle en een toename in klinische recidieven bij patiënten die door een groot rectum volume een groter risico hadden op variatie van de positie van de prostaat [de Crevoisier 2005, Heemsbergen 2007].

Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot uitwendige radiotherapie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over dit onderwerp. Het is wel zo dat de meer recente bestralingstechnieken zoals IMRT en IGRT de voorkeur hebben, omdat zonder deze technieken een duidelijke toename van bijwerkingen en complicaties verwacht moet worden en mogelijk zelfs een verminderde uitkomst bij onvoldoende marges zonder IGRT (zie voorgaande). Zie Hoofdstuk nazorg en nacontrole.

De uitkomsten na uitwendige radiotherapie zijn samengevat in tabel 1. De gerapporteerde uitkomsten na uitwendige radiotherapie variëren nogal naar gelang patiënten selectie [laag-, matig-, of hoog-risico prostaatacarcinoom], de gegeven dosis [wel/geen dosis escalatie], wel/geen [neo]adjuvante hormonale therapie en het jaartal van publicatie. Bedacht moet worden dat veel van de resultaten in de gerapporteerde series patiënten betreffen die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide staging mogelijk was door beperkte beeldvormende apparatuur en nog geen moderne bestralingstechnieken voor handen waren. Een grote serie uit het MD Anderson Cancer Center van 2675 patiënten, waarbij de patiënten werden onderverdeeld in 3 behandelperiodes: 1987-1993 [n=722], 1994-1999 [n=828], en 2000-2007 [n=1125], liet zien dat de ziekte-vrije overleving na uitwendige radiotherapie de afgelopen 20 jaar voor alle patiëntengroepen significant is verbeterd [Kim 2012].

Een grote serie uit het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rapporteerde een 7-jaars biochemisch-vrije overleving van 90% voor het laag-risico, 72% voor het matig-risico en 54% voor het hoog-risico prostaatacarcinoom [Zelevsky 2008]. Er zijn nog geen grote series met een lange follow-up [10 jaar] na hoge dosis RT [≥ 78 Gy] voorhanden. Een kleinere serie uit het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rapporteerde een 10-jaar biochemisch-vrije overleving van 81% voor het laag-risico, 78% voor het matig-risico en 62% voor het hoog-risico prostaatacarcinoom na hoge dosis radiotherapie [Alicikus 2011].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Zietman AL, Chung C, Coen CS, Shipley WU. 10-year outcome for men with localized prostate cancer treated with external radiation therapy: results of a cohort study. *J Urol* 2004;171:210-4.
- 2 - Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:406-11
- 3 - Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
- 4 - Leibel SA, Zelevsky MJ, Kutcher GJ, et al. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Sem Oncol* 1994;152:1792-8.
- 5 - Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five years outcome, treatment optimization, and future direction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:501-10.
- 6 - Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.

7 - Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomised trial comparing 68 to 78 Gy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1019-34.](#)

8 - Yock T, Zietman AL, Shipley WU, et al. Long-term durability of PSA failure-free survival after radiotherapy for localized prostate cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:420-6.](#)

9 - Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:427-35.](#)

Hypofractionering bij prostaatacarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van hypofractionering in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Pas een hypofractioneringsschema toe bij patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Gebruik de volgende hypofractioneringsschema bij patiënten in de laag en matig-risico groep:

- 5 fracties per week;
- 20x3 Gy;
- behandel tijd: 4.5 weken.

Gebruik androgene deprivatie therapie bij hypofractionering op dezelfde manier als voorheen gebruikelijk (zie de [vorige richtlijn](#)).

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Gelet op de conclusies en kwaliteit van het bewijs, kunnen patiënten met een gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom bestraald worden met een hypofractioneringsschema. De bewijskracht laat zien dat er geen verschil is in de uitkomsten: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale toxiciteit, biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten bestraald met een hypofractioneringsschema en patiënten behandeld met een conventioneel radiotherapieschema.

De bewijskracht laat alleen voor de uitkomstmaat acute gastro-intestinale toxiciteit een statistisch significant verschil zien (graad 3 toxiciteit), in het voordeel van het conventionele radiotherapieschema. Dit verschil zien we terug in de HYPRO-trial. Hoewel de bewijskracht een statistisch significant verschil laat zien, kunnen we echter niet spreken van een klinisch relevant verschil omdat het 95%BI interval van de puntschatter ($RD = 0,08$; $95\%BI = (0,03 \text{ tot } 0,14)$) binnen de grenzen van klinische besluitvorming valt. Graad ≥ 2 acute- en late urogenitale toxiciteit en late gastro-intestinale toxiciteit zijn statistisch niet significant in hypofractioneringsschema's in vergelijking met het conventionele schema.

Bovenstaande bevindingen gelden in het algemeen voor alle risicogroepen (laag-, redelijk en hoog-risico). In sommige studies werden bepaalde groepen geëxcludeerd, bijvoorbeeld cT3b of risico op vesicula seminalis invasie $>30\%$ (bijvoorbeeld CHHiP trial). Daarnaast bedraagt de follow-up van de onderzochte studies (minstens) 5 jaar. Er dient rekening te worden gehouden dat er nadelige effecten van hypofractionering kunnen optreden na 5 jaar, alhoewel dit niet verwacht wordt.

Hypofractionering leidt tot een verkorte behandeltime, waardoor patiënten minder vaak naar het ziekenhuis hoeven te komen. Hierdoor kan een hypofractioneringsschema ervoor zorgen dat patiënten en mantelzorgers minder worden belast wat mogelijk bijdraagt aan een hogere patiënttevredenheid. Hoewel niet specifiek onderzocht, kunnen hypofractioneringsschema's bijdragen aan een efficiënter gebruik van de bestralingstoestellen dit heeft tevens een positief effect op de behandelkosten van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Echter, kosten-baten analyses van standaard en hypofractioneringsschema's zijn nog niet onderzocht.

Gezien het grote aantal behandelde patiënten in de CHHiP-trial (Dearnaley, 2016), de gunstige toxiciteit resultaten, het gemak van het schema van 5 fracties per week met een totale behandeltime van 4.5 weken, wordt 20x3 Gy aanbevolen als het nieuwe standaard schema voor patiënten in de lage- en matig-risico groep, en/of beperkte hoog-risico kenmerken (T3a of Gleason 8 en/of PSA < 30 ug/l).

Onderbouwing

Achtergrond

Voorheen werd er bij prostaatacarcinoom meestal zeven tot acht weken bestraald. Tegenwoordig wordt een hogere dosis straling per fractie gegeven, waardoor er minder bestralingen nodig zijn, dit is hypofractionering. De hele bestralingsbehandeling is daardoor korter met dezelfde hoeveelheid straling. De meeste radiotherapieafdelingen in Nederland zijn overgestapt op hypofractionering, maar er zijn nog verschillen. Er zijn recente, gerandomiseerde fase III studies voorhanden.

Conclusies

Redelijk¹ GRADE	<p>Het risico op biochemisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA)</i></p>
Laag² GRADE	<p>Het risico op biochemisch of klinisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA)</i></p>
Redelijk³ GRADE	<p>Het risico op totale mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA)</i></p>

Redelijk⁴ GRADE	<p>Het risico op prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA)</i></p>
Laag⁵ GRADE	<p>Het risico op acute gastro-intestinale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering groter dan bij conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i></p>
Laag⁶ GRADE	<p>Het risico op late gastro-intestinale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i></p>
Laag⁷ GRADE	<p>Het risico op acute urogenitale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i></p>
Laag⁸ GRADE	<p>Het risico op late urogenitale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i></p>

Samenvatting literatuur

De systematische zoekactie leverde één recente SR op die de literatuur dekt tot april 2017 (Datta, 2017). De SR includeert alléén prospectieve fase III RCT's met een minimale follow-up periode van ≥5 jaar, die een behandeling beschrijven met uitsluitend externe radiotherapie (bestraling) en Engelstalige artikelen. Wanneer meerdere publicaties dezelfde studie beschrijven, werden updates meegenomen in de systematisch meta-analyse. Studies die niet zijn gerandomiseerd, een retrospectief onderzoeksdesign hebben, een vorm van radiotherapeutische dosisescalatie onderzoeken, die protonen of brachytherapie als onderdeel van de behandeling beschrijven, rapporten beschrijven van shortlist RCT's en een kortere follow-up tijd hebben dan 5 jaar werden niet meegenomen in de analyse. In totaal werden 19 publicaties geselecteerd waarin negen verschillende studiepopulaties worden beschreven. Alle RCT's vergelijken hypofractionering met

conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom. De SR is van goede kwaliteit (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad verantwoording).

Om de (on)gunstige effecten van hypofractionering te onderzoeken, includeerde de SR van Datta (2017) fase 3 klinische trials waarin patiënten in de interventiegroep werden behandeld met hypofractionering en patiënten in de controle groep met conventionele radiotherapie.

De SR van Datta (2017) selecteerde biochemisch recidief, klinisch recidief, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, gastro-intestinale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), gastro-intestinale late toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale late toxiciteit (gradering ≥ 2). Aangezien de geselecteerde uitkomsten van de studies over meerdere publicaties zijn gerapporteerd zullen de acroniemen van de studies worden gebruikt in de verdere uitwerking van de literatuur. De volgende RCT's zijn geïncludeerd: Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT; n=1206) (Catton, 2017), Regina Elena National Cancer Institute trial (IRE; n=168) (Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0415 study; n=1092) (Lee, 2016), Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (CHHiP; n=3216) (Dearnaley, 2016), Hypofractionated Irradiation for Prostate Cancer (HYPRO; n=804) (Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016), Fox Chase Cancer Center (FCCC; n=303) (Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017), Royal Adelaide Hospital (RAH; n=217) (Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011), MD Anderson Cancer Center (MDACC; n=204) (Kuban, 2010; Hoffman, 2014) en LUKKA (n=936) (Lukka, 2005; Mirabell, 2012).

Tabel 1 Overzicht RCT's met bijbehorende publicaties

Study	Publicaties
PROFIT	Catton, 2017
IRE	Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017
RTOG	Lee, 2016
CHHiP	Dearnaley, 2016
HYPRO	Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016
FCCC	Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017
RAH	Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011
MDACC	Kuban, 2010; Hoffman, 2014
LUKKA	Lukka, 2005; Mirabell, 2012

De geïncludeerde RCT's zijn van goede kwaliteit en hebben een overwegend laag risico op bias (assessment middels Cochrane Collaboration tool). De belangrijkste studie karakteristieken van de geïncludeerde RCT's zijn opgenomen in de evidencetabel (zie tabblad "Verantwoording"). In totaal werden negen RCT's opgenomen in de systematische literatuur analyse. Aangezien de CHHiP studie twee verschillende hypofractioneringsschema's (HRT60, 60 Gy/20 fracties; HRT57, 57 Gy/ 19 fracties) vergelijkt met conventionele radiotherapie (74 Gy/37 fracties) (Dearnaley, 2016), zijn deze twee vergelijkingen afzonderlijk meegenomen in de meta-analyse. Dit leidt tot 10 gerandomiseerde vergelijkingen, die de effecten van

hypofractionering onderzoeken ten opzichte van conventionele radiotherapie (Datta, 2017). Tabel 2 geeft een weergave van de geïncludeerde studies met bijbehorende radiotherapie schema's.

In totaal werden 8146 patiënten geïncludeerd in deze 9 RCT's (CRT: n= 3520; HRT: n= 4626). In drie RCT's werden de patiënten behandeld met een 3-dimensionale conformatie radiotherapie (3D-CRT) (IRE; RAH; Lukka, 2005). Intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) werd uitsluitend toegepast in drie RCT's (CHHiP; FCCC; MDACC). In de overige RCT's werd de behandeling uitgevoerd met behulp van zowel 3D conventionele radiotherapie en IMRT, waarbij de meeste patiënten werden behandeld met IMRT (PROFIT; RTOG; HYPRO). Geen significante baseline verschillen werden gevonden tussen patiënten die werden behandeld met hypofractionering of met conventionele radiotherapie (zie evidencetabel onder het tabblad "Verantwoording"). In totaal includeerden vijf studies een gevarieerde patiëntgroep, met zowel laag-, matig- als hoog-risico patiënten. (CHHiP; FCCC; Lukka, 2005; MDACC; RAH). Er zijn ook studies die alleen laag-risico patiënten (RTOG), matig-risico patiënten (PROFIT) of zowel matig als hoog-risico patiënten (HYPRO) includeerden.

De volgende primaire eindpunten werden meegenomen in de meta-analyse: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, acute en late gastro-intestinale (gradering ≥ 2) en acute en late urogenitale toxiciteit (gradering ≥ 2). Definities met betrekking tot vroege of late toxiciteit worden niet expliciet geformuleerd en kunnen heterogeen zijn in de afzonderlijke studies.

Tabel 2 Samenvatting van RCT's naar effecten van hypofractionering versus conventionele radiotherapie.

Study	ARM	Total (n)	T stage	GS	PSA (ng/mL)	Risico groep(%)			Radiotherapie schema					
						L	M	H	ADT (%)	TD (Gy)	D/Fx (Gy)	Fx (n)	OTT (d)	FU (y)
PROFIT	CRT	598	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	5,1	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	608	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	6,0	60,0	3,0	20	26	
IRE	CRT	85	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	80,0	2,0	40	54	10
	HRT	83	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	62,0	3,1	20	33	
RTOG 0415	CRT	542	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	73,8	1,8	41	57	5
	HRT	550	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	60,0	2,5	24	38	
CHHiP _(HRT60)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1074	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	60,0	3,0	20	26	
CHHiP _(HRT57)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1077	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	57,0	3,0	19	25	
HYPRO	CRT	397	T1-T4	≤10	≤60	0	27	73	67,2	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	407	T1-T4	≤10	≤60	0	26	74	66,3	64,6	3,4	19	43	
FCCC	CRT	152	T1-T3	≤10	≤80	15,8	55,9	28,3	46,7	76,0	2,0	38	52	5
	HRT	151	T1-T3	≤10	≤80	14,6	57	28,5	45	70,2	2,7	26	36	
RAH	CRT	109	T1-T2	≤10	≤80	31,2	57,8	11	0	64,0	2,0	32	44	7,5
	HRT	108	T1-T2	≤10	≤80	24,1	52,8	23,1	0	55,0	2,75	20	26	
MDACC	CRT	102	T1-T2	≤8	≤20	29	71	1	19,6	75,6	1,8	42	58	5
	HRT	102	T1-T2	≤8	≤20	27	72	1	22,5	72,0	2,4	30	40	
LUKKA	CRT	470	T1-T2	≤9	≤40	24	59,1	16,8	0	66,0	2,0	33	45	5
	HRT	466	T1-T2	≤9	≤40	24,2	56,9	75,8	0	52,5	2,62	20	26	

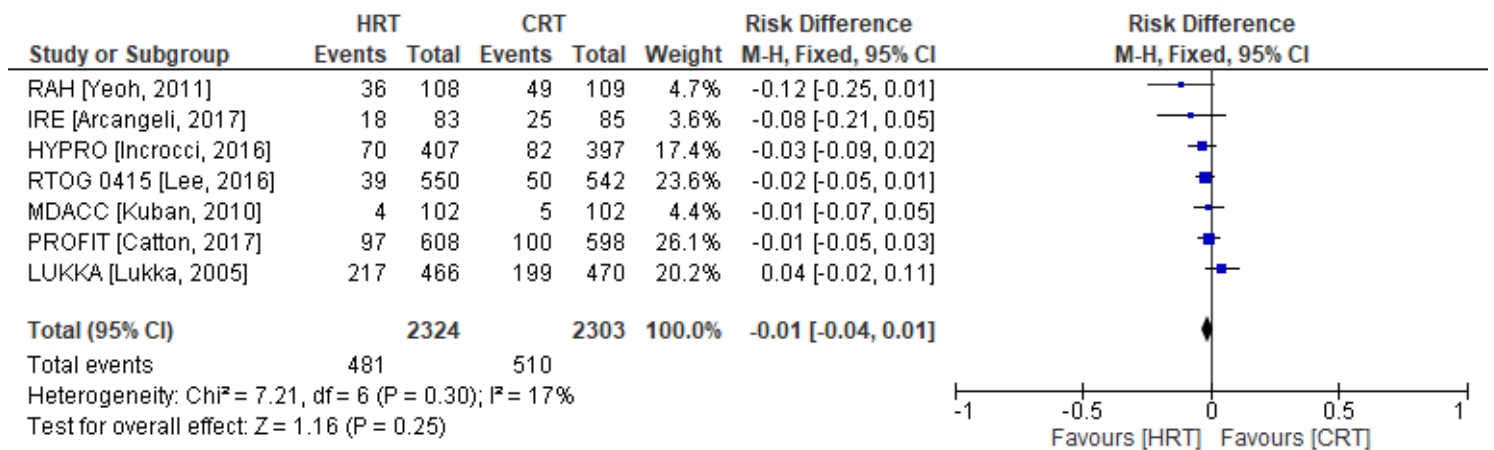
ADT= androgeen deprivatie therapie; CRT= conventionele radiotherapie; D= dosis; FU= follow-up; F= Fractie; GS= Gleason score; H= hoog; HRT= hypofractionering; M= matig; L= laag; OTT= totale behandeltime; TD= totale dosis.

Resultaten

Biochemisch recidief

Biochemisch recidief is in zeven van de 9 RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA). Biochemisch recidief werd in de meeste gevallen bepaald aan de hand van de Phoenix criteria (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC). Lukka (2005) maakte gebruik van de American Society for Radiation Oncology guidelines om biochemisch recidief te bepalen. De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). Biochemisch recidief werd geconstateerd in 481 patiënten (= 20,6%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 510 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=22,1%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch recidief is Risk Difference (RD)= -0,01 (95%BI= (-0,04 tot 0,01); p= 0,25; n= 4627), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen (Figuur 1). Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2=17%$ (p= ns).

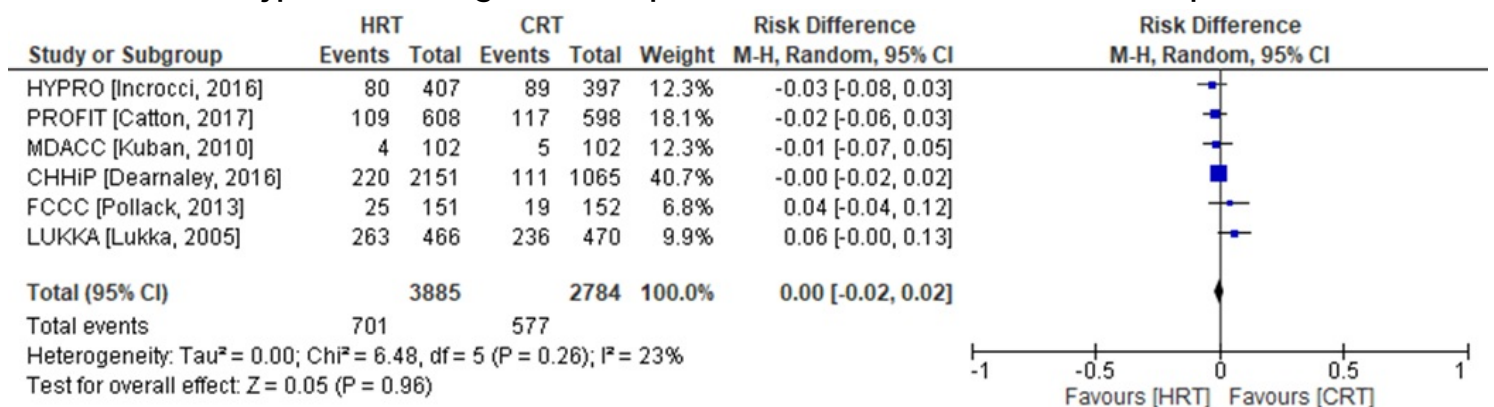
Figuur 1 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch recidief tussen patiënten behandeld met HRT (n= 2324) en patiënten behandeld met CRT (n=2303). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Biochemisch of klinisch recidief

Biochemisch of klinisch recidief is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in deze analyse zijn samengevoegd (Figuur 2). Biochemisch of klinisch recidief werd geconstateerd in 701 patiënten (=18,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=20,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch of klinisch recidief is RD= -0,00 (95%BI= (-0,02 tot 0,02); p= 0,96; n= 6669), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 23% (p= ns).

Figuur 2. Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n= 3885) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2784). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

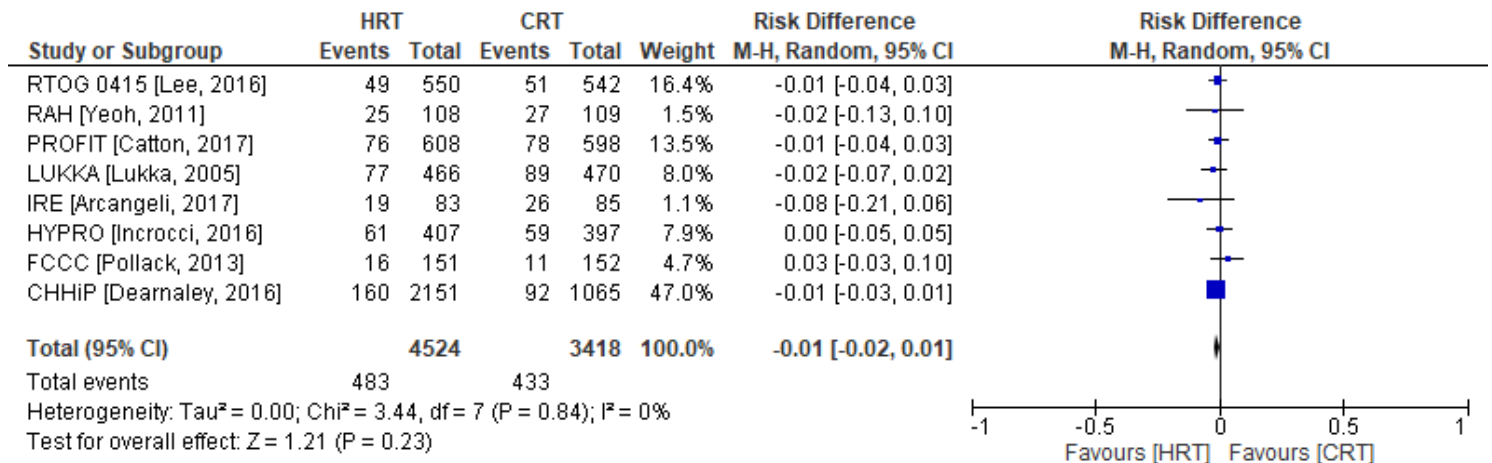


Totale mortaliteit

Totale mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee

hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 3). Totale mortaliteit werd geconstateerd in 483 patiënten (=10,7%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 433 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 12,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor totale mortaliteit is RD= -0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,01)); p= 0,23; n= 7942), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns).

Figuur 3 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=4524) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=3418). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

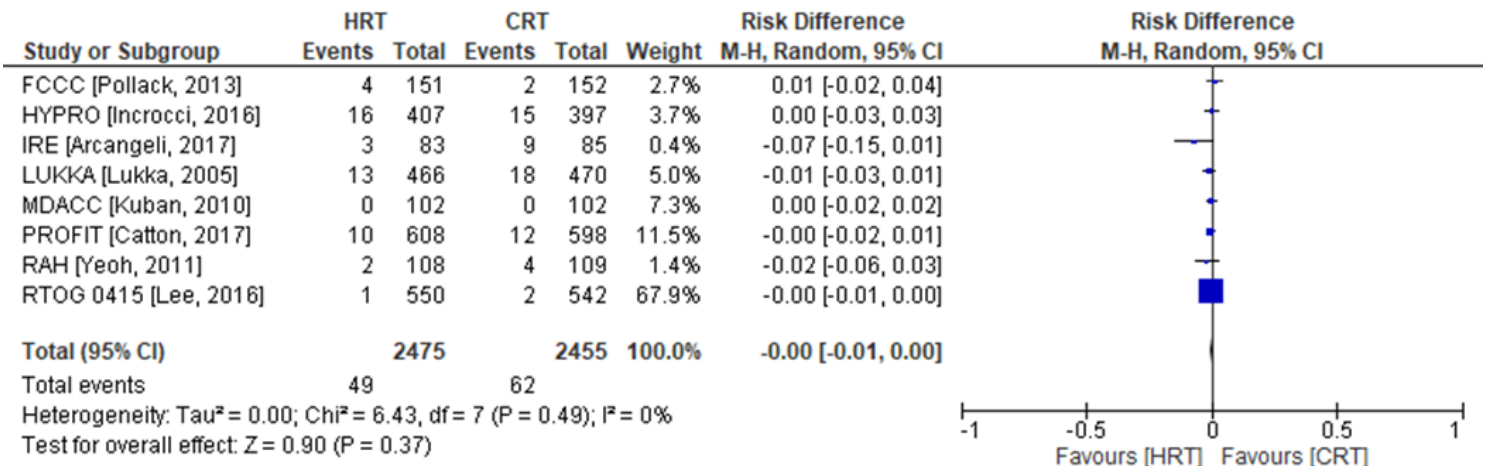


Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit

Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar).

Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit werd geconstateerd in 49 patiënten (=2,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 62 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 2,5%). Het gemiddelde verschil in risico voor prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is RD= -0,00 (95%BI= (-0,01 tot 0,00)); p= 0,37; n= 4930), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns) (Figuur 4).

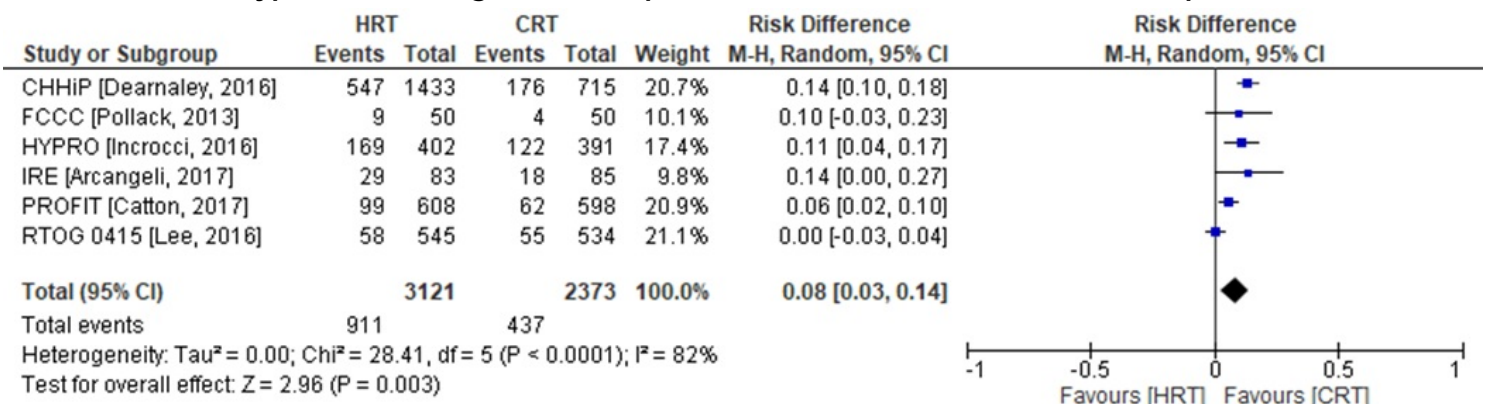
Figuur 4 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=2475) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2455). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute gastro-intestinale toxiciteit

Acute gastro-intestinale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 5). Acute gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 911 patiënten (= 29,2%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 437 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-intestinale toxiciteit is RD= 0,08 (95%BI= (0,03 tot 0,14); $p= 0,003$; $n= 5494$), statistisch significant in het voordeel voor patiënten behandeld met conventionele radiotherapie. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2= 82\%$ ($p < 0,001$). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

Figuur 5 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering ($n=3121$) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie ($n=2373$). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

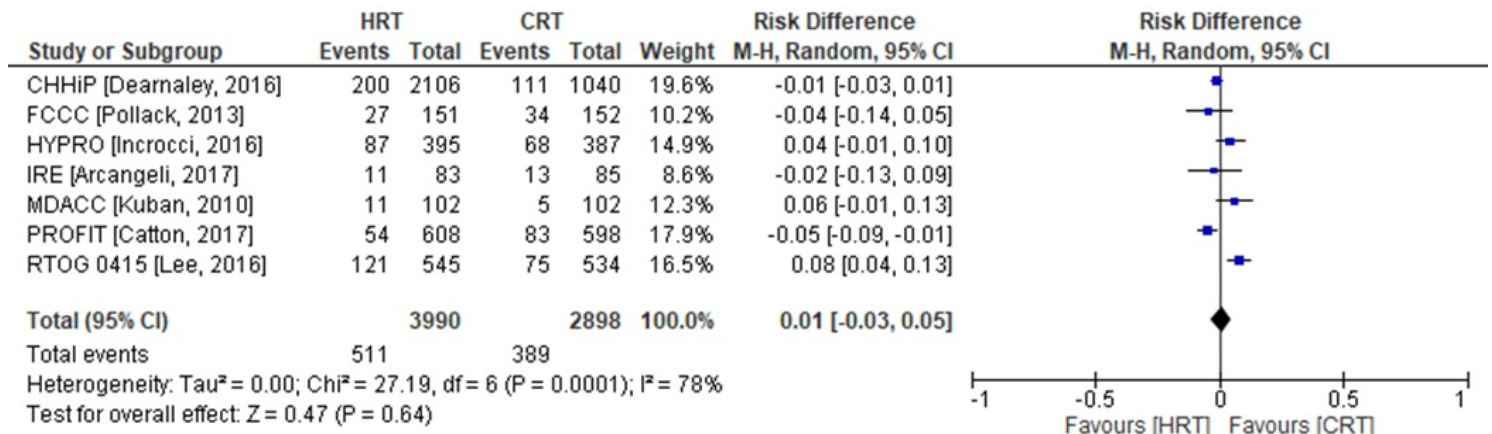


Late gastro-intestinale toxiciteit

Late gastro-intestinale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractionerings-schema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 6). Late gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 511 patiënten (= 12,8%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 389 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=13,4%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-

intestinale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,03 tot 0,05); p= 0,64; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2=78\%$ ($p < 0,001$). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

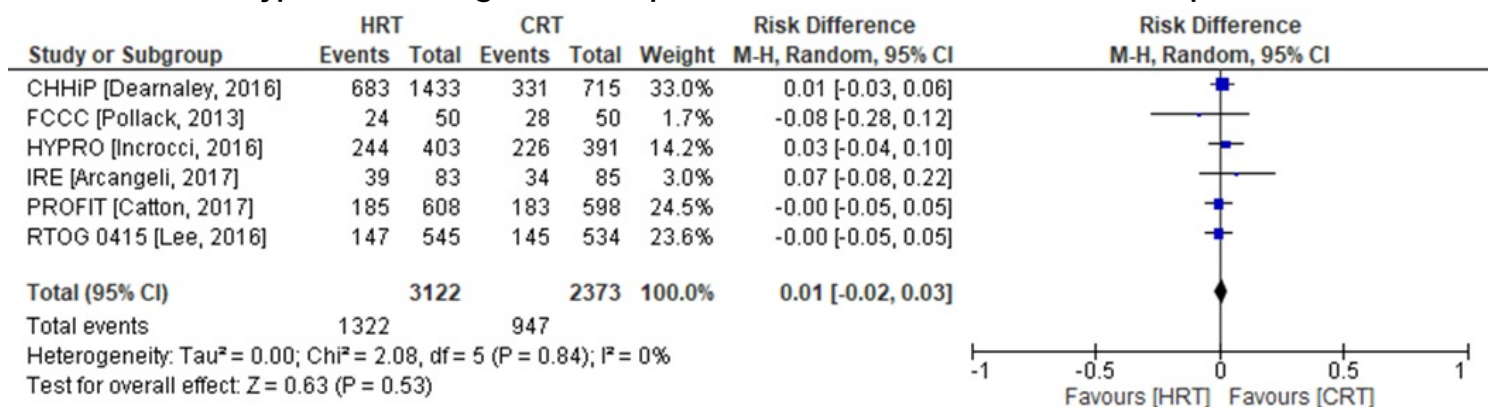
Figuur 6 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute urogenitale toxiciteit

Acute urogenitale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 7). Acute urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 3122 patiënten (=42,3%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 947 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=39,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,03); p= 0,53; n= 5495), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2=0\%$ ($p=ns$).

Figuur 7 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3122) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2373). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

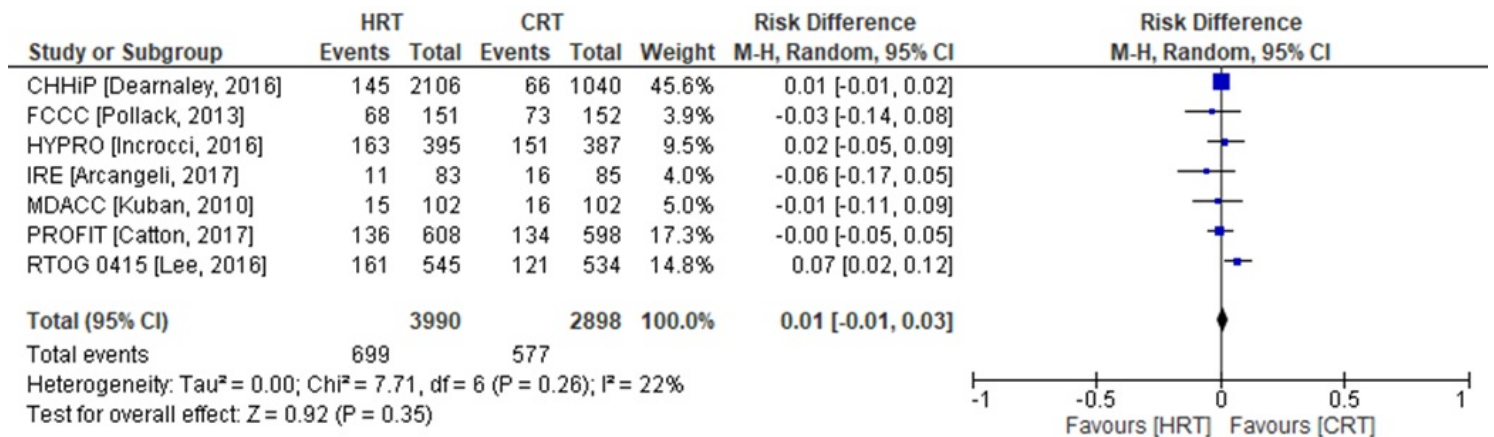


Late urogenitale toxiciteit

Late urogenitale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO,

FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 8). Late urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 699 patiënten (= 17,5%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor late urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,01 tot 0,03); p= 0,35; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2= 22\%$ (p= ns).

Figuur 8 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat, de nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. Biochemisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapie-schema's). De bewijskracht is REDELIJK.
2. Biochemisch of klinisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico van bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van biochemisch of klinisch recidief en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
3. Totale mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
4. Prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
5. Acute gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
6. Late gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in

- hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
7. Acute urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
 8. Late urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het conventionele radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Zoekvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het standaard radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Patiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom;

Interventie: hypofractionering;

Comparison: conventionele radiotherapie (standaard schema);

Outcome: biochemisch recidief, biochemisch of klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit, acute gastro-intestinale toxiciteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale toxiciteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; tumor recidief, progressievrije overleving, bijwerkingen (erectiele disfunctie), complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming zijn daarnaast belangrijke secundaire uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar systematische reviews (SR's) en RCT's die de waarde van hypofractionering vergelijken met conventionele radiotherapie in de behandeling van mannen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad "Verantwoording". De literatuurzoekactie leverde 466 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom, behandeld met hypofractionering versus conventionele radiotherapie, vergelijkend onderzoek en daarbij een door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording), en één studie definitief geselecteerd. De literatuuranalyse is gebaseerd op één recente SR (Datta, 2017). De SR includeert 19 publicaties en beschrijft een meta-analyse

met daarin een directe vergelijking tussen de effectiviteit van hypofractionering versus conventionele radiotherapie bij volwassen patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom (Datta, 2017). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-05-2019

Laatst geautoriseerd : 06-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1884-1890.
- 2 - Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1891-1897.
- 3 - Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1013-1021.
- 4 - Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-18.
- 5 - Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325-2332.
- 6 - Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-Year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-1060.
- 7 - Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069.
- 8 - Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomised noninferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-283.
- 9 - Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Late toxicity results from a randomised, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:464-474.
- 10 - Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-3868.
- 11 - Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:518-526.
- 12 - Shaikh T, Li T, Handorf EA, et al. Long-term patient-reported outcomes from a phase 3 randomized prospective trial of conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:722-731.
- 13 - Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271-1278.
- 14 - Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:943-955.
- 15 - Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1072-1083.
- 16 - Kuban DA, Nogueras-Gonzalez GM, Hamblin L, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate

cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S58-S59.

17 - Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1074-1084.

18 - Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6132-6138.

19 - Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: Alpha/beta Z 1.4 (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e17-e24.

Prostaatacarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij brachytherapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de te verwachten uitkomsten bij inwendige radiotherapie (brachytherapie)?

Aanbeveling

Voor het bepalen van de plaats van brachytherapie als behandeling bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom worden de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties besproken, waaronder ook radicale prostatectomie en uitwendige radiotherapie, afgewogen tegenover actief volgen en waakzaam afwachten.

Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot brachytherapie

De werkgroep adviseert dat brachytherapie regelmatig wordt verricht om voldoende ervaring te behouden en om te kunnen gaan met eventuele complicaties na de behandeling. Er wordt voor gekozen om de NvU adviezen te volgen die ook gelden voor radicale prostatectomie, namelijk ten minste 20 ingrepen per centrum per jaar, alhoewel onderbouwing hiervoor ontbreekt.

Overwegingen

Brachytherapie heeft, net als uitwendige radiotherapie, zeer veel technische mogelijkheden die op zich verschillend zijn in uitvoering. Zo zijn er verschillen in bronsoort, bronactiviteit, totale dosis, marges en bijvoorbeeld verschillen in bronposities in de prostaat. Of dit de klinische resultaten zal beïnvloeden zal waarschijnlijk nooit wetenschappelijk kunnen worden aangetoond. Er worden eisen gesteld ten aanzien van de kwaliteit, zoals dosimetrie analyse post-implantatie. Deze eisen staan uitgebreid beschreven in de internationale richtlijnen van ESTRO-EAU, ABS, AAPM en andere. In deze eisen staat het gebruik van MRI om de behandeling te plannen niet beschreven aangezien wetenschappelijke winst hiervan nog niet is aangetoond. Toch lijkt het logisch de getoonde positie van de tumor in relatie tot de prostaat mee te nemen bij het uitvoeren van het een brachytherapie procedure.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat de 10 jaars ziekte-vrije overleving bij patiënten met een laag- tot matig-risico gelokaliseerd prostaatacarcinoom na brachytherapie respectievelijk 95% en 90% bedraagt.

Niveau 2 B Morris 2012, Hinnen 2009, Zelefsky 2007, Sylvester 2011, Henri 2010

Het is niet aannemelijk dat uitwendige radiotherapie plus brachytherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom betere resultaten geeft bij de laag- en matig-risicogroep patiënten, terwijl de morbiditeit wel lijkt toe te nemen. Mogelijk is er een subgroep binnen de matig-risico groep die hier wel voordeel van zou kunnen hebben.

Niveau 2 B Blasko 2000, Potters 2003, Merrick 2005

Samenvatting literatuur

Hoewel brachytherapie bij het prostaatacarcinoom al lang wordt toegepast, is pas na 1982 met de invoering van de perineale echogeleide techniek deze behandelingsvorm sterk in de belangstelling gekomen. Met de transrectale echografie kan de prostaat zichtbaar gemaakt worden en kunnen nauwkeurig holle naalden in de prostaat geplaatst worden. Via deze naalden worden dan radioactieve zaadjes (I-125) in de prostaat achtergelaten. De huidige intra-operatieve planningsystemen maken een optimale dosisverdeling binnen de prostaat mogelijk met gedeeltelijke sparing van urethra en rectum [Nag 2001, Zelefsky 2003]. De behandeling geschiedt meestal in dagopname. Contra-indicaties voor brachytherapie zijn recente TURP, matig tot ernstige mictiklachten (IPSS >15 International Prostate Symptom Score), slechte uroflowmetrie ($Q_{max} < 15$ mL/sec), residu >200cc en groot prostaatvolume (>50cc), omdat dan de kans op bijwerkingen aanzienlijk toeneemt of een optimale implantatie niet mogelijk is [Ash 2000].

Op dit moment zijn vele uitgebreide lange-termijn resultaten beschreven van low-dose rate [LDR] brachytherapie [tabel 8]. Er zijn aanwijzingen dat HDR monotherapie dezelfde effectiviteit heeft, maar dit wordt over het algemeen gefractioneerd gegeven. Er zijn vrijwel geen studies verricht naar LDR voor hoog-risico prostaatacarcinoom. Over het algemeen wordt hiervoor uitwendige radiotherapie toegediend in combinatie met eventueel HDR brachytherapie om de dosis op de tumor te verhogen.

Tabel 8 Biochemische controle na LDR brachytherapie als monotherapie

Referentie	aantal patiënten	mediane follow-up	10-jaars ziekte-vrije overleving, laag- risico prostaatacarcinoom	10 jaar ziekte-vrije overleving, matig-risico prostaatacarcinoom
Morris 2012	1006	7.5 jaar	97%	94%
Hinnen 2009	921	9 jaar	96%	87%
Zelefsky 2007	2693	8 jaar	92%	86%
Sylvester 2011	215	15 jaar	15-jaar: 86%	15-jaar: 80%
Henry 2010	1298	5 jaar	80%	72%

Het gebruik van andere bronnen dan I-125 lijkt weinig verschil te geven met de resultaten van de behandeling met I-125 en deze worden in Europa weinig toegepast [Blasko 2000].

Een prostaatvolume van meer dan 50cc kan gereduceerd worden door een kortdurende hormonale voorbehandeling [3 tot 6 maanden], waardoor het volume met 30-50% kan afnemen en brachytherapie alsnog kan worden uitgevoerd [Kucway 2002]. Wel is er dan meer kans op mictieklachten na behandeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Nag S, Ciezki JP, Cormack R, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1422-30.
- 2 - Zelefsky MJ, Yamada Y, Marion C, et al. Improved conformality and decreased toxicity with intraoperative computer-optimized transperineal ultrasound-guided prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:956-63.
- 3 - Ash D, Flynn A, Battermann JJ, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2000;57:315-21.
- 4 - Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. Cancer 2000;89:135-41.
- 5 - Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10 year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:31-40.
- 6 - Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:25-33.
- 7 - Battermann JJ, Boon TA, Moerland RA, Results of permanent prostate Brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. Radiother Oncol 2004;71:23-8.
- 8 - Merrick GS, Butler WM, Wallace KE, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:32-43.
- 9 - Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:839-50.
- 10 - Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial Brachytherapy. J Urol 2002;167:2443-7.
- 11 - Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiother Oncol 2000;57:273-8.
- 12 - Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer. Clin Oncol 2003;15:301-15.
- 13 - Merrick GS, Butler WM, Wallace KE, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:32-43.
- 14 - Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, et al. Failure-free survival following Brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:111-7.

Prostaatacarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij (neo)adjuvante hormonale therapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de te verwachten uitkomsten bij (neo)adjuvante hormonale therapie?

Aanbeveling

(Neo)adjuvante hormonale therapie in combinatie met operatie of bestraling bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom met een laag- of matig-risico wordt niet aanbevolen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het is niet aannemelijk dat (neo)adjuvante hormonale therapie in combinatie met bestraling bij patiënten met laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatacarcinoom bijdraagt aan de overlevingskans van de patiënt.

Niveau 2 B Roach 2003, Ciezki 2004, Merrick 2005

De werkgroep is van mening dat, als er een indicatie voor aanvullende hormonale therapie wordt gesteld, een kortdurende behandeling van zes maanden dan voldoende lijkt.

Niveau 4

(Neo)adjuvante hormoontherapie in combinatie met een radicale prostatectomie wordt niet aanbevolen bij een laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatacarcinoom.

Niveau 2 Kumar Cochrane review 2006

Samenvatting literatuur

Er zijn weinig series waar de rol van [neo]adjuvante hormoontherapie in combinatie met radicale prostatectomie vergeleken werd aan de hand van de risico classificaties. Het lijkt echter wel dat er minder positieve snijvlakken zijn indien neo-adjuvante hormoontherapie gegeven wordt, maar dit vertaalt zich niet in een betere algehele overleving [Kumar, 2006].

De rol van (neo)adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde prostaatacarcinoom, en zeker bij de laag-risico groep, onduidelijk [Roach 2003]. Ciezki et al onderzochten 168 mannen na radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie op de waarde van hormonale therapie en concludeerden dat bij de laag- en matig-risico groepen geen voordeel gezien wordt van de toevoeging van hormonale behandeling [Ciezki 2004]. Merrick et al toonden aan dat hormonale therapie naast de brachytherapie geen verbetering van de resultaten gaf bij laag- en matig-risico patiënten, maar wel bij hoog-risico patiënten. Uit de EPC (Early Prostate Cancer) 22 studie is gebleken dat adjuvante behandeling met bicalutamide zelfs een negatief effect heeft op de overleving in deze groep [McLeod 2006]. Als er een

indicatie voor hormonale therapie wordt gesteld, is een kortdurende behandeling met een LHRH agonist van zes maanden voldoende, zeker wanneer een conventionele dosis radiotherapie wordt gegeven en er een Gleason score van 7 is [d'Amico, 2011]. Er bestaan echter aanwijzingen dat een dergelijk beleid het behoud van de erectiele functie benadeelt en bij brachytherapie de curatiekans negatief beïnvloedt [Beyer 2003].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Roach 3rd M. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? J Urol 2003;170:S35-41
- 2 - McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006;97:247-54.
- 3 - Beyer DC, McKeough T. Impact of prior hormonal therapy on overall and cancer-specific survival following permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57 suppl:S176.
- 4 - Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with intermediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2000;360:103-8.
- 5 - Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1347-50.
- 6 - Merrick GS, Butler WM, Wallace KE, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:32-43.

Prostaatacarcinoom - Beste behandeling T1-T2 (risicogroep en kans op schade)

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de beste behandeling van mannen met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Indien er sprake is van een gelokaliseerd prostaatacarcinoom moet met de patiënt besproken worden tot welke risicogroep hij behoort en afhankelijk daarvan moeten de verschillende behandelingen besproken worden. Hierbij dienen naast de oncologische uitkomsten ook de functionele resultaten aan bod te komen. De patiënt zal ook een gesprek aangeboden krijgen bij de radiotherapeut. De eigen resultaten moeten gepresenteerd worden en niet de resultaten uit de literatuur. Er zal ook aandacht geschonken moeten worden aan mogelijke behandeling van korte- en lange-termijn complicaties.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Resultaten van diverse behandelingen gerelateerd aan de risicogroep

De discussie over de beste behandeling van prostaatacarcinoom centreert zich rond de uitkomst 'tumorcontrole' en de beperking van bijwerkingen. De resultaten van verschillende behandelingen laten zien dat deze resultaten vooral afhangen van de risicogroep en niet van de uitgevoerde behandeling. Resultaten na 10 jaar zijn voor alle modaliteiten bekend, waaronder erg goede, bij geselecteerde populaties. Door recente innovaties bij verschillende modaliteiten wordt er, naast afname van de toxiciteit een toename van biochemische controle [BFS] en ziekte-vrije overleving [DFS] gerapporteerd. Er zijn geen gerandomiseerde studies beschreven die de verschillende behandelingsmodaliteiten vergelijken, zodat een objectieve vergelijking van de resultaten niet mogelijk is.

Chirurgie

Voor de radicale prostatectomie zijn lange follow-up resultaten voorhanden [Augustin 2003]. Voor chirurgische technieken zoals zenuwsparende en laparoscopische prostatectomie al of niet robot geassisteerd worden ongeveer vergelijkbare resultaten gezien voor tumorcontrole [Ficarra 2009; Tewari 2012, Ploussard 2012].

Uitwendige radiotherapie

De standaard dosis bij uitwendige radiotherapie van het prostaatacarcinoom is, in de periode 2008-2013, met 10% toegenomen, met als gevolg een verbetering van de PSA-vrije overleving, de ziekte-specifieke overleving, maar niet van de algehele overleving [Pollack 2002, Zietman 2005, Dearnaley 2007, Peeters 2006, Kuban 2008]. De winst is een afname van de kans op salvage- en hormoon behandeling. Met optimale techniek (IMRT en IGRT) en dosering wordt een 10-jaars PSA-vrije overleving tot 93% gerapporteerd voor de laag-risico groep en tot 70% voor de matig-risico groep [Zietman 1106]. Dankzij genoemde technieken en

door de combinatie met brachytherapie is er ruimte voor nog verdere dosisescalatie. De toegevoegde waarde hiervan is aangetoond bij hoog-risico prostaatcarcinoom (3-jaar PSA-vrije overleving van 78% naar 97% na 86.4 Gy) [Zeleftski 2012], maar dit dient te worden afgewacht bij laag- en matig-risico karakteristieken.

Brachytherapie

Bij patiënten met laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatcarcinoom worden resultaten gerapporteerd, vergelijkbaar met die van andere behandelmodaliteiten [Zeleftski 2007, Morris 2009, Vargas 2012] met 10-jaars PSA-vrije overleving, ziekte-specifieke overleving en algehele overleving van respectievelijk 88%, 96% en 68% voor laag-risico prostaatcarcinoom en 10-jaars PSA-vrije overleving, ziekte-specifieke overleving en algehele overleving van respectievelijk 61%, 87% en 64% voor het matig-risico prostaatcarcinoom [Hinnen IJROBP 2010]. Voorafgaand aan brachytherapie wordt, om T2 van T3 tumoren te onderscheiden een MRI aanbevolen, in het bijzonder bij matig-risico patiënten. Bij patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom is LDR brachytherapie als monotherapie minder effectief dan gecombineerde behandeling met uitwendige radiotherapie (EBRT) en hormoontherapie [Wattson 2012].

Uit een verzameling van vele retrospectieve studies lijkt er een voordeel voor brachytherapie tegenover uitwendige radiotherapie en prostatectomie met bNED als eindpunt [Grimm, 2012]. Deze verzameling wordt echter niet gebruikt bij de internationale discussies aangezien de eindpunten in de studies en de patiëntengroepen en vele andere parameters niet vergelijkbaar waren.

Samenvatting resultaten verschillende behandeling naar risicogroep

modaliteit	risicogroep	biochemische controle	
		na 5 jaar	na 10 jaar
chirurgie / EBRT / BT	laag	80-95%	75 - 90%
chirurgie / EBRT / BT	matig	60-85%	60 - 70%

Klachten door de diverse behandelingen

Naast een vergelijking van de tumorcontrole, moet ook een vergelijking gemaakt worden van het risico op toxiciteit en complicaties als gevolg van de behandeling. Na behandeling van prostaatcarcinoom wordt urologische, gastro-intestinale en seksuele toxiciteit beschreven. De meeste studies corrigeren niet voor 'base-line' incidentie van de klachten. Klachten zoals vermoeidheid, depressie en angstige gevoelens die vaak door patiënten worden ervaren, zijn beschreven in het hoofdstuk over nazorg en nacontrole (zie Hoofdstuk 11).

Klachten als gevolg van operatie

Operatie leidt in 5-10% van de gevallen tot blijvende incontinentie voor urine, variërend van volledige incontinentie in een klein percentage [Stanford 2000], tot de noodzaak van het gebruik van 1 tot 3 pads per dag. Stricturen van de urethro-vesicale anastomose worden in 0.5 tot 9% gezien [Campbell 2002]. Radicale prostatectomie vergt een opname van 2-10 dagen en een reconvalescentie van enkele maanden tot een half jaar. Deze cijfers zijn gunstiger na laparoscopisch al of niet robot-geassisteerd, uitgevoerde ingrepen.

Klachten als gevolg van uitwendige radiotherapie

Uitwendige radiotherapie wordt meestal goed verdragen. Tijdens en in de weken na de bestraling ontstaan er meestal mictieklachten [toename frequentie, dysurie, urge], defaecatieklachten [slijmverlies, diarree, frequente aandrang] en vermoeidheid. Deze klachten zijn grotendeels 'self limiting'. De late toxiciteit (>90 dagen) is, ondanks een toename in de dosis, van 10% [Lips 2007] tot 20% [Zeleftski 2011], wat afgenomen is ten opzichte van de eerste dosis-escalatie studies, dankzij innovaties in de bestralingstechniek [IGRT, IMRT]. Het rectumvolume dat hoge doses krijgt, is hiermee te beperken, waardoor de late GI toxiciteit [CTC 3.0] graad ≥ 2 is afgenomen tot 0%-15% en late toxiciteit graad ≥ 3 tot 1% [Michaelski 2008, Lips 2008, Pederson et al. 2012]. De incidentie van late GU toxiciteit [CTC 3.0] graad >2 na IMRT wordt gerapporteerd tot 10% en de late toxiciteit graad >3 tot 1%. Late toxiciteit wordt ook in grote mate door patiënt gerelateerde factoren beïnvloed. Het bestaan van pre-existente mictie- of defaecatieklachten, diabetes en vaatproblematiek kan de kans op toxiciteit met een factor 2.5-4 doen toenemen. Incontinentie treedt zelden op na uitwendige radiotherapie en dan vooral bij patiënten die eerder een TURP ondergingen. De kans op erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie is 30-85%. [Telöken 2001, Incrocci 2002]. Bij een goed gecontroleerde populatie zonder ED voorafgaande aan de bestraling [68-78 Gy] traden klachten op in tot 38% van de bestraalde patiënten [vd Wielen 2007].

Bij jongere patiënten moet de kans op een door straling geïnduceerde tumor genoemd worden. Door Baxter is gemeld dat na uitwendige radiotherapie de kans op een rectumcarcinoom 1.7 maal hoger zou zijn [Baxter, 2005]. In een studie van Pickles en Phillips [2002] werden 9890 patiënten met en 29.371 zonder radiotherapie voor prostaatacarcinoom vergeleken, waarbij er een grotere kans bleek op colorectale maligniteit en sarcoom in de bestraalde groep. Brenner keek in een grote studie naar de kans op een tweede tumor na operatie of uitwendige radiotherapie voor prostaatacarcinoom en vond dat voor beide groepen de kans kleiner was dan verwacht. Er werd ook geen duidelijk verschil gevonden tussen de twee groepen. Wel lijkt de kans op een tweede tumor bij patiënten die meer dan 10 jaar overleven na radiotherapie groter te worden [Brenner 1999]. Uitwendige radiotherapie wordt poliklinisch uitgevoerd en vergt 7-8 weken. Patiënten hebben meestal een reconvalescentie van enkele weken tot 3 maanden. De kans op erectiele disfunctie is bij uitwendige radiotherapie 50-85%. [Telöken 2001, Incrocci 2002].

Klachten als gevolg van brachytherapie

De belangrijkste klacht na brachytherapie is een toegenomen mictiefrequentie met urge en dysurie, vooral gedurende het eerste jaar. Het cumulatieve risico op vroege urologische toxiciteit RTOG graad 1, 2 en 3 is 95%, 55% en 3%, respectievelijk [Zeleftsky 2000]. De belangrijkste late bijwerkingen \geq graad 3 CTC zijn: urine-incontinentie: 1.5% [0-17%], 'urinary bother' 1-3 %, AUR; acute urineretentie: 10% [5-34%].[Anderson 2009, Gore 2009, Bottomley 2007]. Het risico op AUR is afhankelijk van prostaatvolume, pre-existente mictieklachten, neo-adjuvante hormoontherapie en protrusie van de middenkwab in de blaas [Roelofzen, 2012]. Door hiermee rekening te houden kan het risico op een AUR worden ingeschat. De kans op incontinentie is verhoogd bij een post-implantatie TURP. Eerdere TURP geeft waarschijnlijk minder kans op incontinentie [Merrick 2004]. Aangeraden wordt tenminste 12 maanden te wachten met TURP na brachytherapie [Kollmeijer, 2005] en met brachytherapie na TURP. Darmklachten treden, door gebruik van interactieve dosisplanning tijdens de ingreep zelden op. Biopten uit het rectumslijmvlies zijn na brachytherapie relatief gecontra-indiceerd in verband met de kans op fistelvorming. De kans op erectiele disfunctie wordt sterk wisselend opgegeven, variërend van 10%-71% [Henderson 2004; Jani 2003; Raina

2003; Robinson 2002; Stone 2002; Telöken 2001]. Bij een goed gecontroleerde populatie zonder ED voorafgaande aan brachytherapie [68-78 Gy] traden klachten op in 52% [Bottomley 2007]. In een prospectief geregistreerde populatie van 129 patiënten, had van de 56% met normale erecties voor brachytherapie, na 1 jaar 62% van deze patiënten nog erecties, maar voor meer dan de helft met hulpmiddelen [Whaley 2012]. Brachytherapie wordt meestal in dagverpleging uitgevoerd. De meeste patiënten kunnen vrijwel direct hun normale activiteiten hervatten. Na brachytherapie is één casus beschreven van een tweede maligniteit door Yurdakul et al. [2003].

Op grond van de beschreven studies is de kans op bijwerkingen van de verschillende behandelingsmodaliteiten samengevat.

Bijwerkingen van verschillende behandelmodaliteiten voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom

modaliteit	toxiciteit/complicaties	Vroeg [<90 dagen]	Laat [>90 dagen]
chirurgie	incontinentie erectiele disfunctie blaashalsstenose erectiele disfunctie		5-10% 14-90% 0.5-9% 50-60%
uitwendige * bestraling	GU: CTC gr ≥ 2 GI: CTC gr ≥ 2 GU: CTC gr ≥ 3 GI: CTC gr ≥ 3 erectiele disfunctie	28-47% 5-30% 0-7% 0-1%	10-20% 2-17% 1-4% 0-2% 50-85%
brachytherapie	GU: CTC gr ≥ 2 GU: CTC gr ≥ 3 [AUR] GI: CTC gr ≥ 2 GI: CTC gr ≥ 3 GU RTOG gr $\geq 2^{**}$ GU RTOG gr $\geq 3^{**}$ erectiele disfunctie	58% 3%	10-55% 10% 5-15% 1% 50%

* [Lips RO, 3:15 2008]

** [Zelefsky IJROBP 2000 pp 1261]

De kans op definitieve tumorcontrole van de verschillende behandel modaliteiten bij het gelokaliseerde laag-risico en matig-risico prostaatacarcinoom is ongeveer gelijk. Alleen bij de hoog-risicogroep, met bij name $\geq T3$ tumoren, heeft brachy-monotherapie niet de voorkeur.

Waakzaam afwachten en actief volgen is voor veel laag-risico patiënten een goede optie. De algehele overleving na 12 jaar wordt door lokale behandeling niet tot weinig beïnvloed bij laag-risico prostaatacarcinoom [Wilt et. al NEJM 2012 pp 203-213]. De beschreven gerandomiseerde studie betreft het vergelijken van radicale prostatectomie met observatie bij PSA gedetecteerde tumoren, in de periode van 1994-2002, maar voor de andere modaliteiten is dezelfde conclusie aannemelijk. Er lopen op dit moment

meerdere onderzoeken waarbij het concept van actief volgen wordt onderzocht en hieruit komt tot nu toe naar voren dat de kans op het ontwikkelen van metastasen of overlijden ten gevolge van prostaatcarcinoom erg klein is.

Bij laag- en matig-risico patiënten zal de keuze afhangen van de voorkeur van de patiënt, de inschatting van de bijwerkingen, de levensverwachting en de comorbiditeit. Er dient op grond van patiëntkarakteristieken en de beschreven uitkomsten een zo volledig mogelijke geïnformeerde keuze gemaakt te worden. Bij deze keuze gelden de volgende overwegingen:

1. Na operatie zijn de belangrijkste klachten incontinentie voor urine en ED. De kans op ED is lager wanneer een zenuwsparende ingreep kan worden uitgevoerd [50-60%]. Bij de inschatting van het operatierisico en functionele bijwerkingen is de leeftijd belangrijk.
2. Na uitwendige radiotherapie kunnen er ED en darmklachten [proctitis, rectaal bloedverlies] volgen en is er een geringe kans op persisterende mictieklachten. De kans op late toxiciteit CTC graad 3 na uitwendige radiotherapie is dankzij IMRT en IGRT beperkt. Bij pre-existente mictieklachten dient vanwege de acute toxiciteit van uitwendige radiotherapie voorafgaande aan de bestraling medicatie of een TURP te worden overwogen of de mogelijkheid van een radicale prostatectomie te worden besproken.
3. Na brachytherapie ontstaan er vooral mictieklachten en ED. Pre-existente mictieklachten, een prostaatvolume boven de 50 cc en neo-adjuvante hormoontherapie zijn risicofactoren voor mictieklachten. Na 6-12 maanden is het mictiepatroon meestal gelijk aan dat van voor de behandeling. Er is een kans tot 10% op acute urineretentie. Een TURP na brachytherapie, vooral in het eerste jaar, leidt vaak tot incontinentie. Late proctitis klachten zijn uitzonderlijk.

Brachytherapie is technisch niet mogelijk bij een te groot prostaatvolume, vanwege de ligging van de prostaat ten opzichte van de arcus pubis. In het algemeen wordt een maximum volume van 50 cc aangehouden. Met neo-adjuvante hormoontherapie gedurende 6 maanden kan een volumereductie worden verkregen van ongeveer 30-50% [Kucway 2002]. De kans op bijwerkingen welke gerelateerd zijn aan een groot prostaatvolume neemt hierdoor echter niet af.

De rol van adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde laag-risico prostaatcarcinoom onvoldoende om hiertoe te adviseren voor deze patiënten.

In het gesprek met de patiënt is het van groot belang om de lokale resultaten te vermelden en niet alleen te refereren naar resultaten uit de literatuur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Potters L, Cha C, Oshinsky G, Et Al. Risk Profiles To Predict Psa Relapse-Free Survival For Patients Undergoing Permanent Prostate Brachytherapy. Cancer J Sci Am 1999;5:301-6.
- 2 - Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. Sem Sur Oncol 1997;13:454-60.
- 3 - Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, et al. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:111-7.
- 4 - D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, 1998 Sep 16;280(11):969-74
- 5 - Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:25-33.
- 6 - Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. Lancet Oncol 2003;4:233-41.
- 7 - Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:129-36.
- 8 - Vicini Fa, Martinez A, Hanks G, Et Al. An Interinstitutional And Interspecialty Comparison Of Treatment Outcome Data For Patients With Prostate Carcinoma Based On Predefined Prognostic Categories And Minimum Follow-Up. Cancer 2002;95:2126-35.
- 9 - Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomised trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105.
- 10 - Zelefsky Mj, Fuks Z, Hunt M. High Dose Radiation Delivered By Intensity Modulated Conformal Radiotherapy Improves The Outcome Of Localized Prostate Cancer. J Urol 2001;166:876-81.
- 11 - Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol 2003;43:113-8.
- 12 - Campbell's Urology, edited by P. Walsh, eighth edition, 2002, 3080-106.
- 13 - Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol 2003;43:113-8.
- 14 - Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346:1138-44.
- 15 - Grise P, Thurman S. Urinary incontinence following treatment of localized prostate cancer. Cancer Contr 2001;8:532-9.
- 16 - Telöken C. Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer. Cancer Contr 2001;8:540-5.
- 17 - Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient reported incontinence and sexual function following anatomic radical prostatectomy. Urol 2000;55:58.
- 18 - Horst van der C, Martinez-Portillo FJ, Jünemann KP. Pathofysiologie und Rehabilitation der erektilen Dysfunktion nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie. Urologe 2005;44:667-73.
- 19 - Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. JAMA 2000;283:354-60.
- 20 - Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomised trial comparing 68 to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1019-34.
- 21 - Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. Urol Oncol 2002;7:239-57.
- 22 - Koper PCM, Stroom JC, Putten WLJ van, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:727-34.
- 23 - Liu M, Pickles T, Berthelet E, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. Radiother Oncol 2005;74:197-201.
- 24 - Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:935-9.
- 25 - Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, et al. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal

- blood loss after radiotherapy of prostate cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1072-82.](#)
- 26 - Incrocci L, Slob AK. Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. [Urol 2002;60:1-7.](#)
- 27 - Valicenti RK, Choi E, Chen C, et al. Sildenafil citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three-dimensional conformal radiation therapy. [Urol 2001;57:769-73.](#)
- 28 - Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population based study. [Gastroenterol 2005;128:819-24.](#)
- 29 - Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. [Cancer 2000;88:398-406.](#)
- 30 - Yurdakul G, de Reijke TM, Blank LE, Rauws EA. Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate. [J Urol 2003;169:280.](#)
- 31 - Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. [Eur Urol 2002;427-33.](#)
- 32 - Thomas MD, Cormack R, Tempany CM, et al. Identifying the predictors of acute urinary retention following magnetic-resonance-guided prostate brachytherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:905-8.](#)
- 33 - Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW. Effect of transurethral resection on urinary quality of life after permanent prostate Brachytherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:81-8.](#)
- 34 - Henderson A, Laing RW, Langley SEM. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. [Eur Urol 2004;45:134-41.](#)
- 35 - Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. [Lancet 2003;361:1045-53.](#)
- 36 - Raina R, Agarwal A, Goyal KK, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and the role of sildenafil citrate. [Urol 2003;62:1103-8.](#)
- 37 - Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1063-8.](#)
- 38 - Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. [Lancet 2003;361:1045-53.](#)
- 39 - Norderhaug I, Dahl O, Høisæter P, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. [Eur Urol 2003;44:40-6.](#)
- 40 - Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. [Uro Oncol 2002;7:239-57.](#)
- 41 - Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. [Cancer 2004;10:181-9.](#)
- 42 - Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. [Radiother Oncol 2002;65:145-51.](#)

Prostaatacarcinoom - 1e jaar na behandeling

Uitgangsvraag

Leidt de behandeling voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom in het 1e jaar na behandeling, tot somatische en/of psychische problemen?

Aanbeveling

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Overwegingen

De sterk uiteenlopende schattingen van de prevalentie van somatische problemen zorgen er voor dat de gegevens weinig praktisch nut hebben. Toekomstig literatuuronderzoek zou zich moeten richten op (a) een beperkt aantal typen behandelingen, en [b] observationele studies met specifieke methodologische kenmerken (of systematische reviews van dergelijke observationele studies). De typen behandeling die onderzocht moeten worden, zijn van te voren bepaald en kunnen worden beperkt tot de op dat moment gangbare technieken, of de op dat moment 'emerging' technieken. Als specifieke methodologische kenmerken van het observationele onderzoek zijn een prospectieve en actieve evaluatie van de prevalentie van somatische en/of psychische problemen noodzakelijk, waarbij men gebruik maakt van een standaard definitie en het tijdstip van follow-up wordt gerapporteerd.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Drie systematische reviews [Hegarty 2010; Peineman 2011; Budaus 2012] 1-3 en zeven 'narrative reviews' [Berryhill 2008] [Burnett 2007] [Chauhan 2010] [Coelho 2010] [Tal 2009] [Wilt 2008] 4-9 evalueerden somatische problemen na behandeling met radicale prostatectomie, brachytherapie of uitwendige radiotherapie. Deze studies worden hieronder per probleem en per therapie beschreven. Gewoonlijk worden 'narrative reviews' niet gebruikt in een evidence-based richtlijn. Vanwege het ontbreken van goede systematische reviews, en omdat de 'narrative reviews' wel een beeld geven van de problemen die er bestaan bij het bepalen van de frequentie van uitkomstmaten na behandeling voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom geven we hier een samenvatting van zes 'narrative reviews', die systematisch zochten en systematisch de data presenteerden. Géén van deze reviews beoordeelde de kwaliteit van de geïnccludeerde studies en vaak werd er alleen in Medline gezocht. Beschrijvingen van de populaties ontbraken meestal; het tijdstip van follow-up was niet altijd duidelijk; en de definities van uitkomstmaten waren soms divers of werden niet gegeven. Aan de data uit de 'narrative reviews' werden geen conclusies verbonden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Potters L, Cha C, Oshinsky G, Et Al. Risk Profiles To Predict Psa Relapse-Free Survival For Patients Undergoing Permanent Prostate Brachytherapy. Cancer J Sci Am 1999;5:301-6.
- 2 - Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. Sem Sur Oncol 1997;13:454-60.
- 3 - Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, et al. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:111-7.
- 4 - D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, 1998 Sep 16;280(11):969-74
- 5 - Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ?72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:25-33.
- 6 - Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. Lancet Oncol 2003;4:233-41.
- 7 - Stokes SH. Comparison of biochemical diseasefree survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:129-36.
- 8 - Vicini Fa, Martinez A, Hanks G, Et Al. An Interinstitutional And Interspecialty Comparison Of Treatment Outcome Data For Patients With Prostate Carcinoma Based On Predefined Prognostic Categories And Minimum Follow-Up. Cancer 2002;95:2126-35.
- 9 - Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response:results of the M.D. Anderson phase III randomised trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105.
- 10 - Zelefsky Mj, Fuks Z, Hunt M. High Dose Radiation Delivered By Intensity Modulated Conformal Radiotherapy Improves The Outcome Of Localized Prostate Cancer. J Urol 2001;166:876-81.
- 11 - Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol 2003;43:113-8.
- 12 - Campbell's Urology, edited by P. Walsh, eighth edition, 2002, 3080-106.
- 13 - Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol 2003;43:113-8.
- 14 - Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346:1138-44.
- 15 - Grise P, Thurman S. Urinary incontinence following treatment of localized prostate cancer. Cancer Contr 2001;8:532-9.
- 16 - Telöken C. Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer. Cancer Contr 2001;8:540-5.
- 17 - Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient reported incontinence and sexual function following anatomic radical prostatectomy. Urol 2000;55:58.
- 18 - Horst van der C, Martinez-Portillo FJ, Jünemann KP. Pathofysiologie und Rehabilitation der erektilen Dysfunktion nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie. Urologe 2005;44:667-73.
- 19 - Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. JAMA 2000;283:354-60.
- 20 - Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomised trial comparing 68 to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1019-34.
- 21 - Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. Urol Oncol 2002;7:239-57.
- 22 - Koper PCM, Stroom JC, Putten WLJ van, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:727-34.

- 23 - Liu M, Pickles T, Berthelet E, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. Radiother Oncol 2005;74:197-201.
- 24 - Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:935-9.
- 25 - Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, et al. Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1072-82.
- 26 - Incrocci L, Slob AK. Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. Urol 2002;60:1-7.
- 27 - Valicenti RK, Choi E, Chen C, et al. Sildenafil citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three-dimensional conformal radiation therapy. Urol 2001;57:769-73.
- 28 - Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population based study. Gastroenterol 2005;128:819-24.
- 29 - Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 2000;88:398-406.
- 30 - Yurdakul G, de Reijke TM, Blank LE, Rauws EA. Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate. J Urol 2003;169:280.
- 31 - Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. Eur Urol 2002;427-33.
- 32 - Thomas MD, Cormack R, Tempny CM, et al. Identifying the predictors of acute urinary retention following magnetic-resonance-guided prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:905-8.
- 33 - Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW. Effect of transurethral resection on urinary quality of life after permanent prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:81-8.
- 34 - Henderson A, Laing RW, Langley SEM. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. Eur Urol 2004;45:134-41.
- 35 - Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. Lancet 2003;361:1045-53.
- 36 - Raina R, Agarwal A, Goyal KK, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and the role of sildenafil citrate. Urol 2003;62:1103-8.
- 37 - Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1063-8.
- 38 - Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. Lancet 2003;361:1045-53.
- 39 - Norderhaug I, Dahl O, Høisæter P, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol 2003;44:40-6.
- 40 - Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. Uro Oncol 2002;7:239-57.
- 41 - Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. The impact of prostate volume and neoadjuvant androgen-deprivation therapy on urinary function following prostate brachytherapy. Cancer 2004;10:181-9.
- 42 - Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. Radiother Oncol 2002;65:145-51.

Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie

Uitgangsvraag

Bij patiënten die behandeld zijn met radicale prostatectomie, leidt deze behandeling tot erectiele disfunctie in het 1e jaar na behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat er vaker een erectiestoornis optreedt na radicale prostatectomie dan na een afwachtend beleid.

Niveau 3 B Hegarty 2010

Er zijn aanwijzingen dat 44% van de patiënten 1 jaar na radicale prostatectomie significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven door een erectiestoornis.

Niveau 3 C Budaus 2012

Samenvatting literatuur

Eén systematische review van gerandomiseerde studies beschreef erectiele disfunctie in het eerste jaar na behandeling [Hegarty 2010]. De review zocht naar studies waarin radicale prostatectomie werd vergeleken met een afwachtend beleid en er werden twee gerandomiseerde studies gevonden waarvan er in één studie - bij een deel van de patiënten (n=326) - somatische problemen na vier jaar follow-up werden geëvalueerd. In de radicale prostatectomie groep werden meer erectiestoornissen gemeten, waarbij er in deze groep door 80% zelden of nooit een erectie, geschikt voor penetratie werd gerapporteerd vs. 45% in de afwachtend beleid groep (HR: 35%; 95%BI: 25%-45%). Ook op de vier andere vragen over erecties en seksuele beleving scoorden de radicale prostatectomie patiënten slechter.

Een tweede systematische review zocht naar observationele studies en beschreef somatische problemen na behandeling met een vorm van brachytherapie, radiotherapie of radicale prostatectomie [Budaus 2012]. In deze review werden verschillende observationele studies beschreven. Eén van die observationele studies vond dat 44% van de patiënten na radicale prostatectomie een jaar na behandeling significante problemen in kwaliteit van leven ondervond door een erectiestoornis.

Data over erectiele disfunctie na radicale prostatectomie uit zes 'narrative reviews' wordt weergegeven in onderstaande tabel.

Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Berryhil 2008	12 maanden	Divers	Open prostatectomie: 22% [n=1] Laparoscopische prostatectomie: 21-46% [n=7] Robot-geassisteerde prostatectomie: 13-78% [n=7]
Burnett 2007	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor penetratie	Open prostatectomie: 26-100%
Chauhan 2010	12 maanden	Erectie onvoldoende voor penetratie	Robot-geassisteerde prostatectomie: 18-60% [n=6]
Coelho 2010	12 maanden	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie: 52-85% [n=5] Laparoscopische prostatectomie: 21-47% [n=5] Robot-geassisteerde prostatectomie: 22-38% [n=5]
Tal 2009	12 maanden	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie 16-58% [n=12]
Wilt 2008	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Zenuw sparende prostatectomie: minder dan 5% tot ongeveer 60%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Urine incontinentie en defaecatie klachten

Uitgangsvraag

Wanneer is er sprake van urine incontinentie en defaecatie klachten: na radiacale prostatectomie of bij afwachtend beleid?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat er vaker urineverlies optreedt na radicale prostatectomie dan na een afwachtend beleid.

Niveau 3 B Hegarty 2010

Er zijn aanwijzingen dat 7% van de patiënten 1 jaar na een radicale prostatectomie significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven door plasproblemen

Niveau 3 C Budaus 2012

Samenvatting literatuur

De eerder beschreven systematische review van gerandomiseerde studies beschreef ook urine incontinentie in het eerste jaar na behandeling [Hegarty 2010]¹. Meer patiënten na radicale prostatectomie hadden last van urineverlies van tenminste 1 maal per week (49% vs. 21%, HR: 27%, 95%BI: 17%-37%). Ook op drie van de vier overige vragen over plasproblemen scoorden deze patiënten slechter, behalve op problemen met het leegmaken van de blaas waar ze iets beter scoorden (35% vs. 49%, HR: -15%, 95%BI: -26% tot -4%). Er waren geen verschillen tussen behandelgroepen voor wat betreft diarree of obstipatie. Wel hadden de patiënten minder last van het verlies van ontlasting (0.6% vs. 5.7%, HR: -5%, 95%BI: -9% tot -1%).

In de systematische review van Budaus et al. was één studie opgenomen, die vond dat 7% van de patiënten 1 jaar na radicale prostatectomie significante problemen ondervonden in hun kwaliteit van leven ten gevolge van plasproblemen [Budaus 2012]³.

Gegevens over urine incontinentie na radicale prostatectomie uit drie 'narrative reviews' worden weergegeven in onderstaande tabel.

Urine incontinentie na radicale prostatectomie, gegevens uit narrative reviews van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Berryhil 2008	12 maanden	Geen of 1 pad nodig	Open prostatectomie: 7-39% [n=6] Laparoscopische prostatectomie: 2-40% [n=9] Robot-geassisteerde prostatectomie: 2-5% [n=2]
Coelho 2010	12 maanden	Geen of 1 pad nodig voor de veiligheid	Radicale prostatectomie: 6-40% [n=10] Laparoscopische prostatectomie: 5-52% [n=8] Robot-geassisteerde prostatectomie: 3-18% [n=7]
Wilt 2008	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie: 5-35%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Radicale prostatectomie vs. brachytherapie

Uitgangsvraag

Bij patiënten die behandeld zijn na radicale prostatectomie vs. brachytherapie, leidt deze behandeling tot urine incontinentie in het 1e jaar na behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat incontinentie vaker optreedt na radicale prostatectomie dan na een lage dosis brachytherapie, irritatie van de blaas treedt minder vaak op en een strictuur van de urethra treedt even vaak op.

Niveau 3 B Peineman 20112

Samenvatting literatuur

In één gevonden systematische review werd gezocht naar gerandomiseerde studies die een lage dosis brachytherapie vergeleken met radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of geen behandeling [Peineman 2011]2. Er werd 1 gerandomiseerde studie gevonden waarbij lage dosis brachytherapie werd vergeleken met radicale prostatectomie (n=200). Zes maanden na de behandeling hadden mannen in de brachytherapie groep minder last van urine incontinentie (0% vs. 18%, $p < 0.01$) maar vaker last van irritatie van de blaas (80% vs. 4.5%, $p < 0.01$). Er werden geen definities van deze uitkomsten gegeven. In beide behandelgroepen kwam even vaak een strictuur van de urethra voor (2.4% vs. 6.7%, $p = 0.22$).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na brachytherapie

Uitgangsvraag

Bij patiënten die behandeld zijn na brachytherapie, leidt deze behandeling tot erectiele disfunctie in het 1e jaar na behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 13% van de patiënten 1 jaar na brachytherapie door erectiele disfunctie significante problemen ondervinden in de kwaliteit van leven.

Niveau 3 C Budaus 2012

Samenvatting literatuur

De systematische review van Budaus et al. beschreef twee observationele studies die 32%-80% van de mannen als potent beschreven, na een mediane duur van 23-84 maanden na brachytherapie. De definities van potentie verschilden per studie [Budaus 2012]3. Een andere observationele studie vond dat 13% van de patiënten één jaar na behandeling significante problemen hadden in kwaliteit van leven door een erectiestoornis [Budaus 2012]3.

Data over erectiele disfunctie na brachytherapie uit één 'narrative review' worden weergegeven in onderstaande tabel.

Erectiele disfunctie na brachytherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Burnett 2007	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor penetratie	14-61%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001.
Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Urine retentie, dysurie en incontinentie

Uitgangsvraag

Bij patiënten die behandeld zijn na brachytherapie, leidt deze behandeling tot urine retentie, dysurie en incontinentie in het 1e jaar na behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 18% van de patiënten 1 jaar na brachytherapie door plasproblemen significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven.

Niveau 3 C Budaus 20123

Er zijn aanwijzingen dat 1 jaar na brachytherapie 1.1% van de patiënten urineretentie krijgt.

Niveau 3 C Budaus 20123

Samenvatting literatuur

De systematische review van Budaus et al. vond 1 observationele studie die beschreef dat 18% van de patiënten die brachytherapie ondergingen significante problemen rapporteerde in kwaliteit van leven door plasproblemen na 1 jaar [Budaus 2012]³. Daarnaast werden zeven studies beschreven die urineretentie rapporteerden bij 1.1% van de brachytherapie patiënten 1 jaar na implantatie. Het werd niet duidelijk hoe die 1.1% werd bepaald, als bijvoorbeeld een [gewogen] gemiddelde of een mediaan [Budaus 2012]. Eén 'narrative review' beschreef urine incontinentie na brachytherapie (zie onderstaande tabel).

Urine incontinentie na brachytherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Wilt 2008	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	2-32%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie

Uitgangsvraag

Invloed van erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie op kwaliteit van leven?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 22% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen één jaar na uitwendige radiotherapie significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven door erectiele disfunctie.

Niveau 3 C Budaus 20123

Samenvatting literatuur

De systematische review van Budaus et al. vonden één observationele studie die beschreef dat 22% van patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen één jaar na behandeling door een erectiestoornis significante problemen in kwaliteit van leven ondervond [Budaus 2012]³. Twee andere observationele studies beschreven dat 2 jaar na 3D conformatie radiotherapie 34%-64% van de mannen potent was [Budaus 2012]. Eén 'narrative review' beschreef erectiele disfunctie na radiotherapie (zie onderstaande tabel).

Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Burnett 2007	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor penetratie	8-85%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

¹ - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

² - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001.

Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - LUTS na uitwendige radiotherapie

Uitgangsvraag

Invloed van LUTS 1 jaar na uitwendige radiotherapie op kwaliteit van leven?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 11% van de patiënten 1 jaar na uitwendige radiotherapie door plasproblemen significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven.

Niveau 3 C Budaus 2012

Samenvatting literatuur

De systematische review van Budaus et al. vonden één observationele studie die beschreef dat 11% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen na 1 jaar door plasproblemen significante problemen in kwaliteit van leven rapporteerde [Budaus 2012]. Een andere geïncludeerde observationele studie rapporteerde dat 3 jaar na 3D conformatie radiotherapie, bij respectievelijk 29% (68 Gy) 30% (78 Gy) van de patiënten een >graad 2 toxiciteit optrad van de genitaliën en/of urinewegen. Een toxiciteit >graad 3 trad op bij 5% respectievelijk 7% van de patiënten [Budaus 2012]³. Eén studie evalueerde IMRT toxiciteit na gemiddeld 7 jaar follow-up, en vond bij 9% een graad >2, en bij 3% een graad >3 toxiciteit van de genitaliën en/of urinewegen [Budaus 2012].

Eén 'narrative review' beschreef urine incontinentie na uitwendige radiotherapie (zie onderstaande tabel).

Urine incontinentie na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Wilt 2008	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	2-6%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001.
Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - Diarree en bloed bij de ontlasting

Uitgangsvraag

Bij patiënten die behandeld zijn na uitwendige radiotherapie, leidt deze behandeling tot diarree en bloed bij de ontlasting in het 1e jaar na behandeling?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat 9% van de patiënten 1 jaar na uitwendige radiotherapie door darmproblemen significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven.

Niveau 3 C Budaus 2012

Samenvatting literatuur

De systematische review van Budaus et al. vonden 1 observationele studie die beschreef dat 9% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen na 1 jaar significante problemen in kwaliteit van leven rapporteerde door darmproblemen [Budaus 2012]. Een andere geïncludeerde observationele studie vond bij 9% van de patiënten een gastro-intestinale toxiciteit van graad 2 RTOG of hoger na 4 jaar [Budaus 2012]. Eén 'narrative review' beschreef darmproblemen na uitwendige radiotherapie (zie onderstaande tabel).

Darmproblemen na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van darmproblemen	Uitkomst
Wilt 2008	Niet gerapporteerd	Diarree, incontinentie, bloedverlies [niet nader gedefinieerd]	15-30%

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - Lokaal uitgebreid prostaataca

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de beste behandeling van mannen met lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom (T3-4 Nx-1 M0 prostaatacarcinoom)?

Aanbeveling

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

In deze paragraaf zijn wel de overige overwegingen samengevat.

Overwegingen

Voor de behandeling van cT3 prostaatacarcinoom bestaan een aantal opties: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie, hormonale therapie, actief volgen of combinatietherapie. Radicale prostatectomie is een optie bij jonge patiënten met een laag PSA en een lage Gleason score, zonder uitgebreide lokale tumor en met een negatief disseminatie onderzoek. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een lage Gleason score kan een afwachtend beleid gevoerd worden, met start van hormonale therapie bij klachten of ontstaan van botmetastasen. In geval van een hoge Gleason score geeft de werkgroep de voorkeur aan uitwendige radiotherapie met minstens 74 Gy, gecombineerd met minstens twee jaar hormonale therapie.

Onderbouwing

Achtergrond

Het betreft hier een deels consensus based, deels evidence based revisie van de paragraaf T3 lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom uit het hoofdstuk Behandeling uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.

Samenvatting literatuur

Lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een T3 carcinoom, dat wil zeggen tumoruitbreiding buiten het prostaatkapsel (zie hoofdstuk 4.5). Een klinisch T3 (cT3) carcinoom wordt bepaald door rectaal toucher, transrectale ultrasonografie [TRUS] of MRI. Indien bij pathologisch onderzoek na radicale prostatectomie kapsel doorbraak wordt gevonden wordt gesproken van een pathologisch T3 (pT3) carcinoom.

De behandelopties bestaan uit radicale prostatectomie of uitwendige radiotherapie, beide met of zonder hormonale therapie of hormonale therapie alleen. In specifieke gevallen kan ook een afwachtend beleid gevolgd worden. De keuze is afhankelijk van het natuurlijk beloop van de ziekte en verder van eventuele comorbiditeit van de patiënt. Het is van belang de verschillende behandelopties en bijwerkingen te bespreken met patiënt.

Het natuurlijk beloop van T3 tumoren is niet goed bekend. In een review van studies uitgevoerd tussen 1946 en 1995 varieert de kanker-specifieke overleving van 60%-100% na 5 jaar, 70%-100% na 10 jaar en 78%-100% na 15 jaar [van den Ouden 2000]. Voor de algehele overleving gelden percentages tussen 10%-92% na 5 jaar,

14%-78% na 10 jaar en 0%-78% na 15 jaar [van den Ouden 2000].

Ondanks een toegenomen gebruik van PSA-bepalingen is in Nederland in de periode van 1989-2006 het aantal gevallen van lokaal uitgebreid prostaat vrij stabiel gebleven, tussen de 5%-11% [Cremers 2010].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Ouden D van den, Schröder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. World J Urol 2000;18:194-203.

2 - van Dijck JAA, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O. Trends of cancer in the Netherlands 1989-1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002

Prostaatcarcinoom - Lymfeklierdissectie

Uitgangsvraag

Wanneer bestaat er een indicatie voor lymfeklierdissectie?

Aanbeveling

Een lymfeklierdissectie is geïndiceerd als het resultaat consequenties heeft voor de uiteindelijke behandeling. Een risicoschatting op de aanwezigheid van positieve lymfeklieren wordt gemaakt op basis van nomogrammen. Indien besloten wordt een lymfeklierdissectie te verrichten, wordt aanbevolen een uitgebreide klierdissectie te verrichten.

Overwegingen

De kans op complicaties, zoals lymfoceles of veneuze thrombose, is groter bij uitgebreide klierdissecties [Briganti 2006, Musch 2008].

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat bij uitgebreide lymfeklierdissectie frequent (19-35%) positieve lymfeklieren worden aangetroffen buiten het traditionele resectiegebied.

Niveau 2 B: Bader 2003, A2: Heidenreich 2002

Samenvatting literatuur

Een lymfeklierdissectie moet alleen dan uitgevoerd worden indien de uitslag de behandeling zal beïnvloeden. De kans op de aanwezigheid van lymfekliermetastasen kan worden ingeschat met behulp van nomogrammen [Cagiannos 2003, Hansen 2013 of tabellen Eifler 2012]. Indien de kans op lymfekliermetastasen kleiner dan 10% is, zal geen lymfeklierdissectie gedaan worden. Meestal is dit het geval bij patiënten met een T2a tumor of minder, Gleason 6 of minder en een PSA <20 ng/mL.

Een lymfeklierdissectie kan verricht worden in combinatie met een radicale prostatectomie of wanneer een bestraling wordt overwogen bij een patiënt met een hoog-risico prostaatcarcinoom.

De meeste nomogrammen zijn opgesteld op basis van een beperkte lymfeklierdissectie (fossa obturatoria en externe iliacale vaten), maar er blijken in ongeveer 19-35% van de gevallen lymfekliermetastasen voor te komen buiten dit gebied [interne iliacale vaten]. [Bader 2003, Heidenreich 2002]. Vooral bij een hogere Gleason score en hogere PSA-waarde is de kans op het vinden van positieve klieren in het uitgebreide resectie gebied hoger.

Geadviseerd wordt daarom een uitgebreide klierdissectie uit te voeren. De grenzen zijn proximaal de overkruising van de ureter over de arteria iliaca communis, lateraal de nervus genito-femoralis, distaal de vena iliaca circumflexa en de endopelviene fascie, ook de klieren uit de fossa obturatoria worden verwijderd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Cagiannos, Karakiewicz, Eastham, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patient with prostate cancer. J Urol 2003;170:1798-1803.
- 2 - Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J. Urol. 2003;169:849-54.
- 3 - Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002;167:1681-6.

Prostaatacarcinoom - Radicale prostatectomie

Uitgangsvraag

pT3 en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie: uitwendige radiotherapie?

Is er een voordeel in overleving - van patiënten met pT3 prostaatacarcinoom en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie - bij behandeling met uitwendige radiotherapie?

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatacarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen? (evidence based revisie)

Aanbeveling

Is er een voordeel in overleving - van patiënten met pT3 prostaatacarcinoom en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie - bij behandeling met uitwendige radiotherapie?

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?

Voor het stellen van de diagnose 'PSA-recidief' na radicale prostatectomie dienen er twee PSA-bepalingen ≥ 0.2 ng/mL met een interval van 2-3 maanden te zijn.

Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie

Indien een behandeling met salvage radiotherapie wordt overwogen dient het PSA zo laag mogelijk en bij voorkeur ≤ 0.5 ng/mL te zijn. Daarom is in de meeste situaties aanvullend onderzoek niet geïndiceerd.

Biopsie van de prostaatloge, echografie van het prostaatloge gebied of rectaal toucher hoeven bij lage PSA-waarden (< 2.0 ng/mL) na radicale prostatectomie niet te worden uitgevoerd om de diagnose lokaal recidief te stellen.

Bij een asymptomatische patiënt met een PSA-recidief na een radicale prostatectomie wordt géén botscan aangevraagd als het PSA < 20 ng/mL is.

Bij patiënten met een PSA-recidief na een radicale prostatectomie kan een MRI van de prostaatloge worden overwogen om een lokaal recidief aan te tonen bij PSA > 2 ng/mL.

Bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie kan een ¹¹Coline PET CT onderzoek worden overwogen om een lokaal recidief of metastasering aan te tonen bij PSA > 5 ng/mL of bij PSA > 1 ng/mL met daarbij PSA_{dt} < 3 maanden of Gleason score ≥ 8 .

Vanwege de lage sensitiviteit wordt het verrichten van een CT-scan van de onderbuik niet aanbevolen voor het aantonen van een lokaal recidief bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie.

Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie

Na een radicale prostatectomie met stadium pT3N0M0 of R1 resectie kan adjuvante uitwendige radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy worden overwogen. Men kan in deze situatie echter ook afwachten en pas besluiten tot uitwendige radiotherapie bij een biochemisch recidief of persisterend PSA. Dan verdient het de voorkeur zo vroegtijdig mogelijk te behandelen, liefst bij een waarde van het PSA ≤ 0.5 ng/mL en tot een dosis van 70 Gy.

Beste behandeling - uitkomst bij hormonale therapie

Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen.

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatacarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen? (evidence based revisie 2013)

De werkgroep is van mening dat radicale prostatectomie niet bijdraagt aan een toegenomen overleving bij patiënten met N+M0 prostaatacarcinoom patiënten.

Overwegingen

Is er een voordeel in overleving - van patiënten met pT3 prostaatacarcinoom en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie - bij behandeling met uitwendige radiotherapie?

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?

In de praktijk wordt na radicale prostatectomie vaak een ondergrens van 0.2 ng/mL gehanteerd, welke bevestigd is, voor het stellen van de diagnose PSA-recidief.

Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie

Als een patiënt voor een salvage radiotherapie in aanmerking komt, dan dient dit zo vroeg mogelijk te gebeuren, het liefst bij een waarde van het PSA ≤ 0.5 ng/mL. Bij dergelijke lage waarden is het tumorvolume te laag om met aanvullend onderzoek afwijkingen aan te tonen. Daarom wordt aanvullend onderzoek in de vorm van transrectale echo, biopten, MRI, ¹¹Choline PET-CT scan, botscan of CT scan niet aanbevolen.

Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie

Adjuvante radiotherapie na radicale prostatectomie bij patiënten met een pT3 stadium of R1 resectie geeft een verbeterde biochemische overleving in vergelijking met observatie. Echter, uit de 3 gerandomiseerde studies die dit hebben aangetoond, blijkt dat zelfs bij slechte kenmerken zoals pT3 of R1 resectie, ongeveer 50% van de patiënten na 5 jaar toch nog ziekte-vrij is zonder behandeling. Deze patiënten zou je dus de bijwerkingen van een eventuele behandeling willen onthouden. Er zijn aanwijzingen dat een vroegtijdige salvage behandeling bij een zo laag mogelijke PSA waarde, liefst bij een waarde PSA ≤ 0.5 ng/mL, een

vergelijkbare overleving geeft als adjuvante radiotherapie [Stephenson 2007]. Bij deze aanpak voorkom je een eventuele overbehandeling.

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatacarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?
Bij het ontbreken van gerandomiseerde studies die de primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren bij radicale prostatectomie evalueren, is er onvoldoende bewijs dat radicale prostatectomie de overleving zodanig verlengt dat dit zinvol is. Daarnaast geeft deze behandeling kans op bijwerkingen en een verminderde kwaliteit van leven.

Onderbouwing

Conclusies

Is er een voordeel in overleving - van patiënten met pT3 prostaatacarcinoom en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie - bij behandeling met uitwendige radiotherapie?

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?

De werkgroep is van mening een detecteerbaar PSA na radicale prostatectomie te bevestigen met een herhalingsmeting na 1-2 maanden om de diagnose 'PSA-recidief' te stellen. De PSA dient dan >0.2 ng/mL te zijn.

Niveau 4

Aanvullend onderzoek bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie.

Er zijn aanwijzingen dat het nemen van biopten uit de prostaatlogie bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie weinig sensitief is voor het aantonen van een lokaal recidief.

Niveau 3 C Fowler 1995, Leventis 2001

Er zijn aanwijzingen dat een botscan een lage kans geeft op een positieve uitslag bij een asymptomatische patiënt als de PSA waarde na radicale prostatectomie <20 ng/mL is.

Niveau 3 C Cher 1998

Er zijn aanwijzingen dat een CT-scan van de onderbuik na radicale prostatectomie een sensitiviteit van slechts 36% heeft voor het aantonen van een lokaal recidief.

Niveau 3 C Kramer 1997

Er zijn aanwijzingen dat een MRI van de prostaatlogie na radicale prostatectomie pas zinvol is bij PSA >2 ng/mL PSA.

Niveau 3 C Cirillo 2009

Er zijn aanwijzingen dat een ^{11}C Choline PET CT om een lokaal recidief aan te tonen na radicale prostatectomie pas zinvol is bij PSA >5 ng/mL of bij PSA >1 ng/mL met daarbij PSA_{dt} <3 maanden of Gleason score ≥ 8 .

Niveau 3 C Pelosi 2008, Giovacchini 2010, Breeuwsma 2010.

Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie

Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy een significant verbeterde biochemische controle geeft in vergelijking met observatie, namelijk 72-74% na ART vs. 42- 54% voor observatie.

Niveau 1 Wiegel 2009, Thomson 2006, Bolla 2005

Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy na 12.6 jaar een significant verbeterde metastase-vrije (71% vs. 61%) en algehele overleving (74% vs. 66%) geeft in vergelijking met observatie.

Niveau 1 Thomson 2009

Er zijn aanwijzingen dat de uitkomsten na salvage radiotherapie en adjuvante radiotherapie vergelijkbaar zijn.

Niveau 3 Briganti 2012, King 2012

Het is aannemelijk dat het PSA voorafgaande aan een eventuele salvage behandeling met radiotherapie zo laag mogelijk dient te zijn, bij voorkeur PSA ≤ 0.5 ng/mL. Iedere 0.1 ng/mL PSA toename voor de start van SRT leidt tot een verlies van 2.6% in ziekte-vrije overleving. Indien SRT wordt toegepast bij een PSA 0.2 ng/mL voorafgaande aan SRT, is de 5 jaars ziekte-vrije overleving 64%.

Niveau 2 King 2012, EAU richtlijn

Het is aannemelijk dat er voor salvage radiotherapie een dosis-effect relatie bestaat in het gebied van 60-70 Gy. Iedere Gy dosis verhoging tussen 60 Gy en 70 Gy geeft 2% verbetering van de PFS [95%BI: 0.9-3.2].

Niveau 2 King 2012

Beste behandeling - uitkomst bij hormonale therapie

De werkgroep is van mening dat hormonale therapie bij patiënten na in opzet curatieve therapie niet onderbouwd kan worden met resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

Niveau 4

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatacarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Er zijn aanwijzingen dat de overleving na radicale prostatectomie plus lymfeklierdissectie langer is voor patiënten met positieve lymfeklieren, zonder metastasen op afstand, in vergelijking met niet-prostatectomie.

Niveau 3 Engel 2010

Samenvatting literatuur

Is er een voordeel in overleving - van patiënten met pT3 prostaatacarcinoom en/of positieve snijranden na radicale prostatectomie - bij behandeling met uitwendige radiotherapie?

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie (RP) vastgesteld?

Na een RP moet het PSA in principe dalen naar een niet-detecteerbare waarde volgens de halfwaardetijd (ongeveer twee dagen). Bij een [weer] detecteerbaar PSA na radicale RP spreken we van een 'PSA-recidief'. Meestal wordt daarvoor de grens van PSA >0.2 ng/mL gebruikt [Stephenson 2006, Mottet 2011]. Deze waarde is echter gebaseerd op oudere onderzoeken waarbij de variatie tussen de resultaten van verschillende PSA kits het onzeker maakte of een lagere uitslag [PSA = 0.1 ng/mL] reeël of een artefact was [Pound 1999]. Hoewel er nog weinig ervaring mee is, lijken de nieuwste generatie ultra gevoelige assays het PSA wel reproduceerbaar te kunnen meten tot in honderdsten ng/mL nauwkeurig [Wilson 2011], McDermed 2012]. De klinische relevantie van dergelijke lage PSA waarden is nog niet goed vastgesteld. Er zijn aanwijzingen dat ook een dergelijke geringe PSA stijging gemeten met een ultra sensitieve assay gecorreleerd is met een biochemisch recidief [Chang 2010] [Lepor 2012]. Zo vonden Lepor et al. dat de biochemische controle na 5 jaar bij patiënten na RP 100% was bij de waarde PSA <0.03 ng/mL vs. 62.5% bij de waarde PSA >0.03 ng/mL ($p= 0.00024$) [Lepor 2012].

Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie

Het doel van aanvullend onderzoek bij een patiënt met een PSA-recidief is vast te stellen of dit wijst op een lokaal recidief, op metastasen of op een combinatie van beide.

De vraagstelling valt uiteen in de volgende vragen:

- Bij welke [subgroep van] patiënten met een PSA-recidief is het verrichten van rectaal toucher, echo prostaatloge en een biopt van de prostaatloge zinvol?
- Bij welke [subgroep van] patiënten met een PSA-recidief is het verrichten van een botscan /¹¹Choline PET CT-scan / CT-scan / MRI zinvol?

Biopt prostaatloge, rectaal toucher, echo prostaatloge

Fowler et al vonden in 15% van de biopten bij patiënten met een PSA recidief na radicale prostatectomie benigne prostaatweefsel, waarschijnlijk ter plaatse van de apex of blaashals achtergebleven en mogelijk verantwoordelijk voor de langzame PSA-stijging [Fowler 1995]. Slechts de helft van de biopten uit de prostaatloge na radicale prostatectomie bij stijgend PSA is positief vanwege de lage sensitiviteit [Leventis 2001]. De auteurs van deze studie stellen dat het moeilijk is om met een biopt bij een patiënt met een PSA recidief een recidief carcinoom in de prostaatloge aan te tonen.

Botscan

Er zijn weinig studies over het nut van botscan bij PSA recidief. Een botscan heeft pas toegevoegde diagnostische waarde bij PSA >20 ng/mL [Gomez 2004] [Kane 2003] [Cher 98] of bij specifieke klachten. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij zo laag mogelijk PSA [zie later] is de toegevoegde waarde beperkt.

CT-onderzoek

CT-scans zijn weinig nauwkeurig om een lokaal recidief op te sporen. Bij 22 mannen met een histologisch bewezen lokaal recidief was de CT-scan slechts bij 36% positief [Kramer 1997].

MRI-onderzoek

Een MRI onderzoek met endorectale spoel kan toegevoegde waarde hebben bij het opsporen van een lokaal recidief na RP bij PSA >2 ng/mL [Cirillo 2009]. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij een veel lager PSA (zie later) is de toegevoegde waarde vooralsnog beperkt.

¹¹Choline PET CT onderzoek

Het ¹¹Choline PET CT onderzoek heeft nog geen routinematige waarde bij het opsporen van een eventueel lokaal recidief of metastasering op afstand. Vanwege de beperkte gevoeligheid van een ¹¹Choline PET CT moet het PSA >5 ng/mL zijn [Pelosi 2008, Giovacchini 2010, [Breeuwsma 2010. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij een zo laag mogelijk PSA (zie later) is de toegevoegde waarde vooralsnog beperkt.

Beste behandeling

Bij de keuze 'wel of niet behandelen' dienen, naast de kennis over het natuurlijk beloop, ook de gezondheidstoestand van de patiënt, zijn levensverwachting en zijn bereidheid om de bijwerkingen van de aanvullende behandeling te accepteren, betrokken te worden. Bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie zijn er in principe twee eerstelijns behandelingsmogelijkheden, namelijk radiotherapie en hormonale therapie.

Uitkomst bij radiotherapie

Radiotherapie kan worden toegepast als adjuvante behandeling postoperatief (ART) of in het geval van een biochemisch recidief of persisterend PSA (salvage RT of SRT).

Adjuvante RT (ART)

Drie gerandomiseerde

gecontroleerde fase III onderzoeken naar de waarde van adjuvante RT (ART) toonden een verbeterde biochemische controle na de toepassing ART [Wiegel 2009, Thomson 2006, Bolla 2005].

De EORTC 22911 trial randomiseerde 1005 patiënten tussen observatie en ART op de prostaatloge tot een dosis van 60 Gy na radicale prostatectomie (RP). De inclusiecriteria waren extra-capsulaire extensie, vesicula seminalis invasie of een positief snijvlak, d.w.z. stadium pT2R1 / pT3 R0-1 cN0/pN0 M0. Adjuvante RT gaf een significante verbetering in biochemische controle (74% vs 52.6% p < 0.0001). Een ongeplande subgroep analyse liet zien dat na centrale review van de pathologie de patiënt met een positief snijvlak het meest profiteerde van ART [Van der Kwast 2007]. ART werd goed getolereerd, er was geen graad 4 toxiciteit en de graad 3 toxiciteit was 4.2% in de ART groep vs. 2.6% in de uitgestelde arm (p=0.07). In een recente update van deze studie toonden Bolla et al aan dat de biochemische progressie-vrije overleving en lokale controle na een follow-up van 10.6 jaar significant verbeterden in de ART arm. De klinische progressie-vrije overleving en algehele overleving verbeterden niet. Het lijkt dat ART met name voor patiënten <70 jaar van voordeel is [Bolla, 2012].

De SWOG 8794 trial randomiseerde 425 patiënten met een pT3 tumor of R1 resectie tussen observatie of 60-64 Gy ART. Deze studie toonde een verbeterde biochemische controle, metastase-vrije overleving en algehele overleving na ART [Thomson 2009] [Thomson 2006]. Na 10 jaar reduceerde ART het biochemisch recidief van 72% naar 42% (p < 0.001), de metastase-vrije overleving van 71% naar 61% (p=0.016) en de algehele overleving van 74% naar 66% (p=0.023). Het aantal mannen met pT3 stadium prostaatcarcinoom dat

moet worden behandeld met ART om 1 dode t.g.v. metastasering te voorkomen na 12.6 jaar is 9.1 [Thomson 2009]. De tolerantie voor ART was goed, incontinentie voor urine 6.5% (ART) vs. 2.8% [observatie] en rectaal bloed verlies 3.3% (ART) vs. 0% (observatie).

De ARO 96-02 AUO AP 09/05 trial randomiseerde 388 pT3-4N0M0 patiënten tussen observatie en 60 Gy ART. Belangrijk inclusiecriteria voor deze studie was dat bij alle patiënten het PSA <0.1 ng/mL moest zijn. De biochemische controle na 5 jaar was 72% vs. 54% (p=0.0015). Ook hier was de toxiciteit ten gevolge van de adjuvante radiotherapie acceptabel. Er was geen graad 4 toxiciteit, 2 patiënten in de ART arm ontwikkelden een strictuur [Wiegel, 2009].

Salvage Radiotherapie

In tegenstelling tot de situatie bij ART zijn er voor salvage radiotherapie (SRT) alleen retrospectieve studies voorhanden. King publiceerde recent een systematische review van alle gepubliceerde SRT studies, 41 studies met in totaal 5597 patiënten voldeden aan de criteria [King 2012]. In deze systematische review is gekeken welke factoren, zoals pathologie, klinische- en behandeling-gerelateerde factoren, geassocieerd zijn met de progressie-vrije overleving (PFS) na SRT. Bij de multivariate analyse hadden alleen het PSA voorafgaande aan de SRT (p <0.0001) en SRT dosis (p=0.0052) een significante relatie met PFS. De gevonden relatie met de hoogte van het PSA was continu, er kon geen drempelwaarde worden vastgesteld. Iedere 0.1 ng/mL PSA toename voor de start van SRT leidt tot een verlies van 2.6% in PFS (95%BI: 2.2-3.1). Indien SRT wordt toegepast bij een PSA ≤0.2 ng/mL voorafgaande aan SRT, is de 5-jaars PFS 64%. Hoewel minder sterk, bestaat er ook een dosis-effect relatie in het gebied tussen 60 Gy en 70 Gy. Een dosis van 70 Gy geeft een 54% PFS na 5 jaar, een dosis van 60 Gy geeft een 34% PFS na 5 jaar. Iedere Gy dosis verhoging tussen 60 Gy en 70 Gy geeft 2% verbetering van de PFS (95%BI: 0.9-3.2).

Het is niet goed mogelijk een groep te definiëren die meer of juist minder baat heeft bij SRT. De kans dat een PSA recidief berust op een lokaal recidief dan wel sub-klinische metastasering hangt af van het interval tussen RP en het recidief, de PSA-verdubbelingstijd (PSAdt), de Gleason score, het tumor stadium en de eventuele aanwezigheid van positieve snijvlakken [Slovin 2005]. Een lange PSAdt en goed gedifferentieerde kankers zouden geassocieerd zijn met een lokaal recidief en dus een betere uitkomst na SRT [Stephenson 2004] [Katz 2003]. Trock et al vonden echter in een analyse van 635 patiënten dat de toename in prostaatacarcinoom specifieke overleving na SRT het meest uitgesproken was bij de patiënt met een PSAdt <6 maanden en Gleason score 8-10 [Trock 2008]. Cotter et al beschreven in een analyse van 518 patiënten dat SRT leidt tot een afname in sterfte voor zowel PSAdt <6 maanden als PSAdt >6 maanden [Cotter 2011].

Salvage radiotherapie vs. adjuvante radiotherapie.

Er is geen goed gerandomiseerd onderzoek voorhanden dat deze vraag zou kunnen beantwoorden. Recent hebben 2 studies een poging gedaan om middels een 'matched pair' analyse deze vraag te beantwoorden [Trabulsi 2008, Ost 2011]. Deze studies wekken de indruk dat ART tot een betere uitkomst zou leiden dan SRT. In deze studies werd echter niet gecorrigeerd voor het feit dat de biochemische controle in de controle arm van de drie RCT's zonder behandeling ook ongeveer 50% is [Wiegel 2009] [Thomson 2006, Bolla 2005]. Zou je hiervoor corrigeren dan is de 5-jaars biochemisch-vrije overleving na ART en SRT vergelijkbaar [King 2012]. Dit wordt bevestigd door een recente multi-institutionele 'matched pair' analyse waarbij 390 patiënten behandeld met ART worden vergeleken met 500 patiënten na SRT [Briganti 2012]. De 5-jaars biochemische

controle is 78.4% na ART versus 81.8% na SRT ($p=0.9$) [Briganti 2012]. De resultaten van de RADICALS trial zullen afgewacht moeten worden om de vraag te kunnen beantwoorden of ART beter is dan SRT [Parker, 2007].

Adjuvante hormonale- of chemotherapie naast SRT / ART

Er zijn nog geen goede data voorhanden over de waarde van adjuvante hormonale therapie naast ART / SRT. Er zijn momenteel tenminste 2 grote multicentrisch studies die deze vraag moeten beantwoorden, n.l. de Britse RADICALS studie en de EORTC 22043-30041 studie. Er is geen literatuur gevonden over de waarde van adjuvante chemotherapie naast ART/SRT bij PSA-recidief na RP.

Adjuvante / salvage radiotherapie. Doelgebieden & Technieken

Zowel de ROG (Radiation Oncology Group) van de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in de Verenigde Staten hebben gedetailleerde richtlijnen gepubliceerd voor de bepaling van doelgebieden en de te gebruiken marges bij ART of SRT [Michalski 2009, Poortmans 2007].

Uitkomst bij hormonale therapie

Er is geen literatuur gevonden over het overlevingsvoordeel van hormonale therapie bij PSA-recidief na radicale prostatectomie.

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatacarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen? (evidence based revisie).

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden, die radicale prostatectomie als primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren evalueerden. Er was één retrospectieve cohort studie met meer dan 500 geïncludeerde patiënten [Engel 2010]. Het cohort bestond uit 1413 mannen met prostaatacarcinoom en positieve lymfeklieren, waarbij 957 mannen een radicale prostatectomie ondergingen en bij 456 mannen de prostatectomie werd gestopt. Na een mediane follow-up van 5.6 jaar was de 5-jaars overleving 84% in de radicale prostatectomie groep vs. 60% in de niet-prostatectomie groep [10-jaars overleving: 64% vs. 28%]. Omdat de beide groepen niet vergelijkbaar waren voor wat betreft ernst van de ziekte geeft het ruwe, ongecorrigeerde verschil in 5-jaars overleving een vertekend beeld. Zo had 5% van de patiënten in de radicale prostatectomie groep een T4 tumor, tegenover 24% van de patiënten in de niet-prostatectomie groep, en had 17% vs. 28% van de patiënten 4 of meer positieve lymfeklieren. In een multivariate analyse, waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, T-stadium, aantal positieve lymfeklieren, WHO gradering en PSA, was de overleving na prostatectomie twee keer zo hoog in vergelijking met niet-prostatectomie [HR: 2.04; 95%BI: 1.59-2.63; $p<0.0001$].

Voor meer informatie: zie [literatuursearch](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Ouden D van den, Schröder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol* 2000;18:194-203.
- 2 - Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (T3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-6.
- 3 - Ouden D van den, Hop WCJ, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-7.
- 4 - Poppel H van, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-9.
- 5 - Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169:157-63.
- 6 - Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000;164:1465-72.
- 7 - Soloway MS, Pareek K, Sharifi R et al. Neoadjuvant androgen blockade before radical prostatectomy in T2bNXM0 prostate cancer: 5-year results. Lupron depot neoadjuvant prostate study group. *J Urol* 2002;167:112-6.
- 8 - Schulman CC, Debruyne FM, Forster G et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-13.
- 9 - Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: Biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-7.
- 10 - Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
- 11 - Zincke H, Lau W, Bergstrahl E et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:2208-15.
- 12 - Wirth MP, See WA, McLeod DG et al, On behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the Early Prostate Cancer Program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70.
- 13 - Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ et al. Prospective randomized trial comparing Flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:267-70.

Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van pelviene lymfeklierdissectie of bekkenbestraling in combinatie met lokale therapie bij mannen met een primair gediagnosticeerd cTxN1M0 prostaatacarcinoom?

Clinical question: What is the value of pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in men with a primary diagnosed cTxN1M0 prostate cancer?

Aanbeveling

1. Stel het klinisch N-stadium vast middels een PSMA-PET/CT.
2. Overweeg lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij beperkt cN1 prostaatacarcinoom (opties hiervoor zijn: radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT).
3. Weeg bij de keuze voor lokale behandeling de voor- en nadelen zorgvuldig af met medenemen van patiëntvoorkeuren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep is van mening dat vaststelling van het klinisch N-stadium dient te worden verricht middels een PSMA-PET/CT, waar dit in de series die zijn meegenomen in de PICO meestal op basis van conventionele beeldvorming is gebeurd (CT en/of MRI). De werkgroep adviseert het cN1 prostaatacarcinoom als beperkt lymfogeem gemetastaseerd te beschouwen indien er ≤4 locoregionale klieren (onder de iliacaalbifurcatie) positief zijn. Deze definitie is gebaseerd op expert opinion en de huidige klinisch werkwijze. In het algemeen is de bewijslast voor de beste behandeling bij patiënten met een beperkt locoregionaal lymfogeem gemetastaseerd prostaatacarcinoom zeer laag. Er kan lokale therapie in combinatie met een behandeling van de lymfklieren worden overwogen zonder dat er met zekerheid vastgesteld is dat dit invloed heeft op de in de PICO gedefinieerde relevante uitkomstmaten. Er lijkt namelijk wel sprake van een consistente trend dat lokale therapie, al dan niet in combinatie met ADT, betere uitkomsten kent dan ADT alleen of watchfull waiting. Met de individuele patiënt dienen dan ook de voor- en nadelen van lokale therapie in combinatie met behandeling van de lymfklieren besproken te worden en te worden afgezet tegen ADT alleen of watchfull waiting. Belangrijk is daarbij dat de kans op genezing in deze setting beperkt lijkt en de lokale behandeling weliswaar volgens een curatief protocol wordt gegeven, maar zelden deze uitkomst zal hebben. Op basis van de beschikbare literatuur kan geen voorkeur worden uitgesproken voor chirurgische of radiotherapeutische therapie in deze populatie. In het geval van radiotherapie dient dit gecombineerd te worden met bekkenbestraling en (neo-)adjuvant ADT (duur: minstens 18 maanden). Wanneer gekozen wordt voor radicale prostatectomie dient dit gecombineerd te worden met een pelviene lymfeklierdissectie. Na pathologische bevestiging van de lymfkliermetastasen kan adjuvant ADT (duur: onbekend) na radicale prostatectomie worden overwogen (Messing, 2006).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij het bespreken van de behandelopties met de individuele patiënt met een locoregionaal lymfogeen gemetastaseerd prostaatacarcinoom (cN1) dienen zorgvuldig de beperkte bewijslast voor de verschillende lokale therapieën en de beperkte kans op curatie te worden besproken. Daarnaast dienen de mogelijke bijwerkingen van lokale therapie (radicale prostatectomie of radiotherapie) met patiënt besproken te worden. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de locoregionale metastasering, levensverwachting én voorkeuren van patiënt dient tot een weloverwogen keuze te worden gekomen over het al dan niet lokaal behandelen in combinatie met ADT. In geval van ADT dienen ook hiervoor de te verwachten bijwerkingen te worden meegenomen in de overweging.

Kosten (middelenbeslag)

Het is niet duidelijk hoe de kosteneffectiviteit ingeschat moet worden in deze setting.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen problemen met aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. De aanbevolen zorg kan overal in Nederland worden toegepast en wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen studies beschikbaar bij de gedefinieerde patiëntpopulatie waarbij gebruik gemaakt is van stadiëring middels PSMA-PET/CT. De werkgroep raadt dit toch aan, omdat het een algemene aanbeveling is binnen de richtlijn Prostaatkanker. Wat betreft de lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij cN1 prostaatacarcinoom is er ondanks het ontbreken van overtuigend bewijs voor de aanbeveling een duidelijke trend zichtbaar dat de uitkomsten verbeteren door de interventie. Derhalve het advies om middels gezamenlijke besluitvorming met de patiënt tot een behandelplan te komen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een locoregionaal lymfogeen gemetastaseerd prostaatacarcinoom worden op zeer uiteenlopende wijze gediagnosticeerd en behandeld, er is geen eenduidig bewijs of richtlijnaanbeveling hoe deze patiënten te diagnosticeren en/of te behandelen.

Het potentiële curatieve effect van de behandeling van locoregionale lymfkliermetastasen (N1) is bij prostaatkanker onduidelijk en is waarschijnlijk afhankelijk van de uitgebreidheid (aantal lymfkliermetastasen), de manier waarop het N-stadium en het aantal positieve klieren wordt vastgesteld en de behandeling (chirurgisch versus radiotherapeutisch versus hormonale behandeling of combinaties daarvan).

Conclusies

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

Overall Survival

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RT with/without ADT, as compared to ADT alone on mortality, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Seisen, 2017), (Lin, 2005), (Bryant, 2018).</i></p>
---------------------------	--

Cancer-specific survival

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RT plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Bryant, 2018).</i></p>
---------------------------	--

Progression-free survival

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RT plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (James, 2016).</i></p>
---------------------------	---

Biochemical recurrence, quality of life and ADT postponement

-	<p>No evidence was found on the effect of RT with ADT, as compared to ADT alone on quality of life, biochemical recurrence, or ADT postponement, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: None.</i></p>
---	---

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RP with/without ADT, as compared to ADT only on mortality, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Seisen, 2017), (Sarkar, 2019).</i></p>
---------------------------	--

Prostate cancer-specific death

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RP plus ADT, as compared to ADT alone on prostate cancer-specific death, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Sarkar, 2019).</i></p>
---------------------------	--

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	<p>No evidence was found on the effect of RP compared to ADT alone on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: None.</i></p>
---	--

Pelvic irradiation vs watchful waiting

Overall survival

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RT, as compared to no RT on overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Tward, 2013), (Rusthoven, 2014).</i></p>
---------------------------	---

Cancer-specific survival

Very low GRADE	<p>It is unclear what the effect is of RT, as compared to no RT on cancer-specific survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: (Tward, 2013), (Rusthoven, 2014).</i></p>
---------------------------	---

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	<p>No evidence was found on the effect of RT compared to watchful waiting/active surveillance on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, progression-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: None.</i></p>
---	---

Pelvic lymph node dissection vs watchful waiting

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, progression-free survival, cancer-specific survival, overall survival

-	<p>No evidence was found on the effect of RP + PLND compared to watchful waiting/active surveillance on quality of life, biochemical recurrence, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival, in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease.</p> <p><i>Sources: None.</i></p>
---	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Ventimiglia (2019) performed a systematic review to evaluate the role of local treatment (LT) including radical prostatectomy (RP) and radiotherapy (RT) with/without androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in men with clinically lymph node-positive (cN+) prostate cancer. They searched several databases, Medline, Embase, and Cochrane databases (between 1999 and 2018). Five comparative retrospective studies (Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)) were included with a total of 4696 patients. Four trials took place in the USA and one in UK/Switzerland. The included studies reported outcome measures such as all-cause mortality, prostate-cancer specific survival, and overall and cancer specific survival.

The mean/median age in the selected studies ranged from 64.1 to 69 years. The mean/median length of follow-up ranged from 2.5 to 7.5 years. The ROBINS-1 tool was used to assess the quality of the studies. The level of evidence of the included studies were assessed according to the Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence.

Beside the systematic review of Ventimiglia (2019), two observational studies were included (Sarkar (2019) and Bryant, 2018).

Bryant (2018) performed a retrospective study in the US and assessed the effect of RT and ADT compared with ADT alone for cN+ prostate cancer. In total 648 patients were included, 198 patients received ADT-RT and 450 patients received ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. Primary outcome measures were all-cause mortality and cancer-specific mortality.

Sarkar (2019) performed a retrospective study in the US and assessed local therapy with RP, RT with ADT, or nondefinitive therapy with ADT alone or observation. In total 741 patients were included of whom 470 underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). The median follow-up overall was 4.3 years. Primary outcome measures were all-cause mortality, non-cancer mortality and prostate cancer-specific mortality.

Results

Results are described per individual study. Due to the heterogeneity in the outcome measures pooling of the data was not prudent.

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

All-cause mortality

Bryant (2018), **Lin (2005)** and **Seisen (2017)** reported on all-cause mortality. **Bryant (2018)** evaluated the role of combined RT with ADT vs ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 198 patients were treated with ADT-RT and 450 with ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. The median duration of ADT use for all patients was 18.0 months. Results were stratified by baseline PSA level stratified by the median of 26 ng/mL. ADT-RT was associated with improved all-cause mortality among patients with PSA levels less than the median (HR 0.38, 95% CI: 0.25-0.57; $P < .001$) but not greater than the median (HR 0.91, 95% CI: 0.60-1.38; $P = 0.66$). **Seisen (2017)** evaluated the role of any form of LT \pm ADT versus ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 1987 patients who received either RP or RT were compared with 980 patients who received ADT alone. Sixty-two percent of the patients received RT. The median follow-up was 49.7 months (interquartile range: 30.5–74.1). LT \pm ADT was associated with a significant overall mortality-free survival benefit (HR 0.31, 95% CI: 0.13-0.74). The adjusted 5-year rate of overall mortality-free survival was 78.8% (95% CI: 74.1-83.9) for LT \pm ADT versus 49.2% (95% CI: 33.9-71.4) for ADT alone. **Lin (2005)** assessed the effect of adding RT to ADT. 318 patients were treated with ADT + RT and 318 with ADT alone. Compared with ADT alone, ADT+RT was associated with a 50% decreased risk of five-year all-cause mortality (HR 0.50, 95% CI: 0.37- 0.67; $P < 0.001$).

Prostate cancer-specific mortality

Bryant (2018) reported on prostate cancer-specific mortality. **Bryant (2018)** evaluated the role of combined RT with ADT vs ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 198 patients were treated with ADT-RT and 450 with ADT alone. The median follow-up period for all patients was 5.2 years. The median duration of ADT use for all patients was 18.0 months. Results were stratified by baseline PSA level stratified by the median of 26 ng/mL. ADT-RT was also associated with improved prostate cancer-specific mortality among patients with PSA levels less than the median of 26 ng/mL (sub-distribution hazard ratio 0.50, 95% CI: 0.28-0.88; $P = 0.02$) but not greater than the median (HR 1.15, 95% CI: 0.67-1.96; $P = 0.62$).

Progression-free survival

James (2016) reported on progression-free survival (PSA level; local, regional or distant treatment failure or death from prostate cancer). This study assessed the role of RT for cN+ prostate cancer patients. 78 patients received RT+ADT and 99 patients received ADT alone. The median follow-up was 17 months. Overall, 40/78 (51%) men with cN+ prostate cancer experienced a failure event on ADT only versus 27/99 (27%) men with ADT plus RT (HR 0.51, CI: 0.31-0.84). Delivered RT with or without pelvic field was associated with reduced risk of progression, with adjusted HRs of 0.48 (95% CI: 0.29-0.79) and 0.35 (95% CI: 0.19-0.65).

None of the included studies reported on pelvic irradiation vs ADT on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, prostate cancer-specific survival.

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

Sarkar (2019) and **Seisen (2017)** reported on all-cause mortality. **Sarkar (2019)** evaluated the role of RP with

RT+ ADT compared with ADT alone or observation for cN+ prostate cancer. 470 patients underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). Overall, the median follow-up was 4.3 years. Compared to patients who received nondefinitive therapy, RP was associated with significantly better all-cause mortality (HR 0.36, 95% CI: 0.21–0.61; $p < 0.001$). Compared to ADT/RT, RP was not associated with a significant difference in the risk of all-cause mortality (HR 0.88, 95% CI: 0.45–1.7; $p = 0.71$). **Seisen (2017)** evaluated the role of any form of LT \pm ADT versus ADT alone for cN+ prostate cancer patients. 1987 patients who received either RP or RT were compared with 980 patients who received ADT alone. Sixty-two percent of the patients received RT. The median follow-up was 49.7 months (interquartile range: 30.5–74.1). LT \pm ADT was associated with a significant overall mortality-free survival benefit (HR 0.31, 95% CI: 0.13–0.74). The adjusted 5-year rate of overall mortality-free survival was 78.8% (95% CI: 74.1–83.9) for LT \pm ADT versus 49.2% (95% CI: 33.9–71.4) for ADT alone.

Prostate cancer-specific mortality

Sarkar (2019) evaluated the role of RP or RT+ ADT vs ADT alone or observation for cN+ prostate cancer patients. 470 patients underwent nondefinitive therapy (ADT = 445; no upfront treatment = 25), and 271 underwent definitive local therapy (RP = 78; ADT/RT = 193). Overall, the median follow-up was 4.3 years. Compared to patients who received nondefinitive therapy, RP was associated with significantly better prostate cancer-specific mortality (subdistribution hazard ratio 0.32, 95% CI: 0.16–0.66; $p = 0.002$). Compared to ADT/RT, RP was not associated with a significant difference in the risk of prostate cancer-specific mortality (subdistribution hazard ratio 0.47, 95% CI: 0.19–1.17; $p = 0.1$).

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, progression-free survival, prostate cancer-specific mortality

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement, failure-free survival or prostate cancer-specific mortality.

Pelvic irradiation with LT vs watchful waiting

Prostate cancer-specific survival

Tward (2013) and **Rusthoven (2014)** reported on cancer-specific survival. Tward compared cN+ patients that received RT with patients that received no RT. 397 patients received RT (EBRT $n=377$, EBRT+brachy $n=20$) and 703 patients received no RT ($n=703$). Information regarding ADT was not available. After a median follow-up of 7.5 years, men who received RT had greater 5-year cancer-specific survival (78.1% for RT vs 71.1% for no RT; adjusted HR 0.67, 95% CI: 0.54–0.84). Rusthoven (2014) compared cN+ patients who received RT (both EBRT and brachytherapy patients were grouped together) with patients who received no RT. 342 patients underwent EBRT and 453 received no RT. Patients who underwent EBRT showed favorable results in cancer-specific survival (HR 0.58, 95% CI: 0.44–0.77).

Overall survival

Tward (2013) and **Rusthoven (2014)** reported on overall survival. **Tward (2013)** compared cN+ patients that received RT with patients that received no RT. 397 patients received RT (EBRT $n=377$, EBRT+brachy $n=20$) and 703 patients received no RT ($n=703$). Information regarding ADT was not available. After a median follow-

up of 7.5 years, men who received RT had greater 5-year overall survival (67.8% for RT vs 56.2% for no RT; adjusted HR 0.68, 95% CI: 0.47-0.97). **Rusthoven (2014)** compared cN+ patients who received RT (both EBRT and brachytherapy patients were grouped together) with patients who received no LT. 342 patients underwent EBRT and 453 received no LT. Patients who underwent EBRT showed favorable results in overall survival (HR 0.57, 95% CI: 0.46-0.70).

Pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival,

Level of evidence of the literature

Pelvic irradiation with LT vs ADT only

All-cause mortality

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, potential confounding) and imprecision (-2, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Bryant (2018)).

Prostate cancer-specific death

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of James (2016), and -2 overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Bryant (2018)).

Progression-free survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of James (2016)).

Overall survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Tward (2013)).

Prostate cancer-specific survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Tward (2013)).

Biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement.

Pelvic lymph node dissection with LT vs ADT only

All-cause mortality

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, potential confounding) and imprecision (-2, overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study of Sarkar (2019)).

Prostate cancer-specific death

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of bias (-1, confounding, selection bias) and imprecision (-2 overlap with the boundary(s) for clinical relevance in the study Sarkar (2019)).

Biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival, or overall survival

None of the included studies reported on the outcome measures biochemical recurrence, quality of life, and ADT postponement, failure-free survival, cancer-specific survival or overall survival.

Pelvic irradiation with LT vs watchful waiting

Prostate cancer-specific survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, low number of events)).

Overall survival

The level of evidence based on the observational studies starts low. The level of evidence regarding the outcome measure was downgraded to very low, because the risk of imprecision (-1, low number of events)).

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, or cancer-specific survival.

Pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting

None of the included studies reported on pelvic lymph node dissection with LT vs watchful waiting/active surveillance on the outcomes biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement, all-cause mortality, prostate cancer-specific mortality, failure-free survival, cancer-specific survival, or overall survival.

Zoeken en selecteren

A systematic literature review was conducted to answer the following question:

What are the (un)favorable effects of pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in combination with local treatment of the primary tumor compared to systemic treatment with ADT alone or watchful waiting in men with a primary diagnosed cTxN1MO prostate cancer?

P (patients): Men diagnosed with primary cTxN1M0 prostate carcinoma

I (intervention): Pelvic lymph node dissection or pelvic irradiation in combination with local treatment of the primary tumor

C (control): Systemic treatment with ADT alone or watchful waiting/active surveillance

O (outcomes): All-cause mortality / overall survival, prostate cancer specific mortality, progression-free survival, biochemical recurrence, quality of life, ADT postponement

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival, prostate cancer specific survival, progression-free survival, biochemical recurrence as critical outcome measures for decision making; and quality of life, postponement of palliative ADT as important outcome measures for decision making.

For all outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 04-05-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria systematic review, RCT's or observational studies focusing on lymph node dissection or pelvic irradiation in patients with cN1M0 prostate cancer.

Results

The systematic literature search resulted in 487 hits. Thirty-seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, thirty studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and seven studies were included in the analysis of the literature (Sarkar (2019), Bryant (2018), Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)). Five of these studies (Seisen (2017), James (2016), Lin (2005), Tward (2013), and Rusthoven (2014)) were included in a systematic review by Ventimiglia (2019). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bryant AK, Kader AK, McKay RR, Einck JP, Mell LK, Mundt AJ, Kane CJ, Efstathiou JA, Murphy JD, Rose BS. Definitive radiation therapy and survival in clinically node-positive prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2018 Aug 1;101(5):1188-93.
- 2 - Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive

prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):472-9.

3 - Sarkar RR, Bryant AK, Parsons JK, Ryan ST, Kader AK, Kane CJ, McKay RR, Sandhu A, Murphy JD, Rose BS. Association between radical prostatectomy and survival in men with clinically node-positive prostate cancer. *European urology oncology.* 2019 Sep 1;2(5):584-8.

4 - Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, Roach III M, Thalmann GN, Touijer K, Chen RC, Cheng L. A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer. *European urology oncology.* 2019 May 1;2(3):294-301.

Prostaatacarcinoom - Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie

Uitgangsvraag

Standaard radiotherapeutische behandeling bij hoog-risico prostaattumoren op basis van het T-stadium?

Aanbeveling

Bij hoog-risico prostaattumoren op basis van het T-stadium (cT2c-4 N0-1 M0) is de standaard radiotherapeutische behandeling hoge dosis radiotherapie gecombineerd met gelijktijdige en adjuvante hormonale therapie (minimaal 2 jaar).

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat, indien gekozen wordt voor radiotherapie, hoge dosis uitwendige radiotherapie gecombineerd met langdurige (minimaal 2 jaar) hormonale therapie de eerste keus is voor patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom.

Niveau 2 Peeters 2006

Het is aannemelijk dat dosis escalatie op de prostaat, bij patiënten met lokaal uitgebreid en lokaal beperkt prostaatacarcinoom effectiever is op surrogaat eindpunten zonder toename van bijwerkingen, vergeleken met historische controles van 'gewone' radiotherapie.

Niveau 2 B Zelefsky 2001, Zietman 2005, Pollack 2004 en 2008, Dearnaley 2007, Peeters 2006, Al Mamgani 2008.

De werkgroep is van mening dat bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom hoge dosis radiotherapie bij de matig-risico groep geadviseerd is. Bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de hoog-risico groep is combinatie met hormonale therapie te overwegen voor tenminste twee jaar.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Bij het lokaal gevorderd prostaatacarcinoom zijn de resultaten van de behandeling met alleen radiotherapie qua algehele overleving, ziekte-specifieke overleving en progressie-vrije overleving teleurstellend. In een recente review wordt een ziekte-vrije overleving gerapporteerd van 30-40% (na 10 jaar). [Schröder 2000, Fowler 1995, Hanks 1995, review Aral 2010]. In de laatste 15 jaar zijn er diverse gerandomiseerde studies (tabel 1) gepubliceerd die het voordeel van de combinatie van uitwendige radiotherapie en hormonale

therapie laten zien. De veronderstelling is dat er, naast volume reductie, mogelijk een betere lokale controle (inhibitie van re-populatie), een supra-additief effect in de combinatie met radiotherapie, en een effect op afstandsmetastasen is.

Resultaten hormonale therapie gecombineerd met uitwendige radiotherapie

Eén van de belangrijkste kritiekpunten op de gerandomiseerde studies, die een voordeel laten zien van de gecombineerde behandeling, is dat niet uitgesloten kan worden dat het voordeel vrijwel geheel te danken is aan de hormonale therapie.

De toegevoegde waarde van radiotherapie is in de volgende drie studies echter duidelijk geworden. De SPCG-7/SFUO-3 trial randomiseerde cT1-4N0 (70% cT3) patiënten tussen levenslange hormonale therapie met en zonder loco[-regionale] radiotherapie (70 Gy). De biochemische controle, ziekte-specifieke overleving en de algehele overleving zijn significant beter in de groep met gecombineerde behandeling. [WIDMARK 2009] Deze resultaten worden bevestigd in de CAN-NCI-C-PR3 studie. [WARDE 2010]. De lange-termijn resultaten van een derde trial waarbij de duur van de hormonale therapie beperkt is tot drie jaar zijn nog niet bekend. De voorlopige gegevens gepubliceerd in abstract vorm laten een betere 5-jaars progressie-vrije overleving en metastase-vrije overleving zien in de groep met gecombineerde behandeling [Montet 2010].

Resultaten uitwendige radiotherapie gecombineerd met hormonale therapie

Diverse studies hebben gekeken naar de combinatie behandeling met hormonale therapie (tabel 1).

Samengevat, wordt in alle studies, op vrijwel alle eindpunten, een voordeel in overleving van de gecombineerde behandeling van uitwendige radiotherapie en LHRH gezien. Bij de combinatie met langdurige hormonale therapie (3 jaar) wordt een betere algehele overleving gezien.

Het overgrote deel van de geïncludeerde patiënten hebben een lokaal gevorderd prostaatcarcinoom [cT2c-4 op basis van het rectaal toucher].

Alleen in subgroep analyses van de RTOG 85-31 en de 86-10 wordt een effect gezien van de Gleason score. De invloed van de PSA is in deze studies niet goed meegenomen.

De uitvoering van de radiotherapie in deze studies komt niet meer overeen met de huidige praktijk: de dosis was lager en de lokale en regionale doelgebieden werden wisselend meegenomen. De hormonale therapie werd neo-adjuvant/gecombineerd en adjuvant gegeven en de duur was variabel.

Ondanks deze tekortkomingen is de conclusie dat bij lokaal gevorderde prostaattumoren de gecombineerde behandeling met langdurige hormonale therapie betere resultaten laat zien dan radiotherapie alleen wat betreft algehele overleving.

Tabel 1

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies
EORTC 22863 Bolla 2002, 2010	415 ptn, cT3-4, 8% cT1-2 G3	70 Gy +/- gecombineerde/adjuvant HT [3 jaar]	OS 10 jr: 40 vs 58% [S]
RTOG 86-10 Pilepich 2001, MacRoach 2008	456 ptn, bulky T2, cT3/4	70 Gy +/- neoadjuvant/gecombineerde HT [4 maanden]	OS 10jr: 34 vs 43% [NS] uitkomsten beter met HT [S]
RTOG 85-31 Pilepich 2005	977 ptn, cT1-2 pN+, cT3, pT3	65-70 Gy +/- adjuvant HT [orchidectomie /langdurig LHRH agonist.	OS 10jr: 39 vs 49% [S]
TROG 96-01 Denham 2005, 2011	818 ptn, met name cT3-4.	66 Gy +/- neoadjuvant / gecombineerd [gedurende de 1e maand] HT [3mnd en 6 mnd [3 armen]]	OS 10 jr: RT-/+ 6mnd HT: 29 vs 43% [S]
Granfors 2006	91 ptn, cT3N0-1	65-70 Gy-/+orchidectomie	OS > in gecombineerde arm. [S]

Risico classificatie versus het gebruik van hormonale therapie

Er bestaan meerdere indelingen voor risicogroepen. Deze richtlijn gebruikt de ESTRO/EAU indeling [Ash 2000], maar daarnaast bestaan onder andere de AUA en de MD Anderson indeling. Al deze indelingen gebruiken verschillende afkappunten voor de risico-indeling en zullen dus, bij gebruik zoals in deze richtlijn, een verschillende start van hormonale therapie betekenen. Ook hebben de verschillende studies naar het gebruik van hormonale therapie, die hier zijn beschreven, een verschillende risico classificatie gebruikt. Het blijft om die reden van belang alle overige klinische parameters mee te wegen bij de beslissing wel of niet starten van hormonale therapie.

Resultaten uitwendige radiotherapie gecombineerd met kortdurende vs. langdurige hormonale therapie

Bij het lokaal gevorderd prostaatcarcinoom is er sterk bewijs dat de combinatie met langdurige hormonale therapie voordeel laat zien op diverse eindpunten t.o.v. kortdurende hormonale therapie (tabel 2). In de EORTC 22961 studie is de algehele overleving (5 jaar) bij de kortdurende hormonale behandeling niet gelijk aan de langdurige hormonale therapie. In de RTOG 92-02 laat de behandeling met langdurige hormonale therapie in een subset analyse alleen een algehele overlevingswinst zien bij een hoge Gleason score. De optimale duur van de langdurige hormonale therapie is niet duidelijk. Het advies is, gezien de EORTC 22863 en 22961 data, drie jaar gecombineerde en adjuvante hormonale therapie. Er is geen direct vergelijk tussen twee en drie jaar. Het advies de beslissing om de hormonale therapie eerder te staken bij toxiciteit kan, gezien het geringe verschil na 6 maanden en de goede resultaten bij twee jaar hormonale therapie, steeds makkelijker in overleg met patiënt genomen worden.

Tabel 2

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Opmerking
EORTC 22961 Bolla 2009	970 ptn, bulky, cT1-2bN1-2, cT2c- 4 N0-2, PSA <150	70 Gy +gecombineerde/adjuvant kort [6mnd] vs lang [3jaar] HT	OS 5 jr: 81 vs 85%, PCSS	Geen invloed Gleason
Crook, 2009	378 ptn, cT1-2a 50%, cT2b/c 35%, cT3-4 12%	66 Gy + 3 vs 8mnd neoadj HT	FFF 5 jr: 72 vs 75% OS/PCSS =??	DFS 5 jr > hoog- risico
RTOG 92-02 Hanks 2003, Horowitz 2008	1554 ptn, cT2c-4, PSA <150, N+	70 Gy met neoadjuvant/gecombineerde HT [4maanden] +/- adjuvante HT [2jaar]	OS 10jr: 52 vs 54% [NS] DSF/LP/DM > met HT	Subset analyse: OS 10 jr [S] voordeel bij Gleason 8-10

Tijdstip van de hormonale therapie

Niet alleen de duur van de hormonale therapie maar ook het tijdstip van starten van de hormonale therapie is mogelijk van belang. Neoadjuvante therapie laat een positief effect zien in de TROG 96-01 (zie tabel 2).

Adjuvante hormonale therapie na neoadjuvante en gecombineerde behandeling in de RTOG 9202, en na gecombineerde hormonale therapie in de EORTC 22863, laten een voordeel op vrijwel alle eindpunten zien (zie tabel 2). Of dit effect met name komt door de duur of het moment van starten van de hormonale therapie is niet duidelijk.

Volumereductie van de prostaat door neoadjuvante hormonale therapie kan daarnaast toegepast worden om het uiteindelijke bestralingsvolume te verkleinen, om daarmee toxiciteit te verminderen.

Dosis van de radiotherapie

Een minimale dosis van 78Gy [equivalente dosis omgerekend in fractiegrootte 2Gy (EQD2)] of meer wordt geadviseerd.

De gerandomiseerde studies die verschillende dosisniveaus vergeleken, samengevat in tabel 3, laten een voordeel zien van een hogere dosis op diverse eindpunten maar niet op algehele overleving.

Het is aannemelijk dat HDR brachytherapie gecombineerd met uitwendige radiotherapie vergelijkbaar resultaat geeft als hoog gedoseerde uitwendige radiotherapie [Pieters 2009, Hoskin 2012].

Tabel 3

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Commentaar
Pollack 2002/2008	305 ptn, cT1-3	70 Gy vs 78 Gy	> Dosis = > failure free survival	PSA >10 meer voordeel Mn in hoog-risico
Dearnaley 2007	843 ptn, cT1b-T3b, PSA <50	64 Gy vs 74 Gy	> Dosis = > PSA controle	HT in beide groepen
Peeters 2006, Al-Mamgani 2008	669 ptn, cT1b-T4	68 Gy vs 78 Gy	> Dosis => freedom of failure	Mn in matig- en hoog-risico groep
Ziegman 2005	393 ptn, cT1b-T2b, PSA <15	70,2 Gy vs 79 Gy	> Dosis = > PSA controle	

Dosis escalatie en hormonale therapie

Er zijn nog geen resultaten van gerandomiseerde studies met hoge dosis radiotherapie en de combinatie met hormonale therapie.

Bij behandeling van het lokale prostaatacarcinoom in de laag- en matig-risico groep lijkt er geen voordeel te zijn van toegevoegde hormonale therapie [Potters en Merik] en er is mogelijk zelfs een nadelig effect [Beyer]. In de studie van Al Mamgani [2008] kreeg een gedeelte van de patiënten hormonale therapie en is er een additief effect zichtbaar van de dosis escalatie, met name in de matig- en hoog-risico groep.

Diverse retrospectieve series wijzen ook in deze richting. Zelefsky, et al [2011] laten in een retrospectieve serie het voordeel zien van een hogere dosis voor alle risicogroepen. Bij de matig- en hoog-risico groep wordt een voordeel gezien van een dosis boven de 81 Gy waarbij het effect van kortdurende hormonale therapie op de PSA progressie-vrije overleving en afstandsmetastase-vrije overleving nog aantoonbaar is. Een effect op de algehele overleving wordt niet gezien. Nguyen ([2007] toont in een 'matched pair' analyse dat een hogere dosis geen vervanging is voor hormonale therapie.

Samengevat zijn er [nog] geen gerandomiseerde studies met hoge dosis radiotherapie en hormonale therapie die de toegevoegde waarde zoals gezien wordt bij een lagere dosis kunnen bevestigen. Retrospectief zijn hier zeker bij de hoog-risico groep aanwijzingen voor en is het advies om indien er een indicatie is voor hormonale therapie ook te kiezen voor een hoge dosis radiotherapie.

Radiotherapie gecombineerd met hormonale therapie bij het gelokaliseerde prostaatacarcinoom [cT1-T2b(c] in de matig- en hoog-risico groep o.b.v. een hoge Gleason score/PSA

Bij een tweetal gerandomiseerde studies valt het grootste gedeelte van de studiepopulatie met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de matig-risico groep en door een hoge Gleason score in de hoog-risico groep. [Tabel 4]. De conclusie die uit deze studies getrokken kan worden is dat bij een lage radiotherapie dosis het toevoegen van kortdurende hormonale therapie een algehele overlevingswinst laat zien. Hierbij wordt het voordeel in de studie van Jones [Jones 2011] met name gezien bij de matig-risico groep. Het toevoegen van 6 maanden hormonale therapie in de groep met een hoge Gleason score laat geen effect op de algehele overleving zien.

Tabel 4

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Opmerking
D'Amico 2008	206 ptn, cT2b, 16% Gleason 8-10	70 Gy +/- HT [2mnd neoadjuvant, 4mnd gecombineerd]	OS [8jr] 61 vs 74% [S]	Mogelijk OS voordeel door de groep met een hoge Gleason score indien op MRI cT3a werd geaccepteerd.
RTOG 94-08 Jones 2011	1979 ptn, cT1-2, Gleason 2-6: ~60%, 7: ~30%, 8-10: ~10%. PSA 4-20: 90%	66 Gy +/- HT, neoadjuvant 2 en gecombineerd 2 mnd.	OS [10jr] 57 vs 62% [S]	Laag-risico: geen voordeel Matig-risico: voordeel [S] Hoog-risico: geen voordeel.

Naast deze gerandomiseerde studies toont D'Amico [2011] in een analyse van de individuele patiënt gegevens uit drie gerandomiseerde studies een betere ziekte-specifieke en algehele overleving bij patiënten met een Gleason score van >7 door het toevoegen van 6 maanden hormonale therapie. Een eerdere retrospectieve analyse van dezelfde auteur [2003] van 532 patiënten in de matig-risico groep laat na 5 jaar een betere biochemische controle zien door het toevoegen van kortdurende hormonale therapie. Een retrospectieve analyse van matig- en hoog-risico patiënten behandeld met een hoge dosis radiotherapie [79.6 Gy] gecombineerd met een wisselende duur van hormonale therapie [KRAUSS 2011] toont geen toegevoegde waarde van hormonale therapie op de algehele overleving. Bij de groep met lokaal gevorderde ziekte met een hoge Gleason score [8-10] wordt wel een voordeel gezien.

De EORTC 2299, gesloten in 2008, includeerde gelokaliseerde tumoren met een Gleason score van ≥ 7 en randomiseerde tussen een relatieve hoge dosis [70 tot 78 Gy] radiotherapie al dan niet gecombineerd met 6 maanden hormonale therapie. De resultaten van deze studie zijn nog niet bekend.

Samengevat heeft hormonale therapie, bij een lage dosis radiotherapie, een toegevoegde waarde bij de behandeling van het gelokaliseerd prostaatcarcinoom in de matig- en hoog-risico groep.

In de dagelijkse praktijk wordt bij het gelokaliseerd prostaatcarcinoom in de matig-risico groep gekozen voor een behandeling met hoge dosis radiotherapie zonder hormonale therapie als alternatief voor een lage dosis met hormonale therapie [6 maanden]. Bij het gelokaliseerd prostaatcarcinoom in de hoog-risico groep bij hoge Gleason score is kortdurende hormonale therapie te overwegen. De plaats van hormonale therapie bij een hoge dosis is dubieus en dient niet als standaard alleen op basis van de Gleason score en een hoge PSA gegeven te worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. [Eur Urol. 2005;48:546-51.](#)

2 - Fowler JE, Braswell NT, Pandey P, Seaver L. Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localised

prostate cancer at a Veterans Affairs medical center. J Urol 1995;153:1026-31.

3 - Dehnad H, Nederveen AJ, Van der Heide UA, et al. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. Radiother Oncol 2003;67:295-302.

4 - Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001;166:876-81.

5 - Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD,, et al. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63: 1142-52.

6 - Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006;24:1990-6.

Hypofractionering bij prostaatacarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van hypofractionering in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Pas een hypofractioneringsschema toe bij patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Gebruik de volgende hypofractioneringsschema bij patiënten in de laag en matig-risico groep:

- 5 fracties per week;
- 20x3 Gy;
- behandel tijd: 4.5 weken.

Gebruik androgene deprivatie therapie bij hypofractionering op dezelfde manier als voorheen gebruikelijk (zie de [vorige richtlijn](#)).

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Gelet op de conclusies en kwaliteit van het bewijs, kunnen patiënten met een gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom bestraald worden met een hypofractioneringsschema. De bewijskracht laat zien dat er geen verschil is in de uitkomsten: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale toxiciteit, biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten bestraald met een hypofractioneringsschema en patiënten behandeld met een conventioneel radiotherapie schema.

De bewijskracht laat alleen voor de uitkomstmaat acute gastro-intestinale toxiciteit een statistisch significant verschil zien (graad 3 toxiciteit), in het voordeel van het conventionele radiotherapie schema. Dit verschil zien we terug in de HYPRO-trial. Hoewel de bewijskracht een statistisch significant verschil laat zien, kunnen we echter niet spreken van een klinisch relevant verschil omdat het 95%BI interval van de puntschatter ($RD = 0,08$; $95\%BI = (0,03 \text{ tot } 0,14)$) binnen de grenzen van klinische besluitvorming valt. Graad ≥ 2 acute- en late urogenitale toxiciteit en late gastro-intestinale toxiciteit zijn statistisch niet significant in hypofractioneringsschema's in vergelijking met het conventionele schema.

Bovenstaande bevindingen gelden in het algemeen voor alle risicogroepen (laag-, redelijk en hoog-risico). In sommige studies werden bepaalde groepen geëxcludeerd, bijvoorbeeld cT3b of risico op vesicula seminalis invasie $>30\%$ (bijvoorbeeld CHHiP trial). Daarnaast bedraagt de follow-up van de onderzochte studies (minstens) 5 jaar. Er dient rekening te worden gehouden dat er nadelige effecten van hypofractionering kunnen optreden na 5 jaar, alhoewel dit niet verwacht wordt.

Hypofractionering leidt tot een verkorte behandeltime, waardoor patiënten minder vaak naar het ziekenhuis hoeven te komen. Hierdoor kan een hypofractioneringsschema ervoor zorgen dat patiënten en mantelzorgers minder worden belast wat mogelijk bijdraagt aan een hogere patiënttevredenheid. Hoewel niet specifiek onderzocht, kunnen hypofractioneringsschema's bijdragen aan een efficiënter gebruik van de bestralingstoestellen dit heeft tevens een positief effect op de behandelkosten van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Echter, kosten-baten analyses van standaard en hypofractioneringsschema's zijn nog niet onderzocht.

Gezien het grote aantal behandelde patiënten in de CHHiP-trial (Dearnaley, 2016), de gunstige toxiciteit resultaten, het gemak van het schema van 5 fracties per week met een totale behandeltime van 4.5 weken, wordt 20x3 Gy aanbevolen als het nieuwe standaard schema voor patiënten in de lage- en matig-risico groep, en/of beperkte hoog-risico kenmerken (T3a of Gleason 8 en/of PSA < 30 ug/l).

Onderbouwing

Achtergrond

Voorheen werd er bij prostaatcarcinoom meestal zeven tot acht weken bestraald. Tegenwoordig wordt een hogere dosis straling per fractie gegeven, waardoor er minder bestralingen nodig zijn, dit is hypofractionering. De hele bestralingsbehandeling is daardoor korter met dezelfde hoeveelheid straling. De meeste radiotherapieafdelingen in Nederland zijn overgestapt op hypofractionering, maar er zijn nog verschillen. Er zijn recente, gerandomiseerde fase III studies voorhanden.

Conclusies

Redelijk¹ GRADE	<p>Het risico op biochemisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA)</i></p>
Laag² GRADE	<p>Het risico op biochemisch of klinisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA)</i></p>
Redelijk³ GRADE	<p>Het risico op totale mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA)</i></p>

Redelijk⁴ GRADE	<p>Het risico op prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA)</i></p>
Laag⁵ GRADE	<p>Het risico op acute gastro-intestinale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering groter dan bij conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i></p>
Laag⁶ GRADE	<p>Het risico op late gastro-intestinale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i></p>
Laag⁷ GRADE	<p>Het risico op acute urogenitale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i></p>
Laag⁸ GRADE	<p>Het risico op late urogenitale toxiciteit (≥2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i></p>

Samenvatting literatuur

De systematische zoekactie leverde één recente SR op die de literatuur dekt tot april 2017 (Datta, 2017). De SR includeert alléén prospectieve fase III RCT's met een minimale follow-up periode van ≥5 jaar, die een behandeling beschrijven met uitsluitend externe radiotherapie (bestraling) en Engelstalige artikelen. Wanneer meerdere publicaties dezelfde studie beschrijven, werden updates meegenomen in de systematisch meta-analyse. Studies die niet zijn gerandomiseerd, een retrospectief onderzoeksdesign hebben, een vorm van radiotherapeutische dosisescalatie onderzoeken, die protonen of brachytherapie als onderdeel van de behandeling beschrijven, rapporten beschrijven van shortlist RCT's en een kortere follow-up tijd hebben dan 5 jaar werden niet meegenomen in de analyse. In totaal werden 19 publicaties geselecteerd waarin negen verschillende studiepopulaties worden beschreven. Alle RCT's vergelijken hypofractionering met

conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom. De SR is van goede kwaliteit (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad verantwoording).

Om de (on)gunstige effecten van hypofractionering te onderzoeken, includeerde de SR van Datta (2017) fase 3 klinische trials waarin patiënten in de interventiegroep werden behandeld met hypofractionering en patiënten in de controle groep met conventionele radiotherapie.

De SR van Datta (2017) selecteerde biochemisch recidief, klinisch recidief, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, gastro-intestinale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), gastro-intestinale late toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale late toxiciteit (gradering ≥ 2). Aangezien de geselecteerde uitkomsten van de studies over meerdere publicaties zijn gerapporteerd zullen de acroniemen van de studies worden gebruikt in de verdere uitwerking van de literatuur. De volgende RCT's zijn geïncludeerd: Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT; n=1206) (Catton, 2017), Regina Elena National Cancer Institute trial (IRE; n=168) (Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0415 study; n=1092) (Lee, 2016), Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (CHHiP; n=3216) (Dearnaley, 2016), Hypofractionated Irradiation for Prostate Cancer (HYPRO; n=804) (Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016), Fox Chase Cancer Center (FCCC; n=303) (Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017), Royal Adelaide Hospital (RAH; n=217) (Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011), MD Anderson Cancer Center (MDACC; n=204) (Kuban, 2010; Hoffman, 2014) en LUKKA (n=936) (Lukka, 2005; Mirabell, 2012).

Tabel 1 Overzicht RCT's met bijbehorende publicaties

Study	Publicaties
PROFIT	Catton, 2017
IRE	Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017
RTOG	Lee, 2016
CHHiP	Dearnaley, 2016
HYPRO	Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016
FCCC	Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017
RAH	Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011
MDACC	Kuban, 2010; Hoffman, 2014
LUKKA	Lukka, 2005; Mirabell, 2012

De geïncludeerde RCT's zijn van goede kwaliteit en hebben een overwegend laag risico op bias (assessment middels Cochrane Collaboration tool). De belangrijkste studie karakteristieken van de geïncludeerde RCT's zijn opgenomen in de evidencetabel (zie tabblad "Verantwoording"). In totaal werden negen RCT's opgenomen in de systematische literatuur analyse. Aangezien de CHHiP studie twee verschillende hypofractioneringsschema's (HRT60, 60 Gy/20 fracties; HRT57, 57 Gy/ 19 fracties) vergelijkt met conventionele radiotherapie (74 Gy/37 fracties) (Dearnaley, 2016), zijn deze twee vergelijkingen afzonderlijk meegenomen in de meta-analyse. Dit leidt tot 10 gerandomiseerde vergelijkingen, die de effecten van

hypofractionering onderzoeken ten opzichte van conventionele radiotherapie (Datta, 2017). Tabel 2 geeft een weergave van de geïncludeerde studies met bijbehorende radiotherapie schema's.

In totaal werden 8146 patiënten geïncludeerd in deze 9 RCT's (CRT: n= 3520; HRT: n= 4626). In drie RCT's werden de patiënten behandeld met een 3-dimensionale conformatie radiotherapie (3D-CRT) (IRE; RAH; Lukka, 2005). Intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) werd uitsluitend toegepast in drie RCT's (CHHiP; FCCC; MDACC). In de overige RCT's werd de behandeling uitgevoerd met behulp van zowel 3D conventionele radiotherapie en IMRT, waarbij de meeste patiënten werden behandeld met IMRT (PROFIT; RTOG; HYPRO). Geen significante baseline verschillen werden gevonden tussen patiënten die werden behandeld met hypofractionering of met conventionele radiotherapie (zie evidencetabel onder het tabblad "Verantwoording"). In totaal includeerden vijf studies een gevarieerde patiëntgroep, met zowel laag-, matig- als hoog-risico patiënten. (CHHiP; FCCC; Lukka, 2005; MDACC; RAH). Er zijn ook studies die alleen laag-risico patiënten (RTOG), matig-risico patiënten (PROFIT) of zowel matig als hoog-risico patiënten (HYPRO) includeerden.

De volgende primaire eindpunten werden meegenomen in de meta-analyse: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit, acute en late gastro-intestinale (gradering ≥ 2) en acute en late urogenitale toxiciteit (gradering ≥ 2). Definities met betrekking tot vroege of late toxiciteit worden niet expliciet geformuleerd en kunnen heterogeen zijn in de afzonderlijke studies.

Tabel 2 Samenvatting van RCT's naar effecten van hypofractionering versus conventionele radiotherapie.

Study	ARM	Total (n)	T stage	GS	PSA (ng/mL)	Risico groep(%)			ADT (%)	Radiotherapie schema				
						L	M	H		TD (Gy)	D/Fx (Gy)	Fx (n)	OTT (d)	FU (y)
PROFIT	CRT	598	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	5,1	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	608	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	6,0	60,0	3,0	20	26	
IRE	CRT	85	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	80,0	2,0	40	54	10
	HRT	83	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	62,0	3,1	20	33	
RTOG 0415	CRT	542	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	73,8	1,8	41	57	5
	HRT	550	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	60,0	2,5	24	38	
CHHiP _(HRT60)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1074	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	60,0	3,0	20	26	
CHHiP _(HRT57)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1077	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	57,0	3,0	19	25	
HYPRO	CRT	397	T1-T4	≤10	≤60	0	27	73	67,2	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	407	T1-T4	≤10	≤60	0	26	74	66,3	64,6	3,4	19	43	
FCCC	CRT	152	T1-T3	≤10	≤80	15,8	55,9	28,3	46,7	76,0	2,0	38	52	5
	HRT	151	T1-T3	≤10	≤80	14,6	57	28,5	45	70,2	2,7	26	36	
RAH	CRT	109	T1-T2	≤10	≤80	31,2	57,8	11	0	64,0	2,0	32	44	7,5
	HRT	108	T1-T2	≤10	≤80	24,1	52,8	23,1	0	55,0	2,75	20	26	
MDACC	CRT	102	T1-T2	≤8	≤20	29	71	1	19,6	75,6	1,8	42	58	5
	HRT	102	T1-T2	≤8	≤20	27	72	1	22,5	72,0	2,4	30	40	
LUKKA	CRT	470	T1-T2	≤9	≤40	24	59,1	16,8	0	66,0	2,0	33	45	5
	HRT	466	T1-T2	≤9	≤40	24,2	56,9	75,8	0	52,5	2,62	20	26	

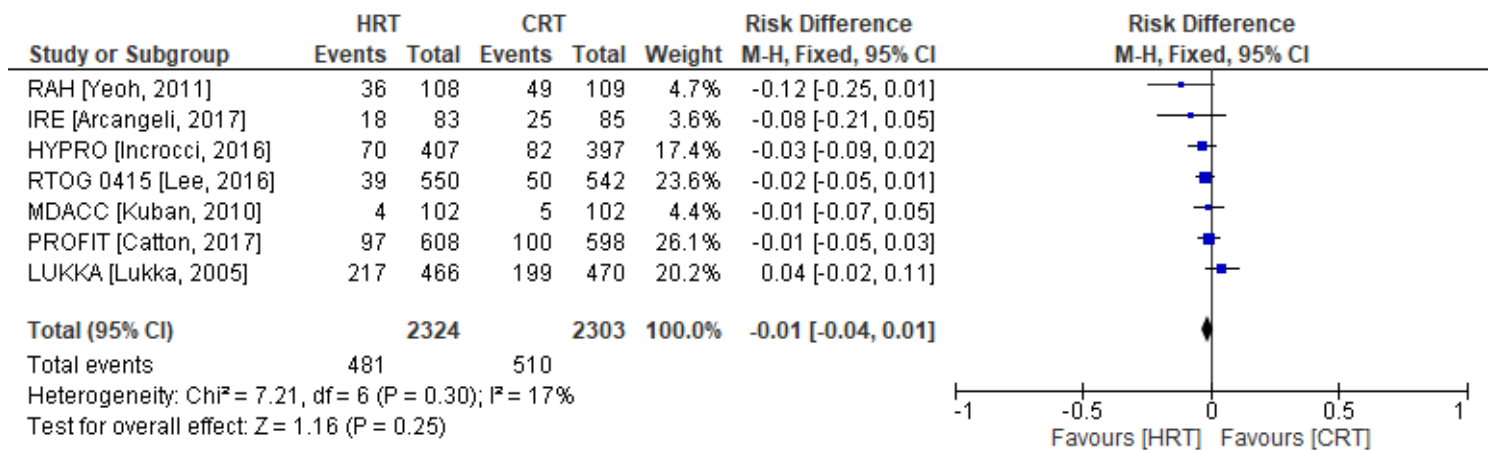
ADT= androgeen deprivatie therapie; CRT= conventionele radiotherapie; D= dosis; FU= follow-up; F= Fractie; GS= Gleason score; H= hoog; HRT= hypofractionering; M= matig; L= laag; OTT= totale behandeltime; TD= totale dosis.

Resultaten

Biochemisch recidief

Biochemisch recidief is in zeven van de 9 RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA). Biochemisch recidief werd in de meeste gevallen bepaald aan de hand van de Phoenix criteria (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC). Lukka (2005) maakte gebruik van de American Society for Radiation Oncology guidelines om biochemisch recidief te bepalen. De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). Biochemisch recidief werd geconstateerd in 481 patiënten (= 20,6%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 510 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=22,1%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch recidief is Risk Difference (RD)= -0,01 (95%BI= (-0,04 tot 0,01); p= 0,25; n= 4627), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen (Figuur 1). Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²=17% (p= ns).

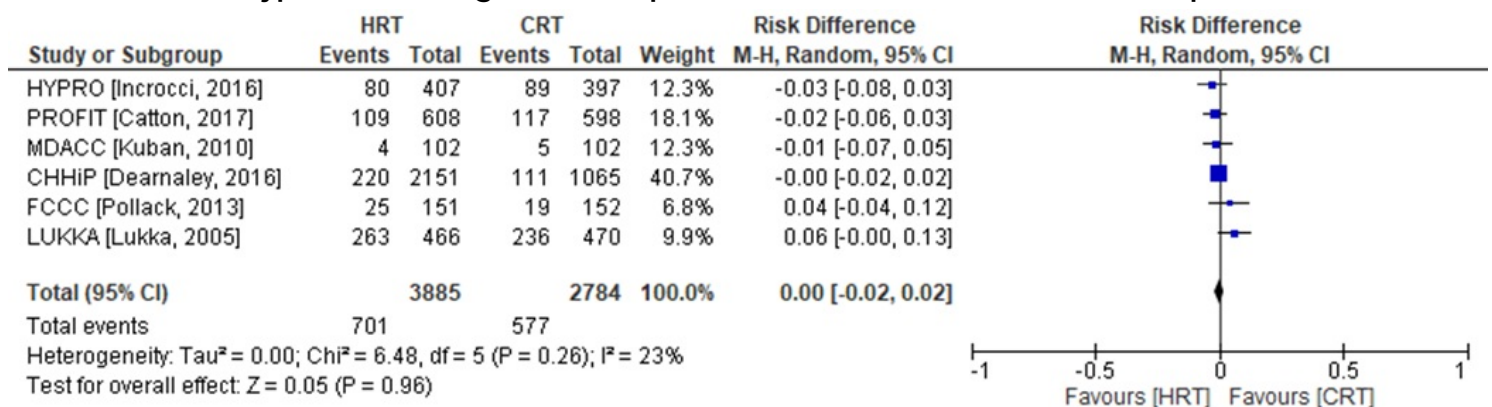
Figuur 1 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch recidief tussen patiënten behandeld met HRT (n= 2324) en patiënten behandeld met CRT (n=2303). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Biochemisch of klinisch recidief

Biochemisch of klinisch recidief is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in deze analyse zijn samengevoegd (Figuur 2). Biochemisch of klinisch recidief werd geconstateerd in 701 patiënten (=18,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=20,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch of klinisch recidief is RD= -0,00 (95%BI= (-0,02 tot 0,02); p= 0,96; n= 6669), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 23% (p= ns).

Figuur 2. Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n= 3885) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2784). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

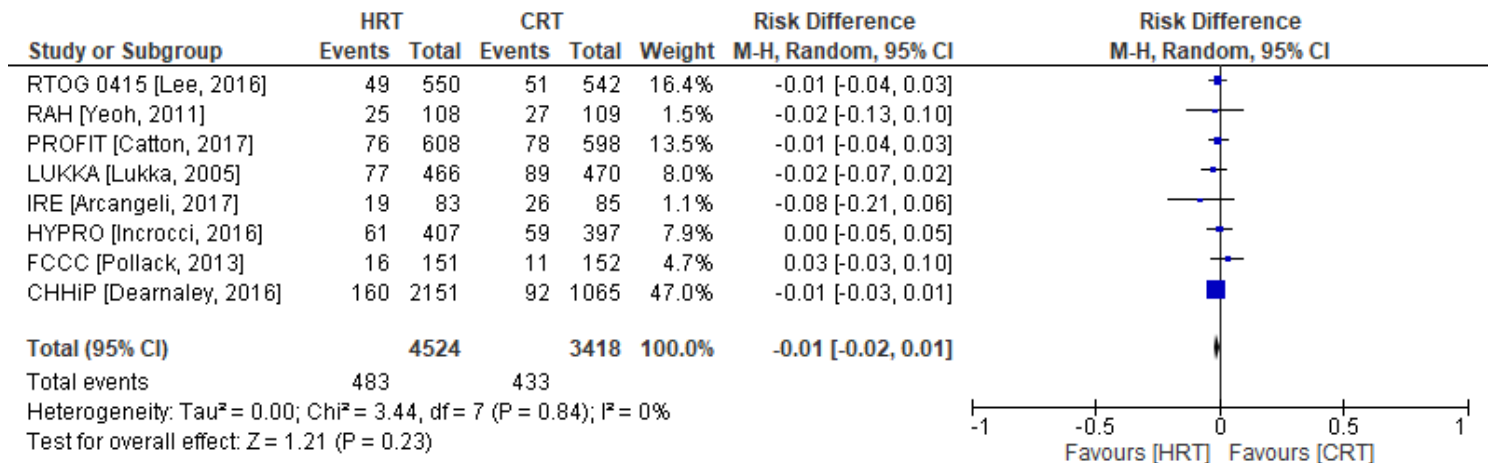


Totale mortaliteit

Totale mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee

hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 3). Totale mortaliteit werd geconstateerd in 483 patiënten (=10,7%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 433 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 12,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor totale mortaliteit is RD= -0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,01)); p= 0,23; n= 7942), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns).

Figuur 3 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=4524) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=3418). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

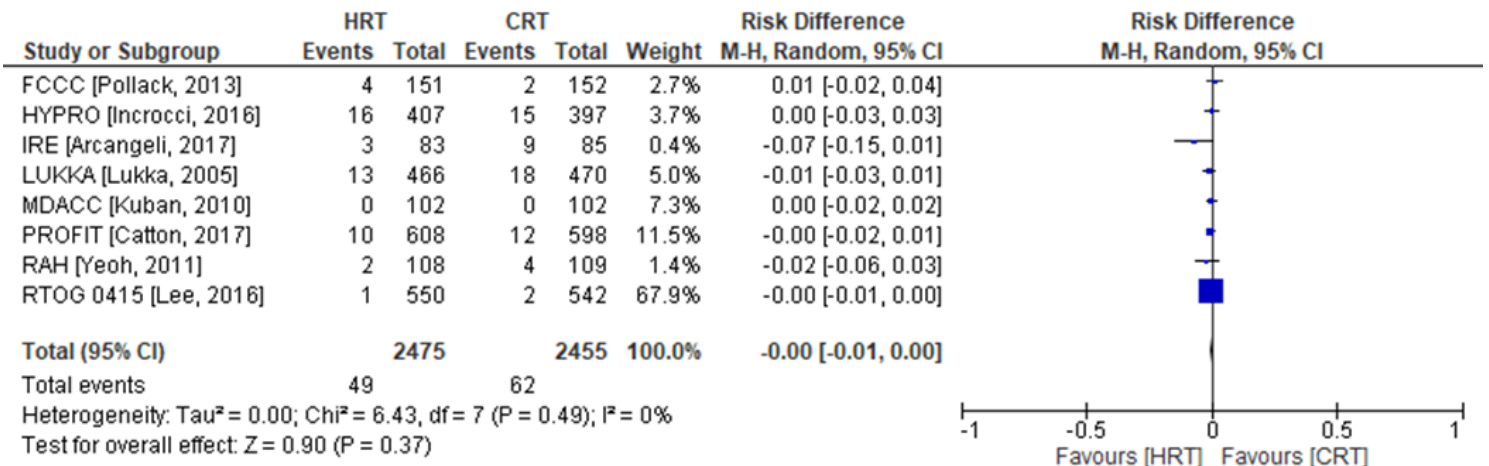


Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit

Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar).

Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit werd geconstateerd in 49 patiënten (=2,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 62 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 2,5%). Het gemiddelde verschil in risico voor prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is RD= -0,00 (95%BI= (-0,01 tot 0,00)); p= 0,37; n= 4930), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns) (Figuur 4).

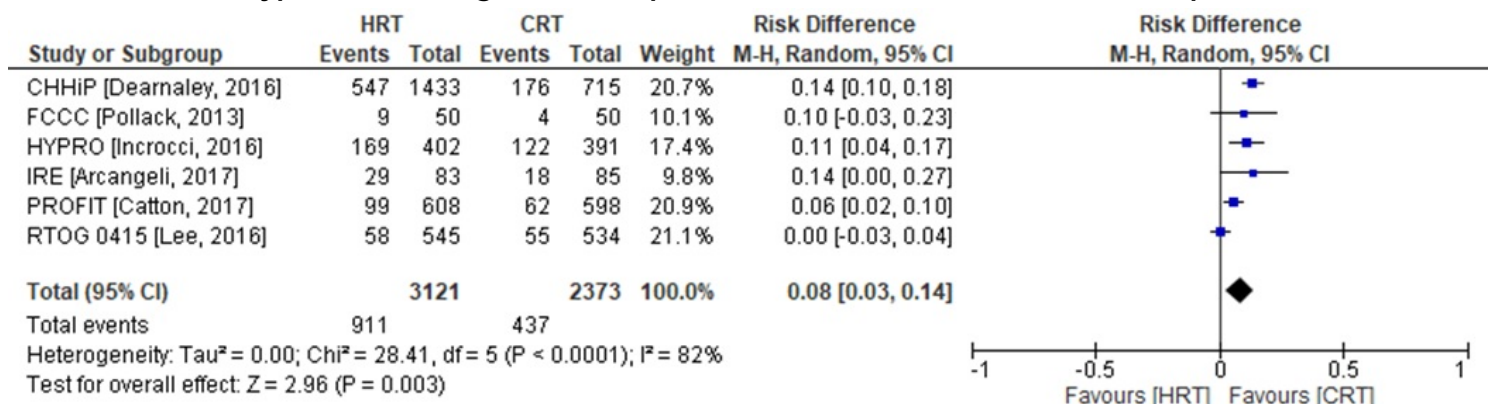
Figuur 4 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=2475) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2455). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute gastro-intestinale toxiciteit

Acute gastro-intestinale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 5). Acute gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 911 patiënten (= 29,2%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 437 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-intestinale toxiciteit is RD= 0,08 (95%BI= (0,03 tot 0,14); $p= 0,003$; $n= 5494$), statistisch significant in het voordeel voor patiënten behandeld met conventionele radiotherapie. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2= 82\%$ ($p < 0,001$). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

Figuur 5 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering ($n=3121$) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie ($n=2373$). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

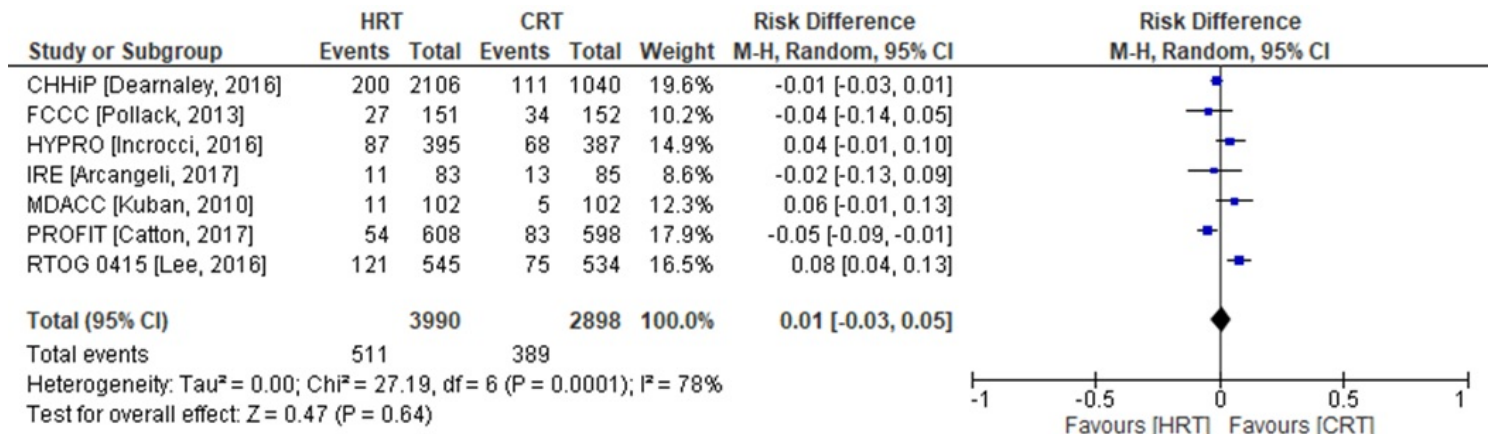


Late gastro-intestinale toxiciteit

Late gastro-intestinale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractionerings-schema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 6). Late gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 511 patiënten (= 12,8%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 389 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=13,4%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-

intestinale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,03 tot 0,05); p= 0,64; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2=78\%$ ($p < 0,001$). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

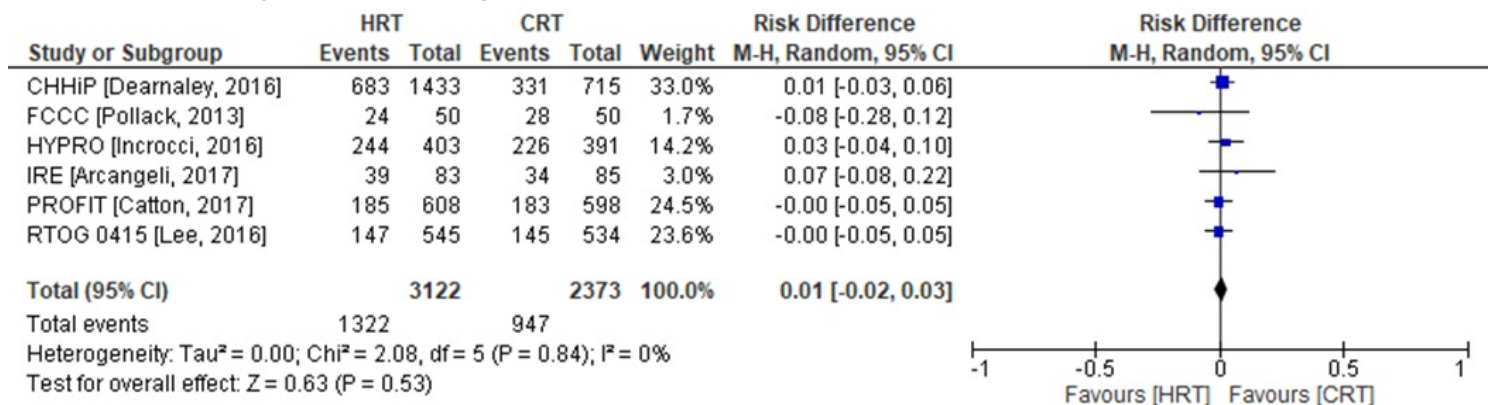
Figuur 6 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute urogenitale toxiciteit

Acute urogenitale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 7). Acute urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 3122 patiënten (=42,3%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 947 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=39,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,03); p= 0,53; n= 5495), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2=0\%$ ($p=ns$).

Figuur 7 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3122) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2373). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie

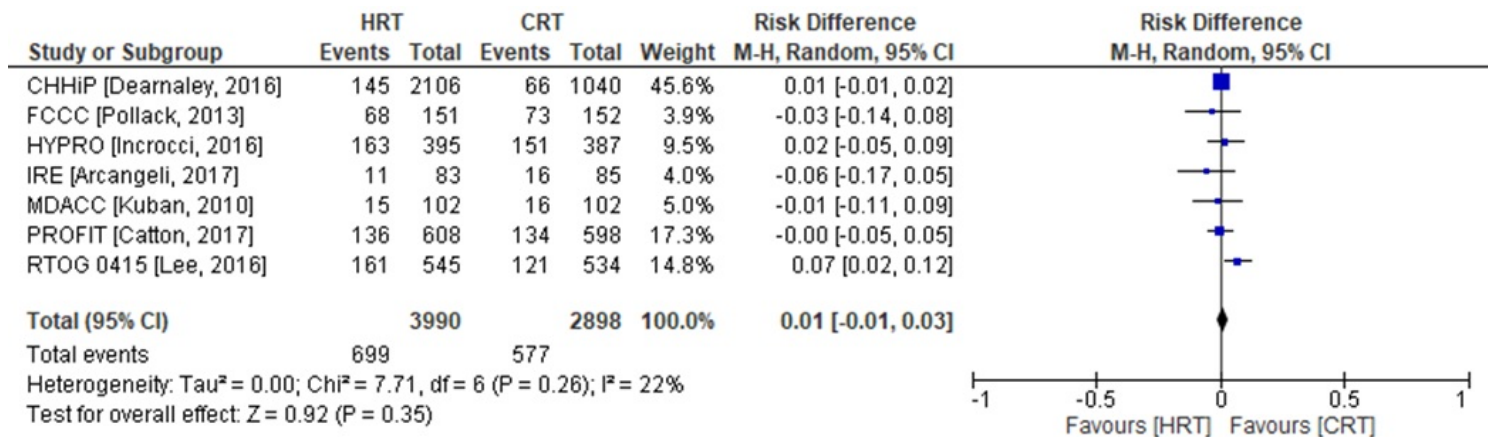


Late urogenitale toxiciteit

Late urogenitale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO,

FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 8). Late urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 699 patiënten (= 17,5%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor late urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,01 tot 0,03); p= 0,35; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2= 22%$ (p= ns).

Figuur 8 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat, de nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. Biochemisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapie-schema's). De bewijskracht is REDELIJK.
2. Biochemisch of klinisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico van bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van biochemisch of klinisch recidief en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
3. Totale mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
4. Prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
5. Acute gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
6. Late gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blindering van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in

- hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
7. Acute urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
 8. Late urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het conventionele radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Zoekvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het standaard radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Patiënten: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom;

Interventie: hypofractionering;

Comparison: conventionele radiotherapie (standaard schema);

Outcome: biochemisch recidief, biochemisch of klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit, acute gastro-intestinale toxiciteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale toxiciteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; tumor recidief, progressievrije overleving, bijwerkingen (erectiele disfunctie), complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming zijn daarnaast belangrijke secundaire uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar systematische reviews (SR's) en RCT's die de waarde van hypofractionering vergelijken met conventionele radiotherapie in de behandeling van mannen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad "Verantwoording". De literatuurzoekactie leverde 466 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom, behandeld met hypofractionering versus conventionele radiotherapie, vergelijkend onderzoek en daarbij een door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording), en één studie definitief geselecteerd. De literatuuranalyse is gebaseerd op één recente SR (Datta, 2017). De SR includeert 19 publicaties en beschrijft een meta-analyse

met daarin een directe vergelijking tussen de effectiviteit van hypofractionering versus conventionele radiotherapie bij volwassen patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom (Datta, 2017). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-05-2019

Laatst geautoriseerd : 06-05-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1884-1890.
- 2 - Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1891-1897.
- 3 - Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1013-1021.
- 4 - Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-18.
- 5 - Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325-2332.
- 6 - Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-Year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-1060.
- 7 - Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069.
- 8 - Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomised noninferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-283.
- 9 - Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Late toxicity results from a randomised, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:464-474.
- 10 - Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-3868.
- 11 - Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:518-526.
- 12 - Shaikh T, Li T, Handorf EA, et al. Long-term patient-reported outcomes from a phase 3 randomized prospective trial of conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:722-731.
- 13 - Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271-1278.
- 14 - Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:943-955.
- 15 - Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1072-1083.
- 16 - Kuban DA, Nogueras-Gonzalez GM, Hamblin L, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate

cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S58-S59.

17 - Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1074-1084.

18 - Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6132-6138.

19 - Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: Alpha/beta Z 1.4 (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e17-e24.

Prostaatcarcinoom - Radiotherapie bij pN+M0

Uitgangsvraag

Is er een voordeel in overleving- van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door uitwendige radiotherapie met hormonale therapie in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Aanbeveling

Bij patiënten met positieve lymfeklieren na lymfeklierdissectie wordt geadviseerd radiotherapie te overwegen. Aangezien er geen gedetailleerde informatie is over patiënten selectie zal bij iedere casus multidisciplinair overwogen moeten worden of radiotherapie een realistische keuze is, of dat er een grote kans is dat patiënt al verder is gemetastaseerd.

Zowel bekkenbestraling als bestraling van de prostaat alleen geeft weinig ernstige toxiciteit. Er is op dit moment, op basis van de literatuur, geen meerwaarde van electieve bekkenbestraling bij positieve klieren.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat voor patiënten met positieve lymfeklieren zonder ossale metastasen de sterfte na uitwendige radiotherapie lager is in vergelijking met geen definitieve behandeling.

Niveau 3 Tward 2010, 2011

Alle gerandomiseerde studies die electieve bekkenbestraling vergeleken met bestraling van de prostaat alleen lieten geen winst in overleving zien. Het is aannemelijk dat bekkenbestraling bij N0 patiënten niet geadviseerd moet worden.

Niveau Asbell 1988, Jacob 2005

Er zijn aanwijzingen dat huidige radiotherapie technieken veilig kunnen worden toegepast.

Niveau 3 Adkison 2012, Wurschmidt 2011

Samenvatting literatuur

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die uitwendige radiotherapie als primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren evalueerden. Eén retrospectieve cohort studie, op basis van data van het NCI's Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Programme, deed dat wel [Tward 2010, Tward 2011]. Deze studie was alleen beschikbaar als samenvatting. Het cohort bestond uit 1285 mannen met N1M0 prostaatcarcinoom die of uitwendige radiotherapie ofwel geen definitieve therapie kregen. De onderzoekers beschikten niet over informatie over hormonale behandeling, over de keuze van radiotherapie velden, over

de uitgebreidheid van klierdissectie en het aantal aangedane klieren. De ruwe, ongecorrigeerde prostaatcarcinoom-specifieke 5-jaars overleving was 74.5% vs. 66.5% (10-jaars: 58.9% vs. 46.2%) in het voordeel van de uitwendige radiotherapie arm. De karakteristieken van beide behandelgroepen werden niet gerapporteerd waardoor er geen uitspraak kan worden gedaan over de vergelijkbaarheid van de groepen. Wel werd beschreven dat de mediane leeftijd 69 jaar was (range 41-95) met een mediane follow-up tijd voor patiënten die niet overleden van 91 maanden (range 1-255 maanden). De 5-, 10- en 15-jaars ziekte-specifieke overleving voor patiënten die geen radiotherapie kregen was respectievelijk 66.5%, 46.2%, en 32.7%, met radiotherapie was dit respectievelijk 74.5%, 58.9%, en 48.6%. De 5-, 10- en 15-jaars algehele overleving was voor de arm zonder radiotherapie respectievelijk 51.6%, 26.6% and 13.6%, en voor de arm met radiotherapie respectievelijk 64.6%, 41.6% en 19.8%. In een multivariate analyse, waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, Gleason score 2-4, 5-7 en 8-10 en jaar van diagnose, bleek alleen radiotherapie significant gecorreleerd met een betere algehele overleving (HR: 0.68; 95%BI: 0.56-0.82; $p < 0.0001$). De overige factoren vielen weg. Gleason score 8-10 was gecorreleerd met een slechtere ziekte-vrije overleving (HR: 1.47; 95%BI: 1.1-1.98, $p = 0.01$), evenals een eerder jaar van diagnose (HR: 0.92; 95%BI: 0.90 - 0.94, $p < 0.0001$). Concluderend is er een niveau 3 aanwijzing dat de sterfte na uitwendig eradiotherapie lager is voor patiënten met positieve lymfeklieren zonder metastasen, in vergelijking met geen definitieve behandeling.

De beslissing om radiotherapie te geven na lymfeklierdissectie met aangetoonde lymfeklier-metastasen is afhankelijk van meerdere factoren. Uiteraard is de kwaliteit en uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie van belang. Bij slechts enkele verwijderde lymfeklieren is de waarschijnlijkheid dat er toch meer pelviene metastasen zijn groot. Daarnaast zal de beslissing radiotherapie te geven ook afhangen van de overige klinische factoren, zoals PSA, Gleason score, leeftijd en comorbiditeit. Bij een patiënt met een PSA van 100 ng/mL en Gleason score van 10 is de kans dat de ziekte werkelijk beperkt is tot de prostaat of het kleine bekken beperkt. De cohort studie van Tward et al [2010] was gebaseerd op SEER data en kan dus geen duidelijkheid geven over keuzes om wel of niet te bestralen.

De vraag is of er electieve bestraling van het kleine bekken moet worden geadviseerd of dat het volstaat om de prostaat alleen te bestralen. Al met al zijn er drie gerandomiseerde studies uitgevoerd met wisselende uitkomsten, die geen voordeel van bekkenbestraling lieten zien. Daarnaast zijn er meerdere retrospectieve studies gepubliceerd met een groot aantal geïncludeerde patiënten die wel conflicterende resultaten lieten zien. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van vergelijkende studies tussen bestraling van het hele bekken en bestraling van de prostaat alleen, waarbij alleen studies worden getoond met minimaal 300 geïncludeerde patiënten. Het lijkt niet mogelijk op basis van literatuur bekkenbestraling te adviseren boven bestraling van de prostaat alleen. Daarnaast valt op dat als er tegelijkertijd hormonale therapie aan de bestraling wordt toegevoegd, hiermee de ziekte-vrije overleving ongeveer 80 tot 90% is na 5 jaar, voor zowel bekkenbestraling als bestraling van de prostaat alleen [Pan 2002, Mantini 2011].

Overzicht van studies die bestraling van het hele bekken hebben vergeleken met bestraling van de prostaat alleen. NB risico op lymfekliermetastasen wordt geschat met behulp van de 'Roach' formule

Eerste auteur	Studieopzet	Patiënten-aantal	Bevindingen
Asbell [1988]	Prospectief gerandomiseerd	445, stadium A2-B, cN0	Geen voordeel bekkenbestraling
Roach [2003] Lawton [2007]	Prospectief gerandomiseerd [RTOG 9413]	1292; risico op LK \geq 15%	Geen voordeel bekkenbestraling
Pommier [2007]	Prospectief gerandomiseerd [GETUG-01]	444	Geen voordeel bekkenbestraling
Pan [2002]	Retrospectief	1281	Voordeel bekkenbestraling bij matig-risico [5-15% risico]
Mantini [2011]	Retrospectief	358 hoog-risico	Voordeel bekkenbestraling indien $>$ 30% risico op LK
Vargas [2005]	Retrospectief	596; risico LK $>$ 15%	Geen voordeel bekkenbestraling
Jacob [2005]	Retrospectief	460; risico LK \geq 15%	Geen voordeel bekkenbestraling

Met de huidige radiotherapie wordt vrijwel geen ($<$ 1%) ernstige (graad 3 of hoger) toxiciteit waargenomen, zowel voor radiotherapie van de prostaat alleen, bekkenbestraling met een geïntegreerde boost op de prostaat en hypofractionering [Adkison 2012; Wurschmidt 2011].

De studie van Tward vond een voordeel van radiotherapie bij patiënten op basis van de uitkomst van de lymfeklierdissectie. In de huidige tijd is er een toenemende mogelijkheid tot het aantonen van lymfekliermetastasen met beeldvorming [Heesakkers 2008]. Ook voor de lymfeklierdissectie wordt op dit moment de schildwachtklier procedure onderzocht [Ganswindt, 2010]. Op dit moment is er nog geen definitieve beeldvormende techniek of minimaal invasieve chirurgische techniek aanwezig die in de klinische praktijk gebruikt kan worden om de radiotherapie op te sturen. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van huidige beeldvormende technieken met de sensitiviteit en specificiteit. Toch lijkt het waarschijnlijk dat er in de nabije toekomst wel degelijk een beeldvormende techniek zal zijn die een hoge sensitiviteit en specificiteit zal hebben. In dat geval zijn er sterke aanwijzingen dat radiotherapie veilig een hoge dosis op de aangedane lymfeklier zou kunnen geven [Adkison 2012; Wurschmidt 2011]. Op dit moment wordt radiotherapie op verdachte kliermetastasen bij prostaatcarcinoom [oligometastasen] wereldwijd onderzocht. De NCT01558427 fase II trial onderzoekt chirurgische verwijdering van aangedane klieren boven stereotactische radiotherapie van pathologische lymfeklieren of beperkte afstandsmetastasen (maximaal 3).

Overzicht van beeldvormende technieken en hun sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van pathologische lymfeklieren

Eerste auteur	Beeldvormende methode	Sensitiviteit	Specificiteit	Opmerkingen
Hovels [2008]	Conventionele CT	42%	82% [CT+MRI samen gebruikt]	Gebruikt grootte criterium
	Conventionele MRI	39%	82% [CT+MRI samen gebruikt]	Gebruikt grootte criterium
Fuccio [2011]	Choline PET	9-80%	96-100%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Bauman [2012]	FDG-PET	0-100%	80-100%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Ponsky [2002]	Membraan antigeen [PSMA, ProstaScint] [SPECT]	17-75%	72-97%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Budiharto [2011]	DWI-MRI	19%	97%	Zeer lage specificiteit gevonden bij extended lymfeklier dissectie
Heesakkers [2008] Harisinghani [2013]	MRI-lymfografie [ultrasmall iron particle[USPIO]]	80-100%	87-99%	Op dit moment niet klinisch beschikbaar.

Voor meer informatie: zie [literatuurserach](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Fowler JE, Bigler SA, White PC, Duncan WL. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. J Urol 2002;168:546-9
- 2 - Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 1973;32:1126-30.
- 3 - Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chicester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 4 - Studer UE, Hauri D, Hanselmann S et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol 2004;22:4109-18.
- 5 - Wirth MP, See WA, McLeod DG et al. on behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis

of the Early Prostate Cancer Program at median followup of 5.4 years. J Urol 2004;172:1865-70.

6 - Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 30891. J Clin Oncol 2006;24:1868-76.

Prostaatacarcinoom - Hormonale therapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de resultaten bij behandeling met alleen hormonale therapie bij mannen met cT3 tumoren?

Aanbeveling

Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

Hormonale therapie is een behandeloptie voor patiënten met een cT3 prostaatacarcinoom indien de patiënt geen uitwendige radiotherapie wil ondergaan of bij contra-indicaties voor uitwendige radiotherapie. Gezien de kans op bijwerkingen van de hormonale therapie geniet late start van de therapie de voorkeur.

Overwegingen

Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

Indien een patiënt geen goede kandidaat is voor een behandeling met curatieve intentie dan is een afwachtend beleid de aangewezen behandeling, waarbij dan alleen in geval van een symptomatische progressie gestart wordt met een hormonale behandeling. Voor een subgroep met een initiële hoge PSA (>50 ng/mL) en een PSA_{dt} <12 maanden zal een onmiddellijke hormonale behandeling besproken moeten worden.

Bij de voorlichting aan de patiënt is het belangrijk de bijwerkingen van langdurige hormonale therapie, zoals erectiele disfunctie en botontkalking, te bespreken.

Voor de behandeling van cT3 prostaatacarcinoom bestaan een aantal opties: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie, hormonale therapie, actief volgen of combinatietherapie. Radicale prostatectomie is een optie bij jonge patiënten met een laag PSA en een lage Gleason score, zonder uitgebreide lokale tumor en met een negatief disseminatie onderzoek. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een lage Gleason score kan een afwachtend beleid gevoerd worden, met start van hormonale therapie bij klachten of ontstaan van botmetastasen. In geval van een hoge Gleason score geeft de werkgroep de voorkeur aan uitwendige radiotherapie met minstens 74 Gy, gecombineerd met minstens twee jaar hormonale therapie.

Onderbouwing

Conclusies

Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

Alleen hormonale therapie is niet aan te raden als primaire therapie. Het is aangetoond dat vroege of late start van hormonale therapie bij patiënten met lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom tonen geen verschil geeft in ziekte-vrije overleving en een gering verschil in algehele overleving. De progressievrije overleving (lokale progressie of ontstaan van metastasen) is beter bij een vroege start van de behandeling voor een subgroep met slechte initiële karakteristieken.

Niveau 1 A2 Wilt 2004, Studer 2004, Wirth 2004, Studer 2006

Samenvatting literatuur

Een tweetal gepubliceerde gerandomiseerde studies, SPCG-7/SFUO-3 en de CAN-NCI-C-PR3 studie tonen bij lokaal uitgebreide tumoren een voordeel van de gecombineerde radiotherapeutische en hormonale therapie (zie vorig hoofdstuk).

Er zijn enkele studies waarin gerandomiseerd wordt tussen hormonale therapie en actief volgen; in feite randomiseren deze studies tussen vroege en late start van hormonale therapie.

Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

In een single center studie werden 208 cT3 patiënten in de periode van februari 1991 tot november 2000 behandeld met orchidectomie of LHRH-analogen met of zonder een anti-androgeen. De mediane observatie periode was 46 maanden (3-122). Zeven procent overleed aan prostaatacarcinoom en 34% aan andere oorzaken. De actuariële ziekte-specifieke overleving was na 5 en 8 jaar respectievelijk 92% en 80%. Een hoge Gleason score (8) beïnvloedde de overleving negatief [Fowler 2002].

In de VACURG I studie werden patiënten met een cT3-4 M0 tumor gerandomiseerd tussen placebo (262 patiënten) en orchidectomie plus placebo (266 patiënten). De twee behandelingsarmen met diethylstilbestrol [DES] worden buiten beschouwing gelaten in verband met de bijwerkingen en mortaliteit ten gevolge van DES. Na 9 jaar follow-up werd 65% van de patiënten in de placebo groep actief behandeld, de algehele overleving was gelijk in beide groepen [Byar 1973].

In de MRC studie werden 938 patiënten met een cT2-4 tumor of M+ gerandomiseerd tussen directe (469 patiënten) en uitgestelde therapie op indicatie (465 patiënten); 52.5% van de direct behandelde groep en 54.6% van de uitgesteld behandelde groep waren cT2-4 M0 patiënten [MRC 1997]. De progressie-vrije overleving [lokale progressie of ontstaan van metastasen] was beter in de direct behandelde groep. Hoewel er initieel ook een voordeel leek te zijn in algehele overleving van de direct behandelde groep bleek dit bij langere follow-up niet meer te bestaan [Wilt 2004].

De VACURG en MRC studie zijn beide in de pre-PSA periode uitgevoerd, toen ook de huidige stagerings methoden niet bestonden. Tevens is de follow-up in beide studies niet regelmatig en werden in de MRC studie niet alle patiënten in de uitgestelde groep behandeld. Een goed uitgevoerde, maar vrij kleine studie is de SAKK 08/88 trial [Studer 2004]. Tussen 1988 en 1992 werden 188 patiënten die niet in aanmerking kwamen of wilden komen voor een radicale prostatectomie of uitwendige radiotherapie gerandomiseerd tussen directe of uitgestelde orchidectomie bij symptomatische progressie. Symptomatische progressie betekende ontstaan van pijnlijke metastasen of obstructie van ureteren en niet alleen een PSA-stijging. In de directe orchidectomie groep hadden 48 van de 96 patiënten een cT3 tumor, in de uitgestelde groep 45 van de 92. De kanker-specifieke overleving tendeerde naar een langere overleving in de directe orchidectomie groep [$p=0.09$], echter de kwaliteit van leven en algehele overleving waren gelijk in beide groepen. In de uitgestelde groep was een orchidectomie bij 39 patiënten (42%) niet nodig.

In het Early Prostate Cancer Program werden 8113 patiënten gerandomiseerd tussen 150 mg bicalutamide per dag of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling [radicale prostatectomie, radiotherapie of actief volgen]. cT3 patiënten vormden 31% van het totaal. De verdeling tussen radicale prostatectomie, radiotherapie en 'actief volgen' was respectievelijk 55%, 17% en 28%, echter de verdeling voor de cT3 patiënten werd niet vermeld. De progressie-vrije overleving was beter met bicalutamide, de algehele overleving was echter identiek in alle groepen [Wirth 2004].

In de EORTC studie 30891 werden 985 patiënten met een cT0-4 N0-2 M0 prostaatcarcinoom (47% cT3-4), die geen kandidaat waren voor een curatieve therapie, gerandomiseerd tussen onmiddellijke chemische of chirurgische castratie of hormonale behandeling bij symptomatische progressie. Onmiddellijke behandeling leidde tot een gering voordeel met betrekking tot de totale overleving, maar er was geen verschil in ziektespecifieke overleving. [Studer 2006]. In een tweede publicatie bleken een PSA >50 ng/mL en/of een PSA_{dt} van minder dan 12 maanden risicofactoren te zijn om aan prostaatcarcinoom te overlijden en in deze groep zou onmiddellijke hormonale behandeling van voordeel zijn [Studer 2008].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Fowler JE, Bigler SA, White PC, Duncan WL. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546-9
- 2 - Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-30.
- 3 - Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 4 - Studer UE, Hauri D, Hanselmann S et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004;22:4109-18.
- 5 - Wirth MP, See WA, McLeod DG et al. on behalf of the Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the Early Prostate Cancer Program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70.
- 6 - Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-76.

Prostaatcarcinoom - Behandeling gemetastaseerd prostaatca

Het betreft hier:

- *een consensus based revisie van de paragraaf Hormonale behandeling uit het hoofdstuk Metastasen behandeling uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.*
- *een update van de module Behandeling gemetastaseerd prostaatcarcinoom uit versie 2.0 (april 2014). De update betreft voornamelijk de toevoeging van de submodule 'Gecombineerde hormonale- en chemotherapie'. Verder is de term 'anti-androgenen' overal vervangen door 'androgeen receptor blokkers'.*

Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer genezen worden en de behandeling is dus palliatief. De behandeling bestaat uit een hormonale behandeling door middel van chirurgische/chemische castratie en/of androgeen receptor blokker. Na 14-20 maanden ontstaat er een ongevoeligheid van prostaatcarcinoom voor deze behandeling [Schellhammer 1996(1), Sharifi 2005(2)]. Dit uit zich in biochemische-, subjectieve- of objectieve progressie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. Urology 1996;47:622-8.

2 - Sharifi N., Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. . JAMA 2005;294(2):238-244.

Prostaatcarcinoom - Hormonale behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de beste (hormonale) behandeling (type, timing, schema) bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

Hormonale behandeling is de therapie van eerste keuze bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Hiervoor wordt bij voorkeur gekozen voor een bilaterale orchidectomie, LHRH agonist, LHRH antagonist of soms een androgeen receptor blokker monotherapie.

Gecombineerde androgeen blokkade wordt niet aanbevolen als 1e lijns behandeling, behalve kortdurend voor flare preventie.

Overwegingen

Er bestaat geen consensus over welke vorm van hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom de voorkeur verdient. Een verschil in overleving en kwaliteit van leven tussen orchidectomie en behandeling met LHRH agonist of antagonist is er niet. Nadeel van een orchidectomie is dat de behandeling definitief is, terwijl medicamenteuze behandeling gestaakt kan worden. Daarentegen is orchidectomie aanzienlijk goedkoper dan de behandeling met een LHRH agonist/antagonist. Toch bleek uit een inventarisatie in 2000 dat orchidectomie in Nederland slechts bij 5% van alle patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom die primair hormonaal behandeld werden, wordt toegepast. De overige 95% werd behandeld met een LHRH agonist al dan niet gecombineerd met een androgeen receptor blokker. Indien hormonale therapie wordt overwogen zouden ook parenterale oestrogenen een plaats moeten hebben bij de bespreking, aangezien de kosten van deze behandeling duidelijk lager zijn dan een LHRH behandeling. Het probleem is echter dat deze behandeling in Nederland niet meer op de markt is. Indien een patiënt met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom geen volledige behandeling in de zin van een orchidectomie of LHRH agonist of antagonist wenst, kan als alternatief een initiële behandeling met monotherapie bicalutamide 150 mg/dg worden overwogen. Hierbij wordt opgemerkt dat dit preparaat in Nederland niet geregistreerd is als monotherapie bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Als voor een LHRH behandeling gekozen wordt en een snelle testosteron daling noodzakelijk is dan heeft een LHRH antagonist de voorkeur, desnoods kan deze behandeling na enige maanden omgezet worden in een LHRH agonist, omdat deze preparaten om de 3 tot 6 maanden gegeven kunnen worden in tegenstelling tot de maandelijkse toediening van een LHRH antagonist.

Onderbouwing

Achtergrond

Het betreft hier een update van de module Behandeling gemetastaseerd prostaatcarcinoom uit versie 2.0 (april 2014) van de Richtlijn prostaatcarcinoom. De update betreft voornamelijk de toevoeging van de submodule 'Gecombineerde hormonale- en chemotherapie' (zie 7.3). Verder is de term 'anti-androgenen' overal vervangen door 'androgeen receptor blokkers'.

Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer genezen worden en de behandeling

is dus palliatief. De behandeling bestaat uit een hormonale behandeling door middel van chirurgische/chemische castratie en/of androgeen receptor blokker. Na 14-20 maanden ontstaat er een ongevoeligheid van prostaatacarcinoom voor deze behandeling [Schellhammer 1996(47), Sharifi 2005(51)]. Dit uit zich in biochemische-, subjectieve- of objectieve progressie.

Conclusies

Het is aangetoond dat hormonale behandeling de meest effectieve therapie is bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom en daarmee de behandeling van eerste keuze.

Niveau 1: A1 Byar 1988(6)

Het is aangetoond dat chirurgische- of chemische castratie even effectief is als gecombineerde androgeen blokkade. Er is wel een statistisch significant voordeel voor gecombineerde androgeen blokkade, maar niet klinisch significant.

Niveau 1: A1 PCTCG 2000(44), Samson 2002(46)

Samenvatting literatuur

In 1941 beschreven Huggins et al het gunstige effect van een bilaterale orchidectomie en behandeling met oestrogenen op de progressie van het gemetastaseerde prostaatacarcinoom [Huggins 1941(23)]. Voor de eerste keer toonden zij toen onomstotelijk het effect van hormonale behandeling op prostaatacarcinoom aan. Het exacte mechanisme was op dat moment nog niet bekend. Later werd duidelijk dat, hoewel testosteron op zich niet carcinogeen is, het wel een belangrijke invloed heeft op het in stand houden van het prostaatacarcinoom. Van het circulerende androgeen wordt 95% geproduceerd in de testes en 5% in de bijnieren.

Elke therapie die een reductie geeft van de circulerende testosteronspiegels, of die de werking van testosteron op cellulair niveau blokkeert, wordt 'hormonale behandeling' genoemd [Garnick 1999(16)]. De belangrijkste vormen van hormonale behandeling zijn bilaterale orchidectomie, LHRH agonisten, LHRH antagonisten, androgeen receptor blokker en gecombineerde androgeen blokkade. Het effect van hormonale behandeling bij het prostaatacarcinoom is onomstotelijk aangetoond [Byar 1988(6)]. De vraag is dus niet óf maar welk type hormonale behandeling wordt aanbevolen. Onduidelijk is wat de beste timing van de hormonale behandeling is: direct na het stellen van de diagnose gemetastaseerde ziekte of wanneer er progressie is van metastasen of klinische verschijnselen. Inmiddels is wel naar voren gekomen (zie bij revisie 2016 toegevoegde submodule over betreffende onderwerp) dat bij een gemetastaseerd prostaatacarcinoom een combinatie van hormonale- en chemotherapie beter is.

Tot slot is de vraag wat de beste toedieningswijze is (continu of intermitterend).

Chirurgische castratie (bilaterale orchidectomie) is de gouden standaard, waarmee alle andere behandelingen vergeleken worden [Murphy 1983(35)]. Chirurgische castratie (totaal of subcapsulair) reduceert de circulerende testosteronspiegels met 95%. Deze chirurgische procedure kan eenvoudig uitgevoerd worden onder lokale anesthesie. Een biochemische respons kan verwacht worden in ongeveer 80% van de patiënten.

LHRH-agonisten en antagonist

Luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH) wordt afgescheiden door de hypothalamus en stimuleert de hypofyse om luteïniserend hormoon (LH), follikel stimulerend hormoon (FSH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH) af te scheiden. Met name het LH zet de testes aan tot productie van testosteron. Door het

chronisch toedienen van LHRH agonisten wordt de secretie van LH, FSH en ACTH door de hypofyse geblokkeerd. Dit heeft als gevolg dat er een reductie van de circulerende testosteronspiegels wordt bereikt. LHRH agonisten zijn in verschillende vormen op de markt qua toedieningswijze (s.c. of i.m.) en werkingsduur (maandelijks, 3- en 6-maandelijks). LHRH agonisten verbeteren de overleving even effectief als een bilaterale orchidectomie of behandeling met oestrogenen [Haapliainen 1991(20), Johansson 1991(26), Waymont 1992(57)]. Ze hebben echter niet de ernstige cardiovasculaire bijwerkingen die bij orale oestrogenen zijn waargenomen [de Voogt 1986(56)]. In een tweetal studies is behandeling met een LHRH agonist vergeleken met orchidectomie waarbij de kwaliteit van leven werd gemeten [Nygard 2001(39), Potosky 2001(42)]. Beide studies lieten geen verschil zien. Wel werd bij behandeling met een LHRH agonist vaker gynaecomastie gerapporteerd en werd de algehele gezondheidstoestand minder goed ervaren als bij behandeling met orchidectomie.

LHRH antagonisten blokkeren op hypofyse niveau de receptoren voor LHRH en behandeling voor 'flare' preventie met een androgeen receptor blokker is dus niet noodzakelijk. De secretie van LH en FSH wordt daardoor direct geblokkeerd. Testosteron daalt snel tot castratieniveau zonder een 'flare' zoals bij de LHRH agonisten. De LHRH antagonisten worden subcutaan toegediend in maandelijks depots. De werkzaamheid van LHRH antagonisten is vergelijkbaar met LHRH agonisten, hoewel er in een cross-over studie mogelijk enig voordeel werd gezien voor een LHRH antagonist op de progressie-vrije overleving [Klotz 2008(28), Crawford 2011(11)]. Een retrospectieve analyse toonde dat er mogelijk minder cardiovasculaire morbiditeit is bij LHRH antagonisten vergeleken met LHRH agonisten bij patiënten die al een pre-existente cardiovasculaire morbiditeit hebben [Albertsen 2014(1)].

Klassieke androgeen receptor blokkers

De secretie van testosteron kan op testiculair niveau geëlimineerd worden. Ook kan de werking van testosteron op cellulair niveau in de prostaat geblokkeerd worden door androgeen receptor blokkers. De androgeen receptor blokkers worden geclassificeerd in steroïdale en niet-steroïdale androgeen receptor blokkers. Beide typen werken als een perifere blokker van de testosteron receptor. Daarnaast hebben steroïdale androgeen receptor blokkers een progestageen effect met een centrale werking op de hypofyse. Het gevolg van dit verschil is dat niet-steroïdale androgeen receptor blokkers het serum testosteron niet verlagen maar zelfs enigszins verhogen, terwijl steroïdale androgeen receptor blokkers zowel het serum testosteron als de LH-spiegels verlagen.

Niet-steroïdale androgeen receptor blokkers

Er zijn drie preparaten beschikbaar: nilutamide (1 dd 150-300 mg), flutamide (3 dd 250 mg) en bicalutamide (1-3 dd 50 mg of 1 dd 150 mg).

Flutamide is in twee fase III studies als monotherapie onderzocht [Boccon-Gibod 1997(4), Chang 1996(8)]. Dit waren kleine studies met methodologische tekortkomingen en zonder eensluidende conclusies. De belangrijkste bijwerkingen van flutamide zijn pijnlijke, gezwollen borsten, misselijkheid, diarree en leverfunctiestoornissen [Schröder 2004(50)].

Nilutamide wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De bijwerkingen van nilutamide kunnen zijn: leverfunctiestoornissen, stoornissen in licht-donkeradaptatie, pneumonitis en gastro-intestinale bijwerkingen.

Bicalutamide is een hoog selectieve niet-steroïdale androgeen receptor blokker die nauwelijks de bloeds-hersenbarrière passeert. Het effect van bicalutamide bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom is in meerdere

studies vergeleken met bilaterale orchidectomie. Een gecombineerde analyse van meer dan 1000 patiënten die in een drietal studies participeerden liet een significant voordeel zien voor orchidectomie in vergelijking met bicalutamide met betrekking tot zowel de tijd tot progressie als de overleving zowel voor 50 mg als voor 150 mg per dag [Bales 1996(3), Tyrrell 1998(55)]. De bijwerkingen van bicalutamide zijn gynaecomastie in 25-49% van de gevallen en pijn in de borsten in 34-40% van de gevallen. Deze bijwerkingen komen meer voor wanneer de behandeling als monotherapie wordt ingezet dan wanneer het in combinatie met een LHRH agonist wordt gegeven [Tyrell 1998(55)]. De pijnlijke gynaecomastie kan voorkomen worden door tepelhof bestraling (voor aanvang van de behandeling) of tamoxifen [Fagerlund 2015(14)]. Een analyse uitgevoerd door Kaisery et al liet zien dat behandeling met monotherapie bicalutamide met name acceptabel leek bij gemetastaseerde patiënten die asymptomatisch zijn en een PSA <400 ng/mL hebben [Kaisery 2001(27)].

Steroïdale androgeen receptor blokkers

Cyproteron acetaat (CPA) is een steroïdale androgeen receptor blokker waarvan de werking als monotherapie in een aantal langlopende studies is onderzocht [Pavone-Macaluso 1986(41), Schröder 2004(50)]. Er werd geen verschil gezien in tijd tot progressie en overleving tussen CPA en diethylstilbestrol (DES) en tussen CPA en flutamide. Bij CPA werden in het algemeen minder bijwerkingen waargenomen als bij flutamide (7% versus 18%).

Oestrogenen

Oestrogenen imiteren de werking van testosteron door activatie van het feedback mechanisme van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as en blokkeren daarmee de afscheiding van het LH en FSH en daardoor de productie van testosteron. Het meest gebruikte orale oestrogeen is DES dat het meest effectief is in een dosis van 5 mg/dag. Bij deze dosis werden echter ernstige cardiovasculaire bijwerkingen gerapporteerd [Byar 1988(6), Garnick 1984(17)].

Een dosis van 1 mg per dag verlaagt de circulerende testosteronspiegels in het bloed onvoldoende, terwijl een dosis van 3 mg per dag wel effectiever is maar een grotere kans op bijwerkingen geeft [Shearer 1973(52)].

In gerandomiseerde studies, uitgevoerd door de Veterans Administration Cooperative Urological Research Group [Byar 1988(6)], de Leuprolide Study Group [1984] en de EORTC Genito-Urinary Group [De Voogt 1986(56), Pavone-Macaluso 1986(41)] zijn de cardiovasculaire bijwerkingen van orale oestrogenen vergeleken met andere hormonale behandelingen. De aard en frequentie van cardiovasculaire bijwerkingen waren in vergelijking met andere niet-oestrogene hormonale therapieën significant hoger bij behandeling met orale oestrogenen [Cox 1995(10)]. Derhalve worden orale oestrogenen niet meer toegepast bij de behandeling van het gemetastaseerde prostaatacarcinoom. In Scandinavië is een onderzoek verricht waarbij een parenteraal oestrogeen (polyestradiol) vergeleken is met gecombineerde androgeenblokkade [Hedlund 2002(21)]. Wat betreft de overleving werd geen verschil gevonden en ook de cardiovasculaire bijwerkingen waren niet duidelijk verschillend bij patiënten met gemetastaseerde ziekte [Mikkola 2005(31), Norman 2008(38)]. In een recente publicatie [Hedlund 2011(22)] bleken patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit een verhoogd risico te hebben op cardiovasculaire bijwerkingen tijdens behandeling met parenterale oestrogenen. Deze behandeling werd daarom met name aangeraden voor patiënten zonder cardiovasculaire risicofactoren, omdat zij een laag tot matig risico hebben op cardiovasculaire bijwerkingen en daarbij minder kans op osteopenie en opvliegers. Verder zijn de kosten van deze behandeling gering in vergelijking met een LHRH

behandeling. Oestrogenen kunnen behalve parenteraal ook transdermaal worden gegeven. Een fase 2 studie toonde aan dat met deze applicatie lage testosteron waardes (castratie niveau) bereikt konden worden en dit resulteerde in PSA dalingen [Langley 2008(29)]. Er zijn echter nog te weinig prospectieve data om deze methode algemeen toe te passen. [Ockrim 2003(40)].

Theoretische voordelen van de parenterale oestrogenen zijn het ontbreken van osteoporose en het behoud van cognitieve functie [Scher 2002(49), Scher 2003(48), Langley 2013(30)].

Gecombineerde androgeen blokkade

Indien hormonale behandeling door middel van een orchidectomie of een LHRH agonist/antagonist wordt gecombineerd met een androgeen receptor blokker, wordt gesproken van gecombineerde androgeen blokkade.

Uit de meta-analyse van Samson et al bleek een minimaal voordeel van gecombineerde androgeen blokkade met betrekking tot de algehele overleving, een voordeel dat overigens niet gold voor een subgroep van patiënten met gunstige prognostische kenmerken [Samson 2002(46)]. In de Cochrane review werden 27 studies met in totaal 8276 patiënten geanalyseerd [Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000(44)]. Hierin werd geconcludeerd dat er met betrekking tot de effectiviteit geen klinisch significant voordeel wordt gezien voor gecombineerde androgeen blokkade in vergelijking met alleen orchidectomie of behandeling met een LHRH agonist. Uit één studie bleek dat de kwaliteit van leven bij gecombineerde androgeen blokkade (orchidectomie plus flutamide) slechter was dan bij orchidectomie alleen [Moinpour 1998(32)].

Bijwerkingen, levenskwaliteit en kosten van hormonale therapie

De vele nadelige bijwerkingen van langdurige androgeen deprivatie zijn al jaren goed bekend. Sommige bijwerkingen kunnen een duidelijk nadelig effect hebben op de levenskwaliteit, vooral bij jongere mannen, terwijl andere bijwerkingen kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op ernstige gezondheidsproblemen die verband houden met het ouder worden.

Veel patiënten met prostaatcarcinoom voor wie een langdurige androgeen deprivatie geïndiceerd is, zijn vaak nog jong en seksueel actief. Levenskwaliteit is erg belangrijk bij het bespreken van de verschillende hormonale behandelingen [Fitch 2000(15), Templeton 2003(53)]. Dit houdt dus in dat bij geselecteerde patiënten een monotherapie met een niet-steroïdale androgeen receptor blokker belangrijk kan zijn, omdat de kans op behoud van normale testosteron spiegels dan aanwezig is, terwijl de toxiciteit minder is.

Seksuele functie

Verlies van seksueel verlangen en erectiele disfunctie zijn bekende bijwerkingen van androgeen deprivatie. Hiervoor kan geen specifieke medicamenteuze behandeling worden geadviseerd.

Opvliegers

Dit is de meest voorkomende bijwerking van androgeen deprivatie. Ze kunnen snel optreden na de start van de behandeling en voortduren tijdens de behandeling en een duidelijke negatief effect hebben op de levenskwaliteit.

Een andere bijwerking van hormoontherapie zijn gezwollen, soms pijnlijke borsten (gynaecomastie). Een éénmalige dosis radiotherapie op het borstweefsel voor de start van behandeling kan klachten voorkomen of minder ernstig maken. Behandeling met tamoxifen is ook beschreven om deze bijwerking te voorkomen.

Hormonale therapie van opvliegers

Oestrogeen receptor modulatoren of lage dosis oestrogenen (bijv. DES 0.5-1 mg/dag) verminderen de frequentie en ernst van de opvliegers. Beide behandelingen hebben echter een risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Soya en phyto-oestrogenen bleken effectief bij de behandeling van opvliegers bij borstkanker patiënten, maar werden niet bij mannen geëvalueerd. Medicijnen op basis van progesteron, o.a. megestrol acetaat, medroxyprogesteron acetaat en cyproteronacetaat bleken ook effectief voor de behandeling van opvliegers; 80% van de mannen hadden een vermindering van de opvliegers met cyproteronacetaat of chloormadinon.

Antidepressiva kunnen enig effect hebben op de opvliegers, bijvoorbeeld venlafaxine [een niet-specifieke selectieve noradrenaline en serotonine re-uptake remmer], welke effectief was bij borstkanker patiënten en de selectieve serotonine re-uptake remmer, sertraline, welke effectief bleek bij mannen met prostaatcarcinoom.

Recent is een gerandomiseerde studie (n=919) afgesloten welke drie middelen vergeleek, venlafaxine, 75 mg/dag, medroxyprogesteron, 20 mg/dag, en cyproteronacetaat, 100 mg/dag. Na 6 maanden LHRH hadden slechts 311 mannen ernstige opvliegers en werden gerandomiseerd. Venlafaxine was duidelijk minder effectief in vergelijking met de beide hormonale therapieën, die beide vergelijkbare resultaten gaven.

Andere opties

Clonidine en veralipride en zelfs acupunctuur werden eveneens getest. Gezien een geobserveerd placebo effect tot 30% werden slechts enkele producten geregistreerd voor de behandeling van opvliegers bij mannen met prostaatcarcinoom. Meer grootschalige, prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig om een juiste uitspraak hierover te kunnen doen.

Andere systemische bijwerkingen van androgeen deprivatie

Meer recent werden andere systemische bijwerkingen beschreven, welke aandacht verdienen, zoals botproblemen, obesitas en sarcopenie, veranderingen in de vetzuren en insuline resistentie, metabool syndroom, diabetes, en cardiovasculaire problemen.

Niet-metastatische botbreuken

Androgeen deprivatie verhoogt het risico op botbreuken ten gevolge van een hogere botactiviteit en afgenomen botdichtheid (tijdsafhankelijk). Er is een tot 45% toegenomen risico op fracturen tijdens langdurige androgeen deprivatie. Dit is een ernstige bijwerking, omdat heupfracturen bij mannen geassocieerd zijn met een toegenomen risico op overlijden. Lichamelijke beweging, calcium en vitamine D kunnen preventief werken [Cormie 2015(9)]. Bicalutamide mono-therapie kan ook een botbeschermend effect hebben, zoals aangetoond in een kleine, prospectieve, gerandomiseerde studie [n=103], welke bicalutamide, 150 mg/dg vergeleek met chemische castratie. Zie ook richtlijn osteoporose.

Veranderingen in levensstijl voor de start van androgeen deprivatie

Patiënten moeten aangemoedigd worden om hun levensstijl aan te passen, bijv. meer lichaamsbeweging, stoppen met roken, beperkte alcohol consumptie en streven naar een goede body mass index (BMI). Een nauwkeurige evaluatie van de bone mineral density (BMD) middels een DEXA scan voor de start van langdurende androgeen deprivatie wordt aanbevolen, met name bij risicogroepen. Een initiële lage BMD (T-

score < -2.5 , of < -1 , indien andere risicofactoren aanwezig zijn) geeft een verhoogd risico op een niet-metastatische fractuur. Dit zou een indicatie kunnen zijn om preventief te starten met een behandeling die een botbescherming geeft (bisfosfonaat, RANK ligand inhibitor). Het risico op fracturen kan in geschat worden met de WHO/FRAX risicowijzer.

Obesitas en sarcopenie komen vaak voor en treden snel op na de start van androgeen deprivatie gedurende het eerste jaar. Een toename van 10% van het lichaamsvet wordt gezien en een afname van de weefselmassa tot 3%. Beide veranderingen dragen weer bij tot een verhoogd risico op fracturen.

Lipiden spiegels

Veranderingen in de lipiden spiegels komen vaak voor en kunnen al in de eerste 3 maanden na de start van de androgeen deprivatie optreden. Androgeen deprivatie vermindert ook de insuline gevoeligheid en verhoogt de nuchtere plasma insuline spiegels, wat een marker is voor insuline resistentie. Ook hier heeft lichamelijke activiteit weer een beschermende werking tegen dit fenomeen.

Metabool syndroom

Het metabole syndroom wordt gekarakteriseerd door een aantal onafhankelijke cardiovasculaire risicofactoren, dikwijls in combinatie met insuline resistentie. Deze factoren zijn:

- taille omvang >102 cm;
- serum triglyceride >1.7 mmol/L;
- bloeddruk $>130/80$ mmHg;
- HDL cholesterol <1 mmol/L;
- glucose >6.1 mmol/L.

De prevalentie van het metabole syndroom is hoger tijdens ADT in vergelijking met onbehandelde mannen.

Cardiovasculaire afwijkingen

ADT is geassocieerd met een hoger risico op cardiovasculaire afwijkingen en hartinfarct in meerdere studies. Uit een analyse van de RTOG 92-02 werd het cardiovasculaire risico bevestigd en dit risico was onafhankelijk van de duur van de androgeen deprivatie. Er werd geen toename in cardiovasculaire mortaliteit gevonden. In de RTOG 94-08 werden deze bevindingen bevestigd. In andere trials werden deze bevindingen echter niet bevestigd, bijv. RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 30891, 22863. In een retrospectieve analyse werd wel een toename van cardiovasculaire mortaliteit gezien bij patiënten met in de anamnese decompensatio cordis of een hartinfarct in een retrospectieve analyse.

Omdat androgeen deprivatie met een duur van 6 maanden of korter een verhoogd risico geeft op cardiovasculaire morbiditeit, werd door de FDA een waarschuwing uitgegeven en werd tevens een consensus publicatie van de Amerikaanse Hart Associatie gepubliceerd.

Ook lijkt er een iets verhoogde kans op trombose te bestaan tijdens ADT [Ehdale 2012(13)]. De gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire risico's blijven echter tegenstrijdig. Voorzorgsmaatregelen met leefstijl maatregelen zijn belangrijk, zoals voldoende lichamelijke activiteit, stoppen met roken, optimale energie balans met gezonde voeding en zorg voor goed gewicht en lichaamssamenstelling.

Optimaal cardiovasculair risico management lijkt zeer wenselijk in deze groep patiënten. Geregelde controle op cardiovasculair risico profiel inclusief metabool syndroom is wenselijk. Frequentie hiervan moet individueel vastgesteld worden en is afhankelijk van lifetime risico op cardiovasculaire morbiditeit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565-573. [[link](#)]
- 2 - Albrecht W, Collette L, Fava C, et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003;44:505-11. [[link](#)]
- 3 - Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;47(1A Suppl):38-43. [[link](#)]
- 4 - Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-5. [[link](#)]
- 5 - Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-82. [[link](#)]
- 6 - Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-70. [[link](#)]
- 7 - Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-1277. [[link](#)]
- 8 - Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol* 1996;14:2250-7. [[link](#)]
- 9 - Cormie P, Galvao DA, Spry N, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU International* 2015; 115(2): 256-266. [[link](#)]
- 10 - Cox R, Crawford E. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154(6):1991-8. [[link](#)]
- 11 - Crawford E, Tombal B, Miller K, et al. A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix: Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *J Urol* 2011;186:889. [[link](#)]
- 12 - Crook J, O'Callaghan C, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903. [[link](#)]
- 13 - Ehdale B, Atoria C, Gupta A, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012;118(13):3397-406. [[link](#)]
- 14 - Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, Lewin R, Santanelli di Pompeo F, Elander A, Selvaggi G. Gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(8):e0136094. [[link](#)]
- 15 - Fitch MI, Gray R, Franssen E, Johnson B. Mens perspectives on the impact of prostate cancer: implications for oncology nurses. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:8,1255. [[link](#)]
- 16 - Garnick MB. Hormonal Therapy in the Management of Prostate Cancer: An Historical Overview. *Mol Urol* 1999;3:175-82. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garnick+MB.+Hormonal+Therapy+in+the+Management+of+Prostate+Cancer%3A+An+Historical+Overview>
- 17 - Garnick M.B., Glode L.M. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 1984;311:1281-6. [[link](#)]
- 18 - Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):37-41. [[link](#)]
- 19 - Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014; 50: 953-62. [[link](#)]

- 20 - Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M, et al. Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1991;67:184-7. [\[link\]](#)
- 21 - Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer -- Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:405-13. [\[link\]](#)
- 22 - Hedlund P, Johansson R, Damber J, et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):346-53. [\[link\]](#)
- 23 - Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostate cancer I. The effect of castration, of estrogen and of an androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7. [\[link\]](#)
- 24 - Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-90. [\[link\]](#)
- 25 - Hussain M, Tangen C, Berry D, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25. [\[link\]](#)
- 26 - Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R. Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer-a randomized study: results after 7 to 10 years of followup. *J Urol* 1991;145:519-22. [\[link\]](#)
- 27 - Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:196-203. # <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prostate+Cancer+Prostatic+Dis+2001%3B4%3A196-203>
- 28 - Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore N, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel group phase III study in prostate cancer patients. *BJU Int* 2008;102:1531-8. [\[link\]](#)
- 29 - Langley R, Godsland I, Kynaston H, et al. Early hormonal data from a multicentre phase II trial using transdermal oestrogen patches as first-line hormonal therapy in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(4):442-5. [\[link\]](#)
- 30 - Langley R, Cafferty F, Alhasso A, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *Lancet Oncol* 2013;14(4):306-16. [\[link\]](#)
- 31 - Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Oksanen H, Ruutu M; Finnprostate group. Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:294-300. [\[link\]](#)
- 32 - Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1537-44. [\[link\]](#)
- 33 - Mottet N, Damme van J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU int* 2012;110(9):1262-9. [\[link\]](#)
- 34 - MRC,. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235-246. [\[link\]](#)
- 35 - Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264-72. [\[link\]](#)
- 36 - Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? *Eur Urol* 2001;39 Suppl1:15-21. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2001%3B39+Suppl1%3A15-21>
- 37 - Niraula S, Le L, Tannock I. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029-36. [\[link\]](#)
- 38 - Norman G, Dean M, Langley R, et al. Parenteral oestrogen in the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2008;98(4):697-707. [\[link\]](#)
- 39 - Nygard R, Norum J, Due J. Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis. *Anticancer Res* 2001;21:781-8. [\[link\]](#)
- 40 - Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SS, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer--forward to the past? *J Urol* 2003;169:1735-7. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686820>
- 41 - Pavone-Macaluso M, De Voogt HJ, Viggiano G, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and

- medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136:624-31. [[link](#)]
- 42 - Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-7. [[link](#)]
- 43 - Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B et al. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 43: 233-9. [[link](#)]
- 44 - Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer:an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2000%3B355%3A1491-8>
- 45 - Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012; 187(6): 2074-2081. [[link](#)]
- 46 - Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy comparedwith combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76. [[link](#)]
- 47 - Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. *Urology* 1996;47:622-8.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650856>
- 48 - Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-8. [[link](#)]
- 49 - Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis andprostate cancer. *J Urol* 2002;167:535-8. [[link](#)]
- 50 - Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the \"European Organization for Research and Treatment of Cancer\" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-64. [[link](#)]
- 51 - Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294(2):238-244. [[link](#)]
- 52 - Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD. Plasma testosterone: an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br J Urol* 1973;45:668-77. [[link](#)]
- 53 - Templeton H, Coates V. Informational needs of men with prostate cancer on hormonal manipulation therapy, *Pat EducCouns*, 2003;49:243.56.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642196>
- 54 - Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. *J Urol* 1987;137: 785-8.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3560348>
- 55 - Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of \"Casodex\" (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-56. [[link](#)]
- 56 - Voogt de HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986;135:303-7. [[link](#)]
- 57 - Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al. Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992;69:614-20. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom - Beste timing hormonale behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de beste (hormonale) behandeling (type, timing, schema) bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Op individuele basis wordt besloten wanneer gestart wordt met hormonale therapie.

Overwegingen

Er is geen overtuigend bewijs dat directe hormonale behandeling bij een gemetastaseerd prostaatacarcinoom beter is dan een uitgestelde behandeling. Derhalve dient bij iedere patiënt een individuele afweging te worden gemaakt. Factoren die hierbij een rol spelen zijn de wens van de patiënt, aanwezigheid van symptomen (pijn), de uitgebreidheid van de metastasen, leeftijd, aanwezigheid van comorbiditeit en het effect van de therapie keuze op de kwaliteit van leven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat directe hormonale therapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom leidt tot minder complicaties (pathologische fracturen en dwarslaesies) dan uitgestelde behandeling.

Niveau 3: A2 MRC-studie 1997

Samenvatting literatuur

Al jaren is een punt van discussie of de hormonale behandeling direct gestart moet worden op het moment dat de diagnose van een gemetastaseerd prostaatacarcinoom wordt gesteld of dat het mogelijk is om deze behandeling uit te stellen tot het moment dat zich subjectieve, dan wel objectieve progressie voordoet [Newling 2001(27)]. Het aantal studies hiernaar is beperkt, de resultaten spreken elkaar tegen en de studies hebben bovendien methodologische tekortkomingen [Byar 1988(17)]. In de Medical Research Council studie (1997(36)) werden 934 patiënten gerandomiseerd tussen directe en uitgestelde hormonale behandeling (orchidectomie of LHRH agonist). De algehele overleving was significant langer in de direct behandelde groep, hoewel dit effect met name bij patiënten zonder metastasen werd gezien. Wel werden er ook in de groep met metastasen significant minder complicaties (pathologische fracturen, dwarslaesies) gemeld in de direct behandelde groep. Er bestaan geen publicaties waarin een kosten-effectiviteit analyse met betrekking tot diverse behandelopties is verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostate cancer I. The effect of castration, of estrogen and of a androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-7.
- 2 - Garnick M.B., Glode L.M. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. N Engl J Med 1984;311:1281-6.
- 3 - Garnick MB. Hormonal Therapy in the Management of Prostate Cancer: An Historical Overview. Mol Urol 1999;3:175-82.
- 4 - Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer 1983;51:1264-72.
- 5 - Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M, et al. Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. Br J Urol 1991;67:184-7.
- 6 - Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R. Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer-a randomized study: results after 7 to 10 years of followup. J Urol 1991;145:519-22.
- 7 - Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al. Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. Br J Urol 1992;69:614-20.
- 8 - Voogt de HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol 1986;135:303-7.
- 9 - Nygard R, Norum J, Due J. Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis. Anticancer Res 2001;21:781-8.
- 10 - Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol 2001;19:3750-7.
- 11 - Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol 1997;32:391-5.
- 12 - Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. J Clin Oncol 1996;14:2250-7.
- 13 - Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol 2004;45:457-64.
- 14 - Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. Urology 1996;47(1A Suppl):38-43.
- 15 - Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998;33:447-56.
- 16 - Pavone-Macaluso M, De Voogt HJ, Viggiano G, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. J Urol 1986;136:624-31.
- 17 - Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988;7:165-70.
- 18 - Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD. Plasma testosterone: an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. Br J Urol 1973;45:668-77.
- 19 - Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. J Urol 1995;154:1991-8.
- 20 - Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer -- Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol 2002;36:405-13.
- 21 - Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Oksanen H, Ruutu M; Finnprostate group. Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate. Scand J Urol Nephrol 2005;39:294-300.
- 22 - Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SS, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer--forward to the past? J Urol 2003;169:1735-7.
- 23 - Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbestrol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. J Urol 2002;167:535-8.
- 24 - Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy

- without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol 2003;170:1703-8.
- 25 - Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002;95:361-76.
- 26 - Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. J Natl Cancer Inst 1998;90:1537-44.
- 27 - Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? Eur Urol 2001;39 Suppl 1:15-21.
- 28 - Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma; clinical and statistical survey of 1,818 cases. J Am Med Assoc 1950;143:1317-20.
- 29 - Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. J Urol 1987;137: 785-8.
- 30 - Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. Eur Urol 1998;34(Suppl 3):37-41.
- 31 - Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. Cancer Res 1990;50:2275-82.
- 32 - Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B et al. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. Eur Urol 2003; 43: 233-9.
- 33 - Albrecht W, Collette L, Fava C, et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. Eur Urol 2003;44:505-11.
- 34 - Templeton H, Coates V. Informational needs of men with prostate cancer on hormonal manipulation therapy, Pat EducCouns, 2003;49:243-56.
- 35 - Fitch MI, Gray R, Franssen E, Johnson B. Men's perspectives on the impact of prostate cancer: implications for oncology nurses, Oncol Nurs Forum 2000;27:8,1255
- 36 - The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997;79:235-46.

Prostaatacarcinoom - Beste schema hormonale behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de beste (hormonale) behandeling (type, timing, schema) bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Intermitterende hormonale behandeling moet besproken worden met patiënten.

Overwegingen

Intermitterende hormonale behandeling moet besproken worden met patiënten.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aangetoond dat het effect van intermitterende hormonale behandeling versus continue hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom niet inferieur is.

Niveau 1: A1 Calais da Silva 2009(7), Salonen 2012(45), Hussain 2013(25), Niraula 2013(37)

Intermitterende hormonale therapie bij een biochemisch recidief na primaire of salvage radiotherapie is niet inferieur vergeleken met continue hormonale therapie.

Niveau 1: A1 Crook 2012(12)

Bij de hormonale therapie is het belangrijk om patiënten te informeren over de ziekte, de behandeling en de gevolgen van de behandeling.

Niveau 3: C Fitch 2000(15), Templeton 2003(53)

Samenvatting literatuur

In 1987 werd voor het eerst over het concept intermitterende hormonale behandeling gepubliceerd [Trachtenberg 1987(54)]. Het betreft een experimentele studie bij ratten waarin geconcludeerd werd dat continue behandeling superieur is aan intermitterende behandeling met betrekking tot het gemeten tumorvolume. Daarmee werd het concept van intermitterende behandeling nog niet verlaten [Gleave 1998(18)]. In vitro studies suggereerden dat in geval van intermitterende hormonale behandeling de tijd tot progressie langer is in vergelijking met continue behandeling [Bruchovsky 1990(5)]. Intussen zijn er meerdere klinische studies gepubliceerd [Prapotnich 2003(43), Albrecht 2003(2)]. Uit recente klinische fase III studies is gebleken dat het concept werkt en uitvoerbaar is. Calais da Silva et al [2009](7) randomiseerden uiteindelijk 626 van 766 patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd prostaatacarcinoom na 3 maanden inductiebehandeling met ADT tussen intermitterende en continue androgeen deprivatie. Mannen in de intermitterende arm hadden een betere seksuele activiteit en een mediane tijd zonder behandeling van 52 weken. Er was geen verschil in overleving (meer prostaatacarcinoom gerelateerde sterfte, maar minder cardiovasculaire sterfte in de intermitterende arm. Een Finse studie [Salonen 2012(45)] randomiseerde 554 patiënten na 24 weken androgeen deprivatie en vond geen verschil in prostaatacarcinoom sterfte tussen continue en intermitterende androgeen deprivatie. Tot slot toonde een kleine Europese studie (173

patiënten) geen verschil in progressie-vrije en algehele overleving tussen intermitterende en continue androgeen deprivatie; in deze studie werd slechts een klein verschil in levenskwaliteit gevonden tussen beide behandelingen. [Mottet 2012(33)]. Recent werden de resultaten gepubliceerd van een SWOG/EORTC studie, waarbij bleek dat een PSA waarde van 4 ng/mL of lager na 7 maanden LHRH behandeling een belangrijke voorspellende waarde had voor overleving [Hussain 2006] en de definitieve publicatie toonde dat patiënten met een M+ prostaatcarcinoom mogelijk een grotere kans hebben om te overlijden indien zij met een intermitterende androgeen deprivatie worden behandeld, het aantal 'events' was echter te laag om dit absoluut te bewijzen. De intermitterende behandeling gaf echter wel een geringe verbetering in de kwaliteit van leven [Hussain 2013(25)]. Tot slot werd intermitterende behandeling ook toegepast bij patiënten met een PSA stijging na primaire of salvage radiotherapie [Crook 2012(12)]. Van de 1386 gescreende patiënten werden uiteindelijk 690 mannen gerandomiseerd tussen intermitterende en continue behandeling. Met een mediane follow-up van 6.9 jaar bleek intermitterende behandeling niet-inferieur te zijn, enkele kwaliteit van leven aspecten waren beter in de intermitterende arm. Een systematische review van 9 gerandomiseerde studies (n=5508) met als eindpunt biochemische/radiologische progressie, waarbij continue en intermitterende androgeen deprivatie werden vergeleken toonde geen verschil in algehele overleving (HR 1.02; 95%BI: 0.94-1.11) en voor progressie-vrije overleving (HR 0.96; 95%BI: 0.76-1.20) [Niraula 2013(37)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565-573. [[link](#)]
- 2 - Albrecht W, Collette L, Fava C, et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003;44:505-11. [[link](#)]
- 3 - Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;47(1A Suppl):38-43. [[link](#)]
- 4 - Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32:391-5. [[link](#)]
- 5 - Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-82. [[link](#)]
- 6 - Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-70. [[link](#)]
- 7 - Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-1277. [[link](#)]
- 8 - Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol* 1996;14:2250-7. [[link](#)]
- 9 - Cormie P, Galvao DA, Spry N, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU International* 2015; 115(2): 256-266. [[link](#)]
- 10 - Cox R, Crawford E. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154(6):1991-8. [[link](#)]
- 11 - Crawford E, Tombal B, Miller K, et al. A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix:

- Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *J Urol* 2011;186:889. [\[link\]](#)
- 12 - Crook J, O'Callaghan C, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903. [\[link\]](#)
- 13 - Ehdale B, Atoria C, Gupta A, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012;118(13):3397-406. [\[link\]](#)
- 14 - Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, Lewin R, Santanelli di Pompeo F, Elander A, Selvaggi G. Gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(8):e0136094. [\[link\]](#)
- 15 - Fitch MI, Gray R, Franssen E, Johnson B. Men's perspectives on the impact of prostate cancer: implications for oncology nurses. *Oncol Nurs Forum* 2000;27:8,1255. [\[link\]](#)
- 16 - Garnick MB. Hormonal Therapy in the Management of Prostate Cancer: An Historical Overview. *Mol Urol* 1999;3:175-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garnick+MB.+Hormonal+Therapy+in+the+Management+of+Prostate+Cancer%3A+An+Historical+Overview>
- 17 - Garnick M.B., Glode L.M. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 1984;311:1281-6. [\[link\]](#)
- 18 - Gleave M, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):37-41. [\[link\]](#)
- 19 - Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014; 50: 953-62. [\[link\]](#)
- 20 - Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M, et al. Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1991;67:184-7. [\[link\]](#)
- 21 - Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer -- Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:405-13. [\[link\]](#)
- 22 - Hedlund P, Johansson R, Damber J, et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):346-53. [\[link\]](#)
- 23 - Huggins C, Hodges C.V. Studies on prostate cancer I. The effect of castration, of estrogen and of an androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7. [\[link\]](#)
- 24 - Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-90. [\[link\]](#)
- 25 - Hussain M, Tangen C, Berry D, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25. [\[link\]](#)
- 26 - Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R. Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer-a randomized study: results after 7 to 10 years of followup. *J Urol* 1991;145:519-22. [\[link\]](#)
- 27 - Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:196-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prostate+Cancer+Prostatic+Dis+2001%3B4%3A196-203>
- 28 - Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore N, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel group phase III study in prostate cancer patients. *BJU Int* 2008;102:1531-8. [\[link\]](#)
- 29 - Langley R, Godsland I, Kynaston H, et al. Early hormonal data from a multicentre phase II trial using transdermal oestrogen patches as first-line hormonal therapy in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(4):442-5. [\[link\]](#)
- 30 - Langley R, Cafferty F, Alhasso A, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *Lancet Oncol* 2013;14(4):306-16. [\[link\]](#)
- 31 - Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Oksanen H, Ruutu M; Finnprostate group. Cardiovascular complications in patients with advanced prostatic cancer treated by means of orchiectomy or polyestradiol phosphate. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:294-

300. [\[link\]](#)

[32](#) - Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1537-44. [\[link\]](#)

[33](#) - Mottet N, Damme van J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU int* 2012;110(9):1262-9. [\[link\]](#)

[34](#) - MRC,. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235-246. [\[link\]](#)

[35](#) - Murphy GP, Beckley S, Brady MF, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983;51:1264-72. [\[link\]](#)

[36](#) - Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? *Eur Urol* 2001;39 Suppl1:15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2001%3B39+Suppl1%3A15-21>

[37](#) - Niraula S, Le L, Tannock I. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029-36. [\[link\]](#)

[38](#) - Norman G, Dean M, Langley R, et al. Parenteral oestrogen in the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2008;98(4):697-707. [\[link\]](#)

[39](#) - Nygard R, Norum J, Due J. Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis. *Anticancer Res* 2001;21:781-8. [\[link\]](#)

[40](#) - Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SS, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer--forward to the past? *J Urol* 2003;169:1735-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686820>

[41](#) - Pavone-Macaluso M, De Voogt HJ, Viggiano G, et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136:624-31. [\[link\]](#)

[42](#) - Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-7. [\[link\]](#)

[43](#) - Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B et al. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 43: 233-9. [\[link\]](#)

[44](#) - Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer:an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2000%3B355%3A1491-8>

[45](#) - Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012; 187(6): 2074-2081. [\[link\]](#)

[46](#) - Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76. [\[link\]](#)

[47](#) - Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. *Urology* 1996;47:622-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8650856>

[48](#) - Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-8. [\[link\]](#)

[49](#) - Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002;167:535-8. [\[link\]](#)

[50](#) - Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-64. [\[link\]](#)

[51](#) - Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294(2):238-244. [\[link\]](#)

[52](#) - Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD. Plasma testosterone: an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br J Urol* 1973;45:668-77. [\[link\]](#)

[53](#) - Templeton H, Coates V. Informational needs of men with prostate cancer on hormonal manipulation therapy, *Pat Educ Couns*, 2003;49:243-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642196>

[54](#) - Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. *J Urol* 1987;137: 785-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3560348>

[55](#) - Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-56. [\[link\]](#)

56 - Voogt de HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol 1986;135:303-7. [[link](#)]

57 - Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al. Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. Br J Urol 1992;69:614-20. [[link](#)]

Prostaatkarcinoom - Abirateron ADT versus Docetaxel ADT

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van gecombineerde hormonale- en tweede lijns hormonale of chemotherapie in vergelijking met alleen hormonale therapie in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom?

Subvragen:

1. Wat is de plaats van gecombineerde hormonale- en chemotherapie met docetaxel in vergelijking met alleen hormonale therapie in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom?
2. Wat is de plaats van gecombineerde hormonale- en tweede lijns hormonale therapie met abirateron en prednison in vergelijking met alleen hormonale therapie in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom?
3. Wat is de plaats van abirateron met prednison in vergelijking met docetaxel in de gecombineerde hormonale- en tweede lijns hormonale of chemotherapie voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom?

Aanbeveling

Bespreek in het multidisciplinair overleg de voor- en nadelen van docetaxel en abirateron met prednison in combinatie met ADT voor de specifieke patiënt met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom, en kies, rekening houdend met comorbiditeit, volume van de ziekte en bovenstaande overwegingen, voor één van deze twee opties samen met ADT, of ADT alleen.

De werkgroep is van mening dat bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom de toevoeging van of 6 kuren docetaxel of 2 jaar abirateron met prednison aan ADT een duidelijk overlevingsvoordeel biedt boven ADT alleen.

Overweeg behandeling met of docetaxel of abirateron met prednison als aanvulling op ADT bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom volgens de volgende doseringen:

- docetaxel: 6 kuren 75 mg/m² iedere 3 weken
- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dag gedurende twee jaar.

Overwegingen

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom kunnen behandeld worden met androgeen deprivatie therapie in combinatie met 6 kuren docetaxel 75 mg/m² per 3 weken of met abirateron 1000 mg plus prednison 5 mg/dag gedurende twee jaar of tot progressie. Beide schema's leiden tot een significante verbetering in de algehele overleving en progressievrije overleving. De volgende punten moeten echter wel in de overwegingen worden meegenomen in het besluit voor een van beide behandelingschema's:

1. Er zijn nog maar beperkte lange termijn follow-up gegevens van abirateron + prednison in deze situatie;
2. Er is geen selectiemethode om de groep prostaatkankerpatiënten te selecteren die het meest baat hebben bij de "upfront" abirateron+prednison plus ADT of docetaxel plus ADT;
3. Upfront behandeling met abirateron + prednisolon duurt 2 jaar; upfront docetaxel + prednison duurt 18 weken.
4. De kosten van upfront docetaxel zijn aanmerkelijk lager dan van upfront abirateron+prednison, hetgeen van invloed is op het verantwoord gebruik van medicatie. De kosten van abirateron uitgaand van een dosis 1000 mg per dag (4 tabletten van 250 mg of 2 tabletten van 500 mg) bedragen € 3264,80 per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl, 11/12/2017). De mediane behandelduur in de hier besproken studies met abirateron varieerde van 23.7 tot 33.2 maanden. De kosten van docetaxel 75 mg/m² gedurende 6 kuren zullen per ziekenhuis wisselen door inkoopverschillen. Een bedrag van rond de 3000,- euro voor de totale behandeling, inclusief toedieningssystemen en arbeid verpleegkundigen, lijkt reëel.

Wat betreft het kostenaspect moet wel meegewogen worden dat patiënten die progressief zijn op docetaxel+ADT in tweede lijn waarschijnlijk abirateron of enzalutamide zullen gaan gebruiken.

Bij patiënten met nieuw gediagnostiseerd gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom kan, met het oog op verantwoord medicatie gebruik, de voorkeur gegeven worden aan docetaxel, tenzij er redenen zijn dat een patiënt niet geschikt is voor docetaxel therapie.

Vergelijkende studies naar verschil in kwaliteit van leven tussen de twee behandelingen zijn niet gedaan. De publicatie van Chi et al, 2018, liet zien dat de toevoeging van abirateron aan ADT een verbetering gaf in pijnprogressie, functionele achteruitgang en algehele HRQOL. Morgans et al (2018) toonden aan dat de toevoeging van docetaxel aan ADT in de eerste 3 maanden leidde tot een slechtere kwaliteit van leven in vergelijking met ADT alleen, maar na 12 maanden was de gemeten levenskwaliteit beter in vergelijking met ADT behandelde patiënten.

De CHAAARTED and GETUG-AFU15 studies lieten met name een voordeel van docetaxel zien voor de hoog-volume gemetastaseerde prostaatkanker patiënten (Gravis, 2018). Hoog-volume ziekte was gediagnosticeerd middels botsintigrafie (conventionele beeldvorming). Patiënten met een laag-volume gemetastaseerde ziekte hebben een langere overleving met androgeen deprivatie alleen en de toxiciteit van docetaxel zou de voordelen negatief kunnen beïnvloeden. Recent werden twee studies gepubliceerd naar het effect van de behandeling van de primaire tumor bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerde ziekte. In de HORRAD studie werd er geen voordeel gezien van androgeen deprivatie therapie in combinatie met bestraling van de primaire tumor ten opzichte van androgeen deprivatie therapie alleen. Bijna 70% van de studiepopulatie bestond uit mannen met meer dan 5 ossale metastasen (Boevé, 2018). In een studie in het kader van de STAMPEDE, waarbij patiënten met een laag-, en hoog-volume gemetastaseerde ziekte werden geïncludeerd werd in een vooraf gedefinieerde subgroep analyse voor het eerst een significant voordeel aangetoond voor de gecombineerde behandeling voor de patiënten met een laag-volume ziekte (HR 0.68. 95%BI 0.52-0.90; p=0.007; 3-jaars overleving 73% versus 81% in het voordeel van de gecombineerde behandeling) (Parker, 2018). Dit resultaat maakt dat deze behandeling laagdrempelig overwogen moet worden bij patiënten met

laagvolume gemetastaseerde ziekte conform de CHAARTED-criteria. Wel is het goed mogelijk dat de overlevingswinst gering is. Er wordt momenteel een meta-analyse uitgevoerd voor patiënten met hoog-volume ziekte, maar de resultaten hiervan zijn nog niet bekend. Ook data over lokale controle van bestraling (of door lokale bestraling geïnduceerde morbiditeit) zijn niet bekend. De STAMPEDE onderzocht niet of alleen de prostaat bestraald moet worden of dat er ook een bestraling van de oligometastasen geïndiceerd is of dat een radicale prostatectomie in combinatie met een uitgebreide klierdissectie verricht moet worden. Deze punten blijven onderwerp van verder onderzoek.

Alles in acht nemend is de werkgroep van mening dat patiënten met nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom, indien mogelijk zowel hormonale- als chemotherapiebehandeling dienen te krijgen. Er dient op individuele basis een afweging gemaakt te worden van de voor- en nadelen tussen docetaxel en abirateron met prednison. Het is wenselijk om deze afweging te bespreken in een multidisciplinair overleg en de beslissing te nemen in samenspraak met de patiënt. Indien er bij de afweging geen voorkeur is voor een behandeling met docetaxel of abirateron met prednison, dan is een keuze voor docetaxel verdedigbaar gezien het kostenaspect. Bij laag volume gemetastaseerde ziekte (gediagnosticeerd middels botscentigrafie) dient behandeling van de primaire tumor ook te worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

De volgende tekst heeft betrekking op gecombineerde therapie bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De plaats van gecombineerde hormonale- en chemotherapie, met name de toevoeging van docetaxel, dan wel abirateron aan androgeendeprivatie therapie (ADT) wordt besproken in deze module. De volgende vergelijkingen worden uitgewerkt: (I) de toegevoegde waarde van docetaxel aan ADT, (II) de toegevoegde waarde van abirateron aan ADT en (III) de waarde van docetaxel versus abirateron in de combinatiebehandeling met ADT bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

Conclusies

1. ADT plus docetaxel versus ADT

Hoog GRADE	<p>Er is bewijs van hoge kwaliteit dat ADT plus docetaxel bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom bij hoog-volume patiënten leidt tot een langere algehele overleving dan een ADT-behandeling alleen, gemeten in een continue uitkomstmaat.</p> <p><i>Bronnen (Gravis, 2016; James, 2016; Sweeney, 2015)</i></p>
-----------------------	--

GRADE Laag	<p>Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in de kwaliteit van leven bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom tussen een ADT + docetaxel of ADT behandeling.</p> <p><i>Bronnen (Gravis, 2013)</i></p>
-----------------------	--

2. ADT plus abirateron versus ADT

Hoog GRADE	<p>Er is bewijs van hoge kwaliteit dat ADT plus abirateron met prednison bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom leidt tot een langere algehele overleving dan een ADT-behandeling alleen, gemeten in een continue uitkomstmaat.</p> <p><i>Bronnen (Fizazi, 2017; James, 2017)</i></p>
-----------------------	--

3. ADT plus abiraterone versus ADT plus docetaxel

Redelijk GRADE	<p>Het effect van Abirateron-ADT op overleving lijkt niet te verschillen van dat van Docetaxel-ADT in de behandeling van patiënten met hoog-volume nieuw gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatcarcinoom.</p> <p><i>Bronnen (Wallis, 2017)</i></p>
---------------------------	---

Geen GRADE	<p>Er werden geen studies gevonden die bestudeerden of er verschil is in Abirateron-prednison-ADT versus Docetaxel-ADT wat betreft de volgende uitkomstmaten: progressievrije overleving, radiologische progressievrije overleving, toxiciteit, tijd tot de volgende behandeling en kosten.</p> <p><i>Bronnen (Wallis, 2017)</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

1. ADT plus docetaxel versus ADT

In totaal zijn drie studies geïnccludeerd die de combinatie van ADT plus docetaxel onderzochten in vergelijking met alleen ADT in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom (GETUG AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE). Gravis et al (2016) randomiseerden, in de GETUG AFU 15-studie, 385 patiënten in de ADT plus docetaxel-groep (n=193) en de ADT-groep (n=192). De CHAARTED-studie van Sweeney et al (2015) includeerde 790 patiënten en vergeleek ADT plus docetaxel (n=397) versus ADT (n=393). De STAMPEDE-studie vergeleek de standaardbehandeling (=ADT) plus docetaxel (n=592) versus de standaardbehandeling (n=1184) (James, 2016). Alle studies rapporteerde algehele overleving als nieuw eindpunt.

2. ADT plus abirateron met prednisone versus ADT

Twee studies zijn geïnccludeerd die de combinatie van ADT plus abirateron onderzochten in vergelijking met alleen ADT in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom (LATITUDE, STAMPEDE). De LATITUDE-studie includeerde 1199 patiënten en vergeleek ADT plus abirateron (n=597) versus ADT (n=602) (Fizazi, 2017). James et al (2017) randomiseerden, in de STAMPEDE-studie, 1917 patiënten in de ADT plus abirateron-groep (n=960) en de ADT-groep (n=957). Beide studies rapporteerden algehele overleving als primair eindpunt.

3. ADT plus abirateron en prednison versus ADT plus docetaxel

In de literatuur worden géén directe (head-to-head) vergelijkingen gevonden waarin de effecten van

abirateron versus docetaxel worden onderzocht in de gecombineerde behandeling van nieuw gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatacarcinoom. De systematische literatuurzoekactie levert één recente SR waarin een netwerk meta-analyse wordt beschreven om op een indirecte manier de vergelijking tussen abirateron-ADT en docetaxel-ADT te analyseren (Wallis, 2017). Wallis et al (2017) includeerden 5 RCT's waarin de toegevoegde waarde van abirateron (Fizazi, 2017 (LATITUDE) en James, 2017 (STAMPEDE)) en docetaxel (Gravis, 2016 (GETUG-AFU 15); James, 2016 (STAMPEDE) en Sweeney, 2015 (CHAARTED)) aan androgeen deprivatie therapie (ADT) wordt onderzocht in de behandeling van patiënten met hoog-volume gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatacarcinoom. De SR is van goede kwaliteit (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad *Verantwoording*).

De SR van Wallis et al (2017) selecteerde algehele overleving als primaire uitkomstmaat. Deze primaire uitkomstmaat werd consistent gerapporteerd door de studies en kon worden gepoold in een meta-analyse. De secundaire uitkomstmaten radiografische progressievrije overleving, biochemische progressievrije overleving, klinische progressievrije overleving, castratie-resistent prostaatacarcinoom-vrije overleving en skelet-gerelateerde-vrije overleving werden niet consistent gerapporteerd in de studies en ook niet meegenomen in de meta-analyse.

De geïnccludeerde RCT's zijn van goede kwaliteit en hebben een overwegend lage 'risk of bias'. De belangrijkste studie-karakteristieken van de geïnccludeerde RCT's zijn opgenomen in de evidence tabel (zie tabblad *Verantwoording*). In de docetaxel RCT's kregen patiënten in de experimentele groep docetaxel (75 mg/m²), zonder toevoeging van prednison of prednisolon, voor een aantal van maximaal zes (Sweeney, 2015 en James, 2016) of negen cycli (Gravis, 2016). De meeste patiënten startten met docetaxel-ADT therapie binnen één maand na randomisatie. In de RCT's die abirateron onderzochten kregen patiënten in de experimentele groep abirateronacecaat (1000 mg/d) met prednison in een dosering van 5 mg/dag (Fizazi, 2017) of prednisolon 5 mg/dag (James, 2017). De abirateron-ADT behandeling duurde 2 jaar of tot het moment van radiologische-, klinische-, of PSA-progressie.

In totaal werden 6067 patiënten geïnccludeerd; 1181 patiënten werden behandeld met docetaxel-ADT (19.5%), 1557 patiënten met abirateron-ADT (25.7%) en 3329 patiënten kregen alleen ADT (54.9%). Patiënten werden geïnccludeerd tussen 2004 en 2014. De mediaan van de leeftijd varieerde tussen 63 en 68 jaar. Drie studies includeerden alleen patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom (Gravis, 2016; Sweeney, 2015 en Fizazi, 2017); dit was respectievelijk 61% en 52% voor de studies van James (2016) en James (2017). In de GETUG-AFU 15 studie (Gravis, 2016) had 47% van de patiënten in de docetaxel-ADT groep een 'hoog-volume' gemetastaseerde ziekte in vergelijking met 48% van de patiënten die behandeld werd met alleen ADT. Patiënten in de CHAARTED-studie hadden vaker een 'hoog volume' gemetastaseerde ziekte (docetaxel-ADT: 66%; ADT: 64%) (Sweeney, 2015). De meeste patiënten in de LATITUDE-studie hadden een 'hoog volume' gemetastaseerde ziekte, [>]95% van de patiënten had een Gleason-score van [>]8 en [>]3 botlaesies.

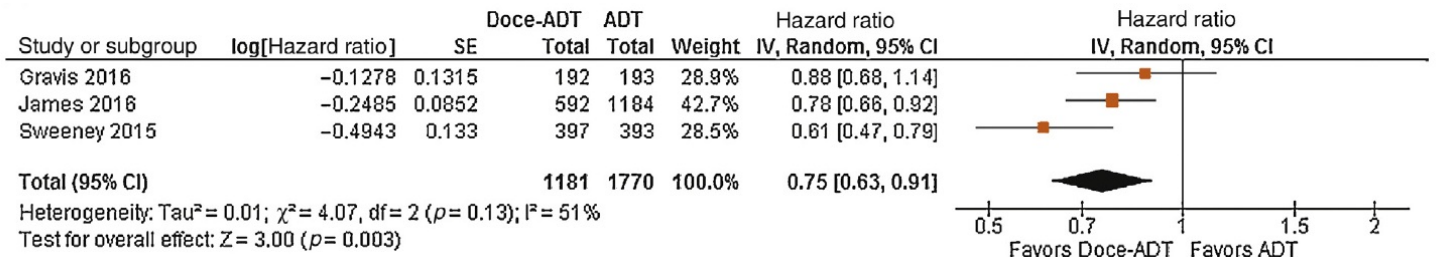
Resultaten

1. ADT plus docetaxel versus ADT

Algehele overleving

De studie van Gravis et al (2016) [GETUG AFU 15] heeft een mediane follow-up tijd van 83,9 maanden. De mediane algehele overleving in de ADT plus docetaxel-groep was 62,1 maanden (95%BI= [49,5 tot 73,7]) en

in de ADT-groep 48,6 maanden (95%BI= [40,9 tot 60,6]) (hazard ratio (HR)= 0,88; 95%BI= [0,68 tot 1,14]; $p=0,3$), geen statistisch significant verschil tussen beide groepen. De STAMPEDE-studie (James, 2016) heeft een mediane algehele overleving van 81 maanden (IQR: 41- niet bereikt) in de standaardbehandeling plus docetaxel-groep en 71 maanden (IQR: 32-niet bereikt) in de standaardbehandeling groep (HR= 0,78; 95%BI= [0,66 tot 0,93]; $p=0,006$), statistisch significant ten gunste van de standaardbehandeling plus docetaxel-groep. De studie van Sweeney et al (2015) [CHAARTED] heeft een mediane algehele overleving van 57,6 maanden in de ADT plus docetaxel-groep en 44,0 maanden in de ADT-groep (HR= 0,61; 95%BI= [0,47 tot 0,80]; $p < 0,001$), ten gunste van de ADT plus docetaxel-groep. Dit geeft een gepoolde HR van 0,75 (95%BI= [0,63 tot 0,91]; $p=0,003$), ten gunste van de ADT plus docetaxel-groep (Figuur 1).



Figuur 1. Forest plot met meta-analyse van de combinatietherapie ADT plus docetaxel versus alleen ADT (Wallis, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is 'hoog'.

Kwaliteit van leven

Twee studies hebben de kwaliteit van leven, gemeten met EORTC QLQ-C30 vragenlijst, gerapporteerd (Gravis, 2013; Rajan, 2015). Hierbij is geen statistisch significant verschil gevonden tussen de interventie en de controle groep. (absoluut verschil: 1.03 punten hoger, 95%BI: 2.63 punten lager tot 4.69 punten hoger).

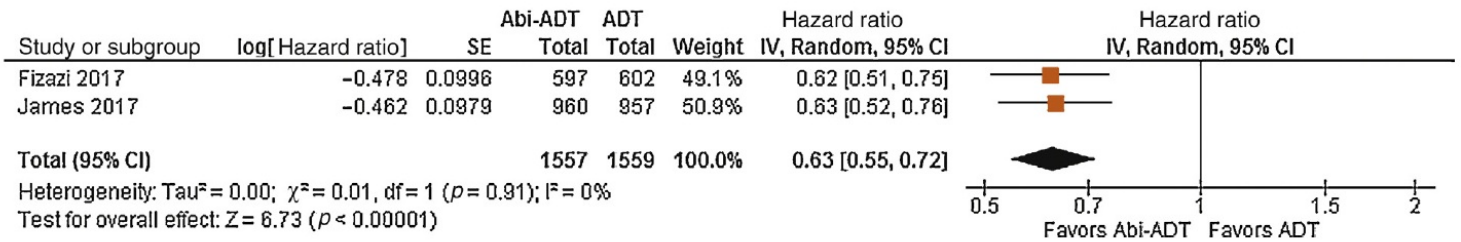
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveau's verlaagd gezien het risico op bias (bias ten gevolge van van allocation concealment), en subjectieve rapportage van de uitkomstmaat (measurement bias). De bewijskracht is 'Laag'.

2. ADT plus abirateron met prednison versus ADT

Algehele overleving

De LATITUDE-studie (Fizazi, 2017) liet na een geplande mediane follow-up tijd van 30,4 maanden zien dat de mediane algehele overleving significant langer was in de ADT plus abirateron-groep dan in de ADT-groep (HR= 0,62; 95%BI= [0,51 tot 0,75]; $p < 0,001$). De STAMPEDE-studie (James, 2017) liet na een mediane follow-up tijd van 40 maanden zien dat de algehele overleving significant langer was in de ADT plus abirateron-groep dan in de ADT-groep (HR= 0,63; 95%BI= [0,52 tot 0,76]; $p < 0,001$) (Figuur 2).



Figuur 2. Forest plot met meta-analyse van de combinatietherapie ADT plus abirateron versus alleen ADT (Wallis, 2017).

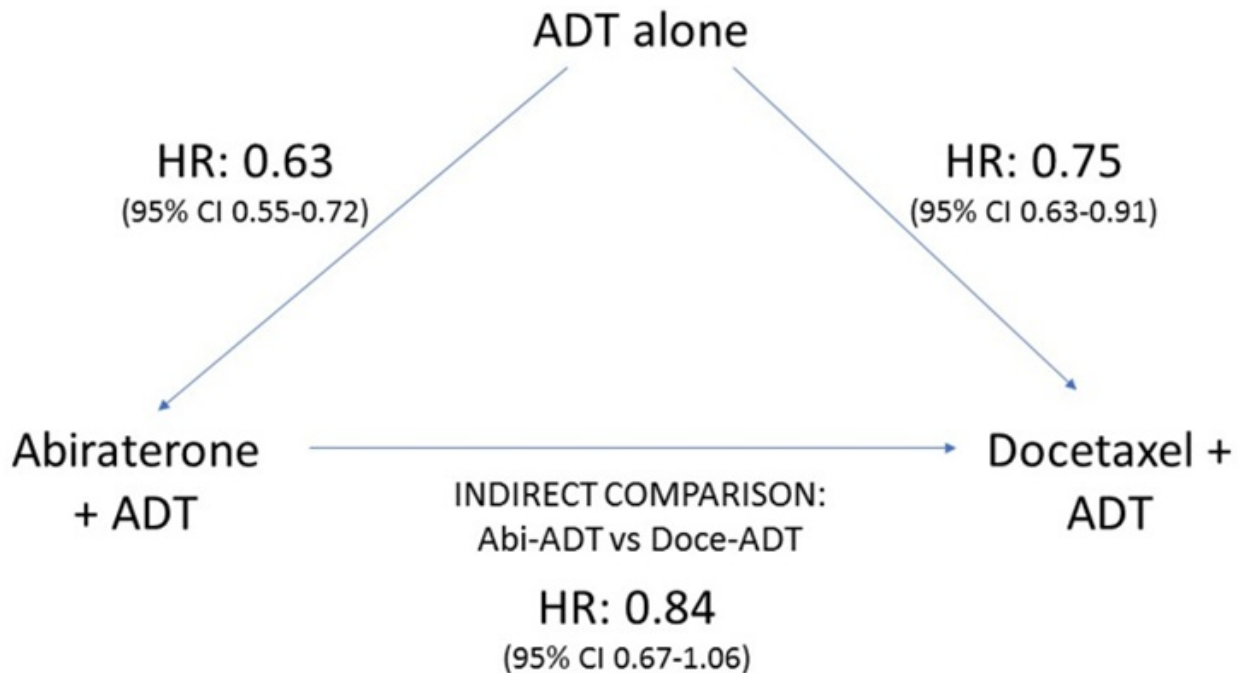
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is 'hoog'.

3. ADT plus abirateron met prednison versus ADT plus docetaxel

Algehele overleving

In totaal overleden 1921 patiënten; 714 hiervan waren gerandomiseerd in één van de experimentele groepen (391 patiënten die werden behandeld met docetaxel-ADT en 353 patiënten die werden behandeld met abirateron-ADT) en 1177 in de ADT-groep. Het gepoolde effect werd berekend met een random effect model. De exploratief opgezette en uitgevoerde indirecte vergelijking tussen abirateron-ADT en docetaxel-ADT liet geen significant verschil zien in overleving tussen de twee therapieën (HR=0,84; 95% CI:0,67 tot 1,06) (zie figuur 3) (Wallis, 2017).



Figuur 3. Schematische weergave van de indirecte vergelijking tussen Docetaxel-ADT versus Abirateron-ADT in de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatacarcinoom (Wallis, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 1 niveau verlaagd gezien extrapolatiebaarheid van de resultaten (bias ten gevolge van indirectheid, verschil in toedieningsschema docetaxel, verschil in follow-up duur). De bewijskracht is 'redelijk'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met hormoon-sensitief (of hoog-volume) prostaatcarcinoom, van de toevoeging van docetaxel aan ADT, in vergelijking tot ADT alleen?
2. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met hormoon-sensitief (of hoog-volume) prostaatcarcinoom, van de toevoeging van abirateron en prednison aan ADT, in vergelijking tot ADT alleen?
3. Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten, bij behandeling van patiënten met hormoon-sensitief (of hoog-volume) prostaatcarcinoom, van de toevoeging van abirateron met prednison aan ADT, in vergelijking tot toevoeging van docetaxel aan ADT?

PICO zoekvraag 1

P: Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatcarcinoom;

I: Docetaxel + Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

C: Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

O: Totale overleving, failure free survival, radiologische progressie, klinische progressie, PSA progressie, overlijden als gevolg van prostaatcarcinoom, toxiciteit, behandeling, kosten.

PICO zoekvraag 2

P: Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatcarcinoom;

I: Abirateron + prednison + Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

C: Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

O: Totale overleving, failure free survival, radiologische progressie, klinische progressie, PSA progressie, overlijden als gevolg van prostaatcarcinoom, toxiciteit, behandeling, kosten.

PICO zoekvraag 3

P: Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd hormoon-sensitief prostaatcarcinoom;

I: Abirateron + prednison + Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

C: Docetaxel + Androgeendeprivatie Therapie (ADT);

O: totale overleving, failure free survival, radiologische progressie, klinische progressie, PSA progressie, overlijden als gevolg van prostaatcarcinoom, toxiciteit, behandeling, kosten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; progressievrije overleving, radiologische progressievrije overleving, toxiciteit, tijd tot de volgende behandeling en kosten voor de besluitvorming zijn daarnaast ook belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 21 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2014 naar systematische reviews (SR's) en RCT's die de toegevoegde waarde van abirateron plus prednison vergelijken met de toegevoegde waarde van docetaxel aan ADT in de behandeling van personen met nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd of hoog-volue prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuur zoekactie leverde 306 treffers op. Wanneer meerdere publicaties eenzelfde studie beschrijven wordt de meest recente publicatie geselecteerd voor inclusie. Studies werden verder geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met hormoon-sensitief prostaatcarcinoom, behandeld met abirateron of docetaxel in aanvulling op androgeen deprivatie therapie, vergelijkend onderzoek, evaluatie van een door de werkgroep als relevant benoemde uitkomstmaat.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 65 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 64 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en één studie definitief geselecteerd. De literatuuranalyse is gebaseerd op één recente systematische review (SR) (Wallis, 2017). De SR beschrijft een netwerk meta-analyse. In deze SR wordt zowel de toegevoegde waarde van docetaxel (Gravis, 2016; James, 2016 en Sweeney, 2015) als abirateron (Fizazi, 2017 en James, 2017) in aanvulling op androgene deprivatietherapie bepaald (ADT), alsmede een indirecte vergelijking opgesteld waarin de effectiviteit van Abirateron-ADT versus Docetaxel-ADT wordt bepaald bij volwassenen met hoog-volume of nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatcarcinoom (Wallis, 2017). De SR is van goede kwaliteit en dekt de literatuur tot september 2017 (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad *Verantwoording*). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2018

Laatst geautoriseerd : 01-02-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, Delaere KPJ, Moorselaar RJAV, Verhagen PCMS, van Andel G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy

- Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2018 Sep 25 epub ahead of print
- 2 - Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7. Epub 2018 Jan 8. PubMed PMID: 29326030.
- 3 - Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. Epub 2017 Jun 4. PubMed PMID: 28578607.
- 4 - Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005. Epub 2015 Nov 21. PubMed PMID: 26610858.
- 5 - Gravis G1, Boher JM2, Chen YH3, Liu G4, Fizazi K5, Carducci MA6, Oudard S7, Joly F8, Jarrard DM4, Soulie M9, Eisenberger MJ6, Habibian M10, Dreicer R11, Garcia JA12, Hussain MHM13, Kohli M14, Vogelzang NJ15, Picus J16, DiPaola R17, Sweeney C18 Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847-855
- 6 - James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillissen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zargar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3. PubMed PMID: 28578639; PubMed Central PMCID: PMC5533216.
- 7 - James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21. PubMed PMID: 26719232; PubMed Central PMCID: PMC4800035.
- 8 - Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillissen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators (Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Oct 18 Epub ahead of print
- 9 - Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26244877; PubMed Central PMCID: PMC4562797.
- 10 - Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017;pii:S0302-2838(17)30849-7. doi: 10.1016/j.eururo.2017.10.002. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 29037513.

Gecombineerde therapie bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatacarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de rol van ADT in combinatie met een androgeenreceptor-signaleringsremmer (ARSI) of chemotherapie of bestraling in vergelijking met alleen ADT bij de behandeling van patiënten met nieuw gediagnosticeerde hormoongevoelige gemetastaseerde prostaatkanker?

Clinical question (ENG)

What is the role of ADT combined with an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI) or chemotherapy or radiation compared to ADT alone in the treatment of patients with newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

Aanbeveling

Algemeen

Bespreek in het multidisciplinair overleg de voor- en nadelen van

- docetaxel of

- de verschillende ARSI of

- radiotherapie in combinatie met ADT

voor de specifieke patiënt met een hormoon gevoelig nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Kies, rekening houdend met comorbiditeit, volume van de ziekte en bovenstaande overwegingen, voor één van deze drie opties samen met ADT, of ADT alleen.

Hoog volume

Overweeg behandeling met of docetaxel of ARSI als aanvulling op ADT bij patiënten met een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom volgens de volgende doseringen:

- docetaxel: 6 kuren 75 mg/m² iedere 3 weken

- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie of maximaal 2 jaar

- apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie

- enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie.

Voeg geen radiotherapie aan ADT toe bij een hoog volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Laag volume

Voeg geen docetaxel aan ADT toe bij een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom.

Overweeg behandeling met ARSI of lokale radiotherapie als aanvulling op ADT bij patiënten met een laag volume hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom volgens de volgende doseringen:

- abirateron: 1000 mg/dag in combinatie met prednison 5 mg/dg tot aan progressie of maximaal 2 jaar
- apalutamide 240 mg/dag tot aan progressie
- enzalutamide 160 mg/dag tot aan progressie
- radiotherapie op de prostaat met een lokaal radicale dosis. Equivalent aan de STAMPEDE-trial: 55Gy (20 fracties in 4 weken) of 36Gy (in 6 wekelijkse fracties).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Alles in acht nemend is de werkgroep van mening dat patiënten met hormoongevoelig met nieuw gediagnosticeerd, niet voorbehandeld gemetastaseerd prostaatacarcinoom, indien er sprake is van hoog volume ziekte mogelijk zowel ADT als chemotherapiebehandeling of ARSi behandeling dienen te krijgen. Voor de ARSi's geldt dat er sprake lijkt van een groepseffect. Er dient op individuele basis een afweging gemaakt te worden van de voor- en nadelen tussen docetaxel, abirateron, enzalutamide of apalutamide. Het is wenselijk om deze afweging te bespreken in een multidisciplinair overleg en de beslissing te nemen in samenspraak met de patiënt. Daarnaast dient gekeken te worden naar co-morbiditeiten en co-medicatie gezien de invloed hiervan op de kans op bepaalde bijwerkingen en verschil in interacties. Abirateron is uit patent en dit grote verschil in kosten is goed om mee te wegen vanuit macro-economisch oogpunt. Bij laag volume gemetastaseerde ziekte dient radiotherapie van de primaire tumor en/of behandeling met een ARSi ook te worden overwogen en heeft docetaxel geen meerwaarde. Ook dit advies op basis van patiënt kenmerken en met kostenaspect in het achterhoofd, multidisciplinair nemen. Voor triple therapie met combinatie ADT, upfront docetaxel gevolgd door ARSi zijn de data nog te vers om nu al mee te kunnen nemen in onze aanbevelingen.

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom kunnen behandeld worden met androgeen deprivatie therapie in combinatie met of

- 6 kuren docetaxel 75 mg/m² per 3 weken of
- Abirateron 1000 mg plus prednison 5 mg/dag tot aan progressie of
- Apalutamide 240 mg tot aan progressie of
- Enzalutamide 160 mg tot aan progressie

Alle schema's leiden tot een significante verbetering in de algehele overleving en progressievrije overleving. De volgende punten moeten echter wel in de overwegingen worden meegenomen in het besluit voor een van beide behandelingschema's:

1. Er zijn nog maar beperkte lange termijn follow-up gegevens van abirateron + prednison of enzalutamide of apalutamide in deze situatie; met name cardiovasculair risico zou relevant kunnen zijn.
2. Apalutamide heeft minder interacties met andere medicamenten dan de andere ARSi's.
3. Er is geen selectiemethode om de groep prostaatkankerpatiënten te selecteren die het meest baat hebben bij de "upfront" behandeling ARSi + of - prednison plus ADT of docetaxel plus ADT;
4. Upfront behandeling met abirateron + prednisolon duurt maximaal 2 jaar (of tot progressie); upfront docetaxel + prednison duurt 18 weken en upfront enzalutamide en apalutamide tot aan progressie.

Relevante subgroepen: hoog versus laag volume ziekte

In de meta-analyse van Wang zijn voor de subgroep analyse van de hoog-volume ziekte 8 van de 10 studies meegenomen. De STAMPEDE-ABI arm en de ARCHES studie zijn niet mee genomen wegens ontbreken van follow up data. In de hoog volume groep laten alle middelen een overlevingsvoordeel zien. Radiotherapie toont dit niet in deze setting. Patiënten met een laag-volume gemetastaseerde ziekte hebben een langere overleving met androgeen deprivatie alleen, maar hebben ook een voordeel van toevoeging van een ARSI. De toxiciteit van docetaxel lijkt de voordelen negatief te beïnvloeden en wordt dus niet geadviseerd. Recent werden twee studies gepubliceerd naar het effect van de behandeling van de primaire tumor bij nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerde ziekte. In de HORRAD studie werd er geen voordeel gezien van androgeen deprivatie therapie in combinatie met bestraling van de primaire tumor ten opzichte van androgeen deprivatie therapie alleen. Bijna 70% van de studiepopulatie bestond uit mannen met meer dan 5 ossale metastasen (Boevé, 2018). In een studie in het kader van de STAMPEDE werd in een vooraf gedefinieerde subgroep analyse in de laag-volume voor het eerst een significant voordeel aangetoond voor de gecombineerde behandeling voor de patiënten met een laag-volume ziekte (HR 0.68. 95%BI 0.52-0.90; $p=0.007$; 3-jaars overleving 73% versus 81% in het voordeel van de gecombineerde behandeling) (Parker, 2018). Dit resultaat maakt dat deze behandeling laagdrempelig overwogen moet worden bij patiënten met laagvolume gemetastaseerde ziekte conform de CHAARTED-criteria. Wel is het goed mogelijk dat de overlevingswinst gering is. Er wordt momenteel een meta-analyse uitgevoerd voor patiënten met hoog-volume ziekte, maar de resultaten hiervan zijn nog niet bekend. Ook data over lokale controle van bestraling (of door lokale bestraling geïnduceerde morbiditeit) zijn niet bekend. De STAMPEDE onderzoekt niet of alleen de prostaat bestraald moet worden of dat er ook een bestraling van de oligometastasen geïndiceerd is of dat ook een radicale prostatectomie in combinatie met een uitgebreide klierdissectie verricht zou kunnen worden. Deze punten blijven onderwerp van verder onderzoek. Ook van de combinatie met 1 van de ARSI's met radicale prostatectomie hebben we nog geen data, de TROMBONE, g-RAMPP EN SIMCAP studies gaan die hopelijk leveren.

Voor metastasering na eerdere voorbehandeling hebben we onvoldoende aantallen in de subgroepen van de studies om hier conclusies aan te kunnen verbinden.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van upfront docetaxel zijn aanmerkelijk lager dan van upfront ARSI, hetgeen van invloed is op het verantwoord gebruik van medicatie. De kosten van abirateron, enzalutamide en apalutamide bedragen ruim €3000 per 28 dagen (bron: farmacotherapeutisch kompas, 10/09/2021). De mediane behandelduur in de hier besproken studies varieert van 2 jaar en langer. Abirateron is uit het patent, maar het FTK is nog niet aangepast, reëel is een prijsreductie van rond de 90%. De kosten van docetaxel 75 mg/m² gedurende 6 kuren worden geschat op een bedrag van rond de 3000,- euro voor de totale behandeling, inclusief toedieningssystemen en arbeid verpleegkundigen. Voor alle middelen geldt dat de kosten per ziekenhuis zullen wisselen.

Wat betreft het kostenaspect moet meegewogen worden dat patiënten die progressief zijn op docetaxel+ADT in tweede lijn waarschijnlijk abirateron of enzalutamide zullen gaan gebruiken, waarbij de behandelduur gemiddeld wel korter is. Andersom geldt dat ARSi gebruik de noodzaak tot start van docetaxel uitstelde.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Vergelijkende studies naar verschil in kwaliteit van leven tussen de verschillende behandelingen zijn niet gedaan. Voor alle middelen geldt dat zij door het uitstellen van tumorprogressie gerelateerde klachten op termijn, een behoud, danwel lichte verbetering van kwaliteit van leven geven, ondanks de bijwerkingen die gerapporteerd worden. De verschillende middelen hebben elk hun individuele bijwerkingen patroon en die zullen met de patient, zijn comorbiditeiten en comediatie in rekenschap nemend, besproken moeten worden. Chi et al, 2018,. Morgans et al (2018) (Chen 2020). (Stenzl 2020). Te denken valt bijvoorbeeld aan de noodzaak van prednison bij docetaxel (tevens kans op neuropathie) en abirateron. Interacties met medicatie bij enzalutamide en frequenter rash bij apalutamide en de tijdsduur van behandeling met daarmee de potentiële blootstelling aan de mogelijke bijwerkingen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Met een vergrijzende populatie in Nederland en prostaatkanker bij uitstek een ziekte voor mannen op leeftijd zal het aantal patiënten die zich nieuw meldt met een hormoon gevoelig gemetastaseerd prostaatkanker waarschijnlijk in de komende jaren toenemen. Er zijn geen direct vergelijkende studies, maar de verschillende HR van de ARSi's zijn wel allemaal in lijn waardoor een groepseffect erg aannemelijk is. Voor hoogvolume geldt dat de kosten voor de maatschappij van de ARSi's, tot 3000 euro per maand gedurende gemiddeld minimaal 2 jaar, niet in verhouding staan met de kosten van docetaxel, met rond de 3000 euro in totaal. Weliswaar zal bij progressie waarschijnlijk een ARSI gestart worden, maar dan ligt de behandelduur aanzienlijk korter. Wat voor de maatschappij een aanzienlijke besparing kan opleveren. Daarnaast zijn er nog geen studies afgerond die radiotherapie gecombineerd hebben met ARSi's in de laag risicogroep, waarbij wederom de kosten flink verschillen. Alle middelen zijn goed toegankelijk, dus het advies lijkt ons goed te implementeren.

Rationale van de aanbeveling : weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van het wetenschappelijke bewijs en de bewijskracht daarvan en met het sociale en maatschappelijke domein in ons achterhoofd is het advies van de werkgroep om iedere patiënt individueel te beoordelen met een voorkeur naar docetaxel in de hoogvolume groep waarbij als voor ARSI gekozen wordt op basis van de nu geldende lijstprijzen de voorkeur op macro-economisch vlak naar abirateron gaat.

Onderbouwing

Achtergrond

Hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkanker wordt gekenmerkt door uitgezaaide ziekte die kan worden geremd door hormoondeprivatietherapie (ADT) hetzij medicamenteus, hetzij middels subcapsulaire orchidectomie, waardoor de serumtestosteronspiegels verlaagd worden tot castratieniveau. Staat strikt genomen buiten beschouwing van deze module, maar ihkv kostenbesparing en minder bijwerkingen lijkt er een grotere plaats voor de orchidectomie, met wel als nadeel een narcose / operatie. Het definitieve karakter is juist een pre. Sinds 2015 worden geselecteerde patiënten bovendien behandeld met chemotherapie of een androgeenreceptor-signaleringsremmer (ARSI). Onlangs zijn combinaties van androgeendeprivatietherapie (ADT) en verschillende ARSI's, chemotherapie of bestralingstherapie toegevoegd als behandelingsstrategie. Deze module gaat over de volgende behandelstrategieën:

- nieuwe middelen in deze setting in combinatie met ADT, namelijk: abirateron, enzalutamide en apalutamide;

- nieuwe behandeling in combinatie met ADT, namelijk uitwendige radiotherapie;
- reeds bekende chemotherapiebehandeling in combinatie met ADT, namelijk docetaxel.

In deze module wordt onderscheid gemaakt tussen hoog volume en laag volume ziekte. Hoog volume ziekte wordt gedefinieerd als (≥ 4 botmetastasen inclusie ≥ 1 buiten wervelkolom of bekken of viscerale metastasen). Laag volume ziekte betreft gemetastaseerde ziekte dat niet aan de criteria van hoog volume voldoet.

Conclusies

What are the effects of ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation compared to ADT alone in patients with newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

1. ADT plus Docetaxel vs. ADT only

High volume	Compared to ADT alone, the addition of Docetaxel (+ or - prednis(ol)one to ADT likely prolongs overall survival in patients with high-volume disease (moderate-certainty evidence).
Low volume	Compared to ADT alone, the addition of Docetaxel to ADT probably results in little or no increase in overall survival in patients with low-volume disease (moderate-certainty evidence).
	There may be an increase in toxicity with the addition of Docetaxel to ADT, but long term quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence). Prednis(ol)on could be withheld without increase in toxicity or worsened outcome <i>Source (Sathianathen 2018)</i>

2. ADT plus Abirateron versus ADT only

	Compared to ADT alone, the addition of Abiraterone to ADT prolongs overall survival (high-certainty evidence) and probably disease-specific survival (moderate-certainty evidence). It also likely slows disease progression (moderate-certainty evidence). There may be an increase in toxicity with the addition of Abiraterone to ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence). <i>Source (Sathianathen 2020)</i>
High risk	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>
Low risk	-

3. ADT plus Apalutamide vs. ADT only

	<p>Compared to ADT alone, the addition of Apalutamide to ADT likely prolongs overall survival and likely slows disease progression (moderate-certainty evidence). There may be an increase in toxicity with Apalutamide in combination with ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).</p> <p><i>Source (Chi 2021)</i></p>
High volume	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>
Low volume	

4. ADT plus Enzalutamide vs ADT only

	<p>Compared to ADT alone, the addition of Enzalutamide to ADT likely prolongs overall survival (moderate-certainty evidence).</p> <p>There may be an increase in toxicity with Enzalutamide in combination with ADT, but quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).</p> <p><i>Source (Davis 2019)</i></p>
High risk	<i>No conclusions were drawn for subgroups.</i>
Low risk	

5. ADT plus radiotherapy of the prostate vs. ADT only

High volume	Compared to ADT alone, the addition of radiotherapy to ADT probably results in little or no increase in the overall survival of patients with high-volume disease (moderate-certainty evidence).
Low volume	Compared to ADT alone, the addition of radiotherapy to ADT likely prolongs overall survival in patients with low-volume disease (moderate-certainty evidence).
	<p>There may be little or no increase in toxicity with radiotherapy in combination with ADT, and quality of life may not or hardly be affected (low-certainty evidence).</p> <p><i>Source (Burdett 2019)</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of 10 RCTs were included in the literature analysis. The main characteristics of these RCTs are presented in Table 1. Further details are included in the evidence table (see tab 'Verantwoording').

Table 1. Overview of the included trials.

Reference (author, year)	Trial	Intervention	Control	Sample size (intervention /control)	Median follow-up (m) ¹
Clarke, 2019	STAMPEDE C-arm	ADT + Docetaxel	ADT	592/1184	43
Gravis, 2016	GETUG-AFU-15	ADT + Docetaxel	ADT	192/193	50
Sweeney, 2015	CHAARTED	ADT + Docetaxel	ADT	397/393	53
James, 2020	STAMPEDE G-arm	ADT + Abiraterone + Prednisolone	ADT	960/857	73.2
Fizazi, 2019	LATITUDE	ADT + Abiraterone + Prednisolone	ADT	597/602	30.4
Chi, 2019 Chi, 2021	TITAN	ADT plus Apalutamide	ADT	525/527	30
Armstrong, 2019 Stenzl, 2020	ARCHES	ADT + Enzalutamide	ADT	574/576	NA
Davis, 2019	ENZAMET	ADT + Enzalutamide	ADT + a standard nonsteroidal antiandrogen drug (bicalutamide, nilutamide, or flutamide)	563/562	34
Boevé, 2019 Boevé, 2021	HORRAD	ADT + external beam radiotherapie	ADT	216/216	47 ²
Parker, 2018	STAMPEDE H-arm	ADT + external beam radiotherapie	ADT	1032/1029	41.9 ²

¹ Data from Cornford 2021

² Data from Burdett 2019

High volume versus low volume hormone sensitive metastatic prostate cancer

For the subgroup analysis by volume (high versus low), Wang 2020 used a total of 8 out of 10 trials. The ARCHES (Armstrong 2019 reported data cutoff on October 14, 2018 after a median follow-up time of 14.4 months). and STAMPEDE-G arm could not be included because relevant outcome data was missing. As in the CHAARTED study, Wang 2020 defined high-volume disease as the presence of visceral metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 lesion beyond the vertebral bodies and pelvis on CT and Bonescan.

The LATITUDE study used no strict volume criteria, but risk criteria: at least two of the three high-risk prognostic factors (Gleason score of ≥ 8 , presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis except lymph node metastasis on CT). The LATITUDE study contributed only to the subgroup high risk.

Results

1. ADT plus Docetaxel versus ADT alone

In the three large Docetaxel RCTs, patients in the experimental group received Docetaxel (75 mg/m² every three weeks, within 3 months of ADT initiation), with or without the addition of prednisone or prednisolone, for a number of up to six (Sweeney, 2015 and James, 2016) or nine cycles (Gravis, 2016). Most patients started Docetaxel-ADT therapy within one month of randomization.

The data in Table 2 is from Wang 2020 and Sathianathen 2018 unless otherwise noted.

Table 2. Results ADT plus docetaxel versus ADT alone, three trials (STAMPEDE C-arm, Clarke 2019; GETUG-AFU-15, Gravis 2016 and CHAARTED, Sweeney 2015).

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.78 (0.69 tot 0.88)	-
High volume disease	HR 0.67 (0.65 to 0.82)	Moderate ¹
Low volume disease	HR 1.03 (0.77 to 1.38)	Moderate ¹
Progression-Free Survival	HR 0.63 (0.56 tot 0.71)	Moderate ¹
PSA progression	HR 0.67 (0.54 tot 0.84)	
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	RR 0.79 (0.70 tot 0.89)	Moderate ²
Complications/Side Effects	RR 2.98 (2.19 tot 4.04)	Low ³
Quality of life	Mean difference: +2.85 points (0.13 tot 5.57) favouring ADT plus Docetaxel	Low ⁴
Time until the next treatment	NA	
Costs	NA	

CI = confidence interval

NA = not available

¹ The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance bias) (Sathianathen 2018) and the confidence interval also encompasses the boundary for clinical decision-making, but we decided not to further downgrade for this.

² The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance and detection bias) (Sathianathen 2018).

³ The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations, imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000) and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) (Sathianathen 2018).

⁴ The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to severe study limitations (possible performance bias, detection bias and attrition bias).

The subgroup analysis was considered relatively convincing and showed an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect. The survival advantage of ADT plus Docetaxel versus ADT alone is probably clinically relevant for the high-volume subgroup, but not for the low-volume subgroup.

The absolute effects relative to ADT only treatment for men with hormone sensitive metastatic prostate cancer, not taking the volume of the disease into account, are:

- Treatment with ADT plus Docetaxel is likely to result in 94 fewer deaths per 1000 men (95% CI 51 to 137 fewer deaths) after 5 years (Sathianathen 2018).
- The HR of 0.78 translates into an absolute and clinically relevant improvement in 4-year survival of 9% (95% CI: 5 to 14 months) (Cornford, 2021).
- ADT plus Docetaxel likely leads to 159 fewer patients with disease progression per 1000 men (95% CI 202 to 116 fewer) after 5 years (Sathianathen 2018).
- In the three studies, toxicity was predominantly haematological, with approximately 12-15% grade 3-4 neutropenia and 6-12% grade 3-4 febrile neutropenia. Addition of Docetaxel may increase the incidence of grade III to V adverse events compared to ADT alone. The estimated absolute effect is 405 more adverse events of grade III to V per 1000 men (95% CI 243 to 621 more events) after a median follow-up of 50 months (Sathianathen 2018).
- ADT plus Docetaxel probably results in little or no difference in quality of life at 12 months compared to ADT alone (Sathianathen 2018).

2. ADT plus Abiraterone plus Prednisolone vs. ADT alone

In the RCTs examining Abiraterone, patients in the experimental group received abiraterone acetate (1000 mg/day) with prednisone at a dose of 5 mg/day (Fizazi, 2017) or prednisolone 5 mg/day (James, 2017). Abiraterone-ADT treatment until radiologic, clinical, or PSA progression. The data in Table 3 are from Sathianathen 2020.

The subgroup analysis of the 'low volume disease' is based on the STAMPEDE G-arm trial, as the LATITUDE trial only included high risk patients.

Table 3. Results ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone, two trials (STAMPEDE G-arm, James 2020 and LATITUDE, Fizazi 2019)

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.64 (0.56 tot 0.73)	High ¹
High volume disease	HR 0.61 (0.53 to 0.71)	
Low volume disease*	HR 0.68 (0.50 to 0.91)	
Progression-Free Survival	HR 0.35 (0.26 tot 0.49)	Moderate ³
PSA progression	HR 0.30 (0.26 tot 0.35)	
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	HR 0.58 (0.50 tot 0.68)	Moderate ³
Complications/Side Effects	RR 1.34 (1.22 tot 1.47)	Low ⁴
Quality of life	Mean difference: + 2.9 points (0.11 to 5.60 points)	Low ⁴
Time until the next treatment	NA	
Costs	NA	

NA = not available

* Data for this subgroup analysis based on the STAMPEDE G-arm trial only.

¹ The confidence interval just encompasses the boundary for clinical decision-making (0.7), but we did not downgrade for this.

² The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

³ The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (Sathianathen 2020).

⁴ The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (possible attrition bias) (Sathianathen 2020) and imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

The survival advantage of ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone is clinically relevant. The subgroup analysis was not considered convincing and did not show a clear interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect.

The absolute effects relative to ADT only treatment for men with hormone sensitive metastatic prostate cancer, are:

- The survival benefit of ADT plus Abiraterone corresponds to 163 fewer deaths (210 fewer to 115 fewer) per 1000 men after five years (Sathianathen 2020).
- ADT plus Abiraterone likely leads to 369 fewer (456 fewer to 256 fewer) cases of disease progression per 1000 men after a median follow-up of 30 months (Sathianathen 2020).
- The increased risk of complications/side effects corresponds to 162 more (105 more to 224 more) grade III to V adverse events per 1000 men after a median follow-up of 30 months (Sathianathen 2020).
- ADT plus Abiraterone is likely to result in little or no difference in quality of life at 12 months compared to ADT alone (as measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Total Score (FACT-P) range 0 to 156; higher values indicate better quality of life) (Sathianathen 2020).

3. ADT plus Apalutamide vs. ADT alone

In the TITAN trial, the intervention group received ADT plus Apalutamide (240 mg daily) and the control group received ADT plus placebo. The data in table 4 is from Chi 2021, unless stated otherwise.

Table 4. Results ADT plus Apalutamide versus ADT alone, one multinational trial (TITAN, Chi 2021).

Outcome measure	Effect size (95% CI)	GRADE
Overall Survival	HR 0.65 (0.53 tot 0.79)	Moderate ¹
High volume disease	HR 0.70 (0.56 to 0.88)	
Low volume disease	HR 0.52 (0.35 to 0.79)	
Progression-Free Survival	HR 0.62 (0.51 to 0.75)	Moderate ¹
PSA progression	HR 0.27 (0.22 tot 0.33)	
Radiologic progression	HR 0.40 (0.33 tot 0.49)	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects	"Similar between treatment groups" ²	Low ³
Quality of life	"No substantial between-group differences"	
Time until the next treatment (chemotherapy)	HR 0.39 (0.27 tot 0.56)	
Costs	NA	

¹ The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (possible performance bias) (Chi 2021). The confidence interval also encompasses the boundary for clinical decision-making, but we decided not to further downgrade for this.

² In addition, apalutamide plus ADT resulted in the lowest risk (relative to ADT plus Docetaxel, Abiraterone or Enzalutamide, for overall complications and adverse events, anemia and hypertension (SUCRA: 28, 25, and 24%, respectively) (Chen, 2020).

³ The certainty of the evidence has been reduced by two levels due to serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

The survival advantage of ADT plus Apalutamide over ADT alone is clinically relevant. The subgroup analysis was not considered convincing and did not show a clear interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect.

4. ADT plus Enzalutamide vs ADT alone

In the ENZAMET trial, the addition of Enzalutamide to ADT was compared with standard non-steroidal anti-androgen therapy plus ADT. Testosterone suppression was started up to 12 weeks before randomization. The final results of the ARCHES trial relevant to this guideline module were not yet available in May 2021. The early results (14.4 months median follow-up) from this study showed that radiographic disease progression and death was lower in the ADT plus enzalutamide group than in the ADT plus placebo group and 63% had high volume disease (Virgo 2021). The planned end date of the ARCHES trial is December 2023.

The data in Table 5 are based on the ENZAMET trial (Davis 2019), unless stated otherwise.

Table 5. Results ADT plus Enzalutamide versus ADT alone, one trial (ENZAMET; Davis 2019).

Uitkomstmaat	Effect size (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE
Overall Survival	HR 0.67 (0.52 tot 0.86)	Moderate ¹
High volume disease	HR 0.80 (0.59 to 1.07)*	
Low volume disease	HR 0.43 (0.26 to 0.72)	
Progression-Free Survival		
PSA progression	HR 0.34 (0.26 tot 0.44)	Low ²
Radiologic progression	HR 0.40 (0.33 tot 0.49)	
Clinical Progression		
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects	RR 1.3 (1.17 tot 1.49) ³	Low ³
Quality of life ⁴	Mean difference: -0.86 (-3.54 tot 1.82)	Low ⁴
Time until the next treatment (chemotherapy)	NA	
Cost	NA	

NA = not available

* We noticed in Wang 2020 another effect estimate then reported in the original article by Davis 2019. We assume that the effect estimate of Davis 2019 is correct.

¹ The certainty of the evidence has been lowered by one level due to imprecision as the confidence interval encompasses the boundary for clinical decision-making (and data is from 1 trial).

² The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations and serious imprecision (data is from 1 trial and sample size < 2000).

³ Grade III-V adverse events: 321/563 in intervention group and 241/558 in control group.

⁴ Data from the ARCHES trial (Stenzl 2020), measured at 73 weeks follow-up.

The subgroup analysis might show an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect, but evidence was low certainty and this was considered as not convincing for separate conclusions. The survival benefit of ADT plus Enzalutamide versus ADT alone is probably clinically relevant.

5. ADT plus radiotherapy to the prostate versus ADT alone

In two large trials (N=2,126) the effect of ADT plus radiotherapy versus ADT alone was investigated in newly diagnosed patients: the STAMPEDE H-arm and the HORRAD trial. Patients in the intervention group of the STAMPEDE H-arm trial received 36 Gy, 6 fractions for 6 weeks or 55 Gy, 20 fractions for 4 weeks. In the HORRAD trial, patients in the intervention group received 70 Gy, 35 fractions for 7 weeks or 57.76 Gy, 19 fractions for 6 weeks. Both trials were assessed as methodologically of good quality with a low risk of bias due to study design and conduct.

The data in Table 6 is from Burdett 2019 unless stated otherwise.

Table 6. Results of ADT plus radiotherapy to the prostate versus ADT alone, two trials (HORRAD; Boevé 2019 and STAMPEDE H-arm, Parker 2018).

Uitkomstmaat	Effect size (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE
Overall Survival	HR 0.92 (0.81 tot 1.04)	
High volume disease	HR 1.1 (0.92 to 1.2) ¹	Moderate ²
Low volume disease	HR 0.68 (0.54 to 0.87) ¹	Moderate ³
Progression-Free Survival	HR 0.94 (0.84 tot 1.05)	Moderate ⁴
PSA progression	HR 0.74 (0.67 tot 0.82)	Low ⁵
Radiologic progression	NA	
Clinical Progression	NA	
Death due to prostate cancer	NA	
Complications/Side Effects ⁶	Radiotherapy: Acute bladder toxicity: 4% Acute intestinal toxicity: 1% Serious late effects: 4%	
Quality of life ⁷	Mean difference: 0.9 (-2.9 to 4.7)	Low ⁸
Time until the next treatment (chemotherapy)	NA	
Cost	NA	

NA = not available

¹ Data from Wang 2020

² The certainty of the evidence has been lowered by one level due to imprecision (sample size < 2000).

³ The certainty of the evidence has been lowered by one level as the confidence interval encompasses the boundary for clinical decision-making.

⁴ The certainty of the evidence has been lowered by one level due to study limitations (risk of detection bias).

⁵ The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (risk of detection bias) and imprecision (confidence interval encloses the boundary for clinical decision making).

⁶ Concerns data from the STAMPEDE H-arm. Data from the HORRAD trial on toxicity not yet available.

⁷ Data from the HORRAD trial (Boevé 2021).

⁸ The certainty of the evidence has been lowered by two levels due to study limitations (risk of performance and detection bias) and imprecision (sample size from 1 trial and < 2000).

The subgroup analysis was considered relatively convincing and seems to show an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect. There was a clinically relevant survival benefit of ADT plus radiotherapy over ADT alone for the subgroup with low volume disease (although the confidence interval encloses the boundary for clinical decision making, which indicated imprecision in the effect estimate). There

is no clinically relevant benefit with respect to disease progression. There is no indication (and this does not seem plausible) that there are substantially fewer complications/side effects. There is no clinically relevant difference in overall quality of life.

Ongoing research

ARASENS: ADT plus darolutamide + docetaxel (6 cycles) vs ADT + docetaxel (6 cycles) (Di Lorenzo, 2022)

(ARCHES: ADT plus Enzalutamide vs. ADT only)

PEACE-1A1 (NCT01957436): Radiotherapie + ADT/abi vs. ADT/abi only

Zoeken en selecteren

To answer the clinical question, a systematic literature analysis was carried out to answer the following research question:

What is the effect of ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation compared to ADT alone in patients with newly diagnosed hormone-sensitive metastatic prostate cancer on survival, disease progression, complications/side effects and quality of life?

P patients: Adult patients (≥ 18 years) with newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer; metastatic untreated disease as initial presentation.

I intervention: ARSI, chemotherapy, radiation or other new treatment + ADT.

C control: ADT only.

O outcome measure: Overall survival, progression-free survival, death due to prostate cancer, complications/adverse events, quality of life, radiological progression, clinical progression, PSA progression, time to next treatment, costs.

Relevant subgroups: High volume and low volume hormone sensitive metastatic prostate cancer.

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival, progression-free survival (radiological progression, clinical progression, PSA progression) and death from prostate cancer to be crucial outcome measures for decision-making and complications/adverse events and quality of life, as important outcome measures for decision-making. Time to next treatment and costs were considered by the working group as other outcome measures. For the subgroups 'high volume' and 'low volume' disease overall survival was considered the crucial outcome measure.

The working group defined the crucial and important outcome measures as follows (in analogy with Sathianathan 2020):

Overall survival:

Time from randomisation to death from any cause, measured after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, objective outcome).

Progression-free survival:

Time from randomization until clinical, biochemical, or radiographic progression after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, subjective outcome). Biochemical and radiographic progression were defined using the criteria specified by the Prostate Cancer Working Group 2. Clinical progression was defined as clinical deterioration due to cancer.

Death from prostate cancer:

Time from randomization until death from prostate cancer (time-to-event outcome, subjective).

Complications/adverse events:

Lethal/acute/severe, chronic side effects, grade III-V toxicity (dichotomous outcome measure, subjective).

Quality of life:

Overall quality of life at 12 months, or at the time reported in the study; measured with validated instruments, such as the 12-item Short Form (SF-12), 36-item Short Form (SF-36), European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30), the EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module [QLQ-PR25] or the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Scales (FACT-P); higher values indicate a better quality of life (continuous outcome measure, subjective).

The working group did not define the outcome measures 'time to next treatment' and 'costs' a priori, but used the definitions used in the studies. When information on time-to-event outcomes was not available, we attempted to assess the number of events per group (dichotomous outcome, measured at the longest follow-up, at least three years after treatment initiation).

The working group did not define "high" and "low" volume disease, but reported the definitions used in the studies.

The working group defined the following clinically (patient) relevant differences in analogy with the BOM committee (PASKWIL criteria 2016 Palliative treatment):

- Overall survival benefit: >12 weeks or HR <0.7
- Progression-free survival benefit: >12 weeks or HR <0.7

And:

Complications/Adverse Reactions: Lethal: <5% difference; acute/severe: <25% difference

And, in the absence of a clinically relevant difference in overall survival or progression-free survival:

- Improvement in quality of life (10 points or more on the QLQ-C30 or a difference of comparable magnitude on other validated quality of life instruments)
- Statistically significant fewer grade 3-4 toxicities affecting daily well-being.

GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and crucial outcome measures. The credibility of subgroup effects were assessed using the following criteria:

1. Is the subgroup variable a characteristic specified at baseline or after randomization? (subgroup hypotheses should be developed a priori)
2. Is the subgroup difference suggested by comparisons within rather than between studies?
3. Does statistical analysis suggest that chance is an unlikely explanation for the subgroup difference?
4. Did the hypothesis precede rather than follow the analysis and include a hypothesized direction that was subsequently confirmed?
5. Was the subgroup hypothesis one of a smaller number tested?
6. Is the subgroup difference consistent across studies and across important outcomes?
7. Does external evidence (biological or sociological rationale) support the hypothesized subgroup difference?

When subgroup analyses were considered relatively convincing and showed an interaction between the volume of the disease and the magnitude of effect, we only GRADEd the evidence for the subgroups and only presented conclusions for the subgroups.

Search and select (Methods)

On 16 April 2021, the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched with relevant search terms from 2014 onwards for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about ADT combined with an ARSI or chemotherapy or radiation in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer. The literature search yielded 490 unique hits. The search justification is displayed under the tab "Verantwoording". When several publications described the same study, the most recent publication was selected for inclusion. Studies were further selected on the basis of the following selection criteria: patients are adults with hormone-sensitive prostate cancer, the intervention is treatment with a substance or treatment in addition to ADT, and there is a control group for which the treatment consists of ADT only.

Results

Initially, the SRs found were reviewed (118) and assessed for relevance. 28 SRs were selected based on title and abstract. After consulting the full text, one SR was then selected as the basis for the literature summary of the crucial outcome measure 'overall survival' (Wang, 2020). This SR turned out to be the most relevant to answer the PICO, because all relevant equations were included. The other SRs were consulted, if necessary, to gather information on other outcome measures.

It was then checked whether any relevant RCTs had been published after the search date of this Wang 2020 (which was 7 May 2020). Eleven RCTs were selected on the basis of title and abstract. After consulting the full text, nine studies were subsequently excluded (see exclusion table under the Justification tab), and two studies were definitively selected and added to the literature analysis. On April 29 2021, 13 days after the search, a relevant study was published: the final analysis of the TITAN trial (Chi, 2021). Because the TITAN trial

is the only known study on the effect of adding Apalutamide to ADT, this study was added to the search yield. We did not find relevant data with regard to triple therapy within the medline search. The subgroup analysis within the CHAARTED, STAMPEDE ARCHES, TITAN and ENZAMET trials portended benefit of ARSI after docetaxel upfront <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.05.003>. The PEACE-1 and ARASENS both published recently with promising data, but have not been evaluated by the commissie BOM doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>. These are interesting data that probably warrant an update in the near future.

The Wang 2020 SR was of good quality and covered the literature until May 2020 (see quality assessment under tab "Verantwoording"). The SR reported on the outcome measures: overall survival, prostate-specific antigen progression-free survival (PSA-PFS), time to symptomatic skeletal events, time to pain progression, and time to chemotherapy. Information on the other crucial and important outcome measures relevant to this guideline module was collected from the following Cochrane reviews:

- Sathianathen 2018 (concerns ADT plus Docetaxel versus ADT alone)
- Sathianathen 2020 (concerning the comparison of ADT plus Abiraterone plus Prednisolone versus ADT alone)

and the following SRs:

- Chen 2020 (concerns a network meta-analysis into current systemic combination therapies)
- Burdett 2019 (concerns an SR to radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer)

And the following original studies, as these were the only studies available for two of the relevant comparisons:

- Chi 2021 (ADT plus Apalutamide versus ADT alone)
- Davis 2019 (ADT plus Enzalutamide versus ADT alone)

We used the information in the SRs to assess the study design (risk of bias) of the individual trials.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

1 - Boevé L, Hulshof MCCM, Verhagen PCMS, Twisk JWR, Witjes WPJ, de Vries P, et al. Patient-reported Quality of Life in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy with and Without Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in a Prospective Randomised Clinical Trial; Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):188-197. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.023. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32978014.

2 - Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. Comparison of current systemic combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer and selection of candidates for optimal treatment: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Frontiers in Oncology.* 2020 Sep 18;10:519388.

- 3 - Analysis. *Front Oncol.* 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388. PMID: 33072564; PMCID: PMC7531177.
- 4 - Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 29;JCO2003488. doi: 10.1200/JCO.20.03488. Epub ahead of print. PMID: 33914595.
- 5 - Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7. Epub 2018 Jan 8. PubMed PMID: 29326030.
- 6 - Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):263-282. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33039206.
- 7 - Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* (2019) 381:12131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835
- 8 - Di Lorenzo G, Buonerba C. Re: Matthew R. Smith, Maha Hussain, Fred Saad, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132-1142. *Eur Urol.* 2022 Jul;82(1):e17. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.004. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35393160.
- 9 - Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005. Epub 2015 Nov 21. PubMed PMID: 26610858.
- 10 - Gravis G1, Boher JM2, Chen YH3, Liu G4, Fizazi K5, Carducci MA6, Oudard S7, Joly F8, Jarrard DM4, Soulie M9, Eisenberger MJ6, Habibian M10, Dreicer R11, Garcia JA12, Hussain MHM13, Kohli M14, Vogelzang NJ15, Picus J16, DiPaola R17, Sweeney C18 Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):847-855
- 11 - James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3. PubMed PMID: 28578639; PubMed Central PMCID: PMC5533216.
- 12 - James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21. PubMed PMID: 26719232; PubMed Central PMCID: PMC4800035.
- 13 - Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators (Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Oct 18
- 14 - Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 15;10(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2. PMID: 30320443; PMCID: PMC6516883.
- 15 - Sathianathen NJ, Oestreich MC, Brown SJ, Gupta S, Konety BR, Dahm P, et al. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 12;12(12):CD013245. doi: 10.1002/14651858.CD013245.pub2. PMID: 33314020; PMCID: PMC8092456.
- 16 - Stenzl A, Dunshee C, de Giorgi U, et al. Effect of enzalutamide plus androgendepivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *European Urology.* 2020. 78,4:603-614 doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.019
- 17 - Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26244877; PubMed Central PMCID: PMC4562797.
- 18 - Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 10;39(11):1274-1305. doi:

10.1200/JCO.20.03256. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33497248.

19 - Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol.* 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616. PMID: 33194648; PMCID: PMC7606969.

20 - Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2021 Apr 11:S2405-4569(21)00109-7. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.003. Epub ahead of print. PMID: 33853754.

Oligometastasen bij prostaatcarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) van metachrone oligometastasen bij patiënten met prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

Overweeg lokale behandeling van metachrone oligometastasen in studie verband bij hormoon naïeve patiënten met prostaatcarcinoom na eerdere in opzet curatieve therapie om ADT uit te stellen.

- Onder oligometastasen wordt verstaan: ≤ 5 klieren of botmetastasen.

Bepaal de meerwaarde van een lokale behandeling van metachrone oligometastasen in een MDO wanneer volledige behandeling van de metastasen mogelijk is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is één RCT (Ost, 2018) opgenomen in de literatuursamenvatting die een directe vergelijking onderzoekt tussen radicale therapie van oligometastasen (chirurgie of radiotherapie) en conservatief beleid bij recidief na eerdere lokale therapie. Deze fase II RCT analyseert uitkomsten die door de werkgroep als relevant werden beschouwd. Echter, de bewijskracht per uitkomstmaat is gegradueerd van LAAG tot ZEER LAAG. Dit heeft onder andere te maken met een klein patiënten aantal (één enkele RCT, $n=62$), een groot risico op vertekening van de resultaten, omdat bijvoorbeeld patiënten en data-analisten niet werden geblindeerd voor groepsallocatie en de behandeling werd ook individueel bepaald (chirurgie of bestraling). Het is tevens onduidelijk of radicale therapie voor de behandeling van metachrone oligometastasen daadwerkelijk zal leiden tot een betere algehele overleving. De literatuur geeft geen sterke conclusies over de plaats van radicale therapie van oligometastasen bij patiënten met prostaatcarcinoom en recidief. Omdat in de studie van Ost (2018) niet alle eindpunten zijn bereikt, of de door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaten niet werden meegenomen.

De literatuurstudie van Vilela et al (2018) dekt de literatuur tot en met februari 2017 en includeert 14 observationele studies ($n=661$) waarin de effectiviteit van radiotherapie wordt onderzocht in de behandeling van oligometastasen in patiënten met recidief prostaatcarcinoom. Omdat de methodiek van de studies erg heterogeen is, konden de resultaten niet worden gepoold. De progressie-vrije overleving na radiotherapie op twee jaar werd in zeven van de 14 studies bepaald en varieerde tussen de 30% en 64%. De mediane ADT-vrije overleving werd in vijf van de studies onderzocht en varieerde van 12.3 tot 39.7 maanden (Vilela, 2018). Verder werd er een correlatie gevonden tussen een kortere PSA verdubbelingstijd, voorafgaand aan de radiotherapie, en progressie-vrije overleving en ADT-vrije overleving (Decaestecker, 2014; Triggiani, 2017). Ook was de PSA-waarde op het moment van salvage radiotherapie gerelateerd aan de progressie-vrije overleving (Muldermans, 2016), en was een hogere PSA-waarde (≥ 4 ng/mL) gecorreleerd aan een verminderde biochemische reactie (Jerezek-Fossa, 2017).

Een recente Nederlandse multidisciplinaire consensus meeting (03/2019) concludeerde dat in het geval van synchrone oligometastasering lokale behandeling van de prostaat te overwegen valt. In het geval van 5 of minder metachrone oligometastasen is behandeling middels radiotherapie of resectie een optie indien het 1 of 2 aangedane orgaansystemen betreft. Ook wordt geadviseerd om na chirurgische resectie weefsel te bewaren voor genetisch onderzoek opdat hier in de toekomst mogelijk patiëntprofielen uit gedestilleerd kunnen worden. Tot nu is alleen aangetoond dat de ADT-vrije overleving verlengd wordt. Dit is een zacht eindpunt. Gerandomiseerde studies naar metastase-vrije overleving en algehele overleving worden momenteel uitgevoerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun eventuele partners)

Er zijn geen bewijzen gevonden dat vroege radicale therapie bij metachrone oligometastasering kan leiden tot curatie van gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De suggestie bestaat dat er mogelijk sprake is van uitstel van vervolgtherapie wat mogelijk niet significant maar wel relevant is voor de patiënt. Aangezien het daarbij vaak zal gaan om androgeendeprivatietherapie zijn er behoorlijke bijwerkingen te verwachten. Uitstel daarvan is dus een relevant voordeel voor de patiënt, zeker indien de noodzakelijke behandeling weinig bijwerkingen en relatief geringe kosten heeft. Daarnaast kan een vroegtijdige behandeling bijdragen aan de behandelwens van de patiënt. Voor- en nadelen moeten met patiënt besproken worden, alvorens een keuze te maken.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het advies van de werkgroep is om patiënten in studieverband te behandelen of in een registratie studie te includeren en deze behandeling dient alleen overwogen te worden na bespreking in MDO waarbij volledige behandeling van de metastasen mogelijk moet zijn.

Haalbaarheid en implementatie

Voordeel van deze aanpak is dat er gericht gezocht wordt naar de werkelijke stand van zaken betreffende ziekteprogressie. Er zullen wel patiënten worden gevonden met veel meer afwijkingen dan verwacht, dan kan er eerder met systemische therapie worden gestart, terwijl de oligo-situatie juist voor veel mensen geruststellend is.

Onderbouwing

Achtergrond

De afgelopen jaren zijn er meerdere kleine retrospectieve en één prospectieve studie gepubliceerd waarin patiënten met een radicale behandeling (chirurgie en/of radicale radiotherapie) van oligometastasen een voordeel hadden betreffende lokale controle en progressievrije overleving. In de literatuur worden wisselende definities gebruikt om oligometastasen te definiëren waarbij er ook nog verschil dient te worden gemaakt tussen synchrone (tegelijk met de primaire tumor) en metachrone metastasen (metastasen na primaire behandeling van de tumor). De werkgroep hanteert de definitie van ≤ 5 zichtbare extracraniële metachrone metastasen en een serum testosteron van >50 nmol/L. Naast chirurgie is stereotactische radiotherapie een mogelijke behandeling, waarmee een lokale controle van circa 80% kan worden bereikt. Waarschijnlijk leidt een radicale lokale behandeling van oligometastasen slechts in een zeer klein percentage tot curatie. Echter, het verlengen van de progressie-vrije overleving en/of het uitstel van systemische behandeling kan ook een eindpunt zijn voor deze patiënten.

Conclusies

Laag¹ GRADE	<p>Radicale behandeling van metachrone oligometastasen leidt mogelijk tot een langere ADT-vrije overleving in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemisch recidief na primaire behandeling van prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Ost, 2018)</i></p>
Laag² GRADE	<p>Radicale behandeling van metachrone oligometastasen leidt mogelijk tot een langere tijd tot PSA-progressie in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemische recidief na primaire behandeling van prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Ost, 2018)</i></p>
Zeer laag³ GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect is van radicale therapie van metachrone oligometastasen op het voorkomen van toxiciteit gerelateerde events in patiënten met biochemische recidief na primaire behandeling van prostaatacarcinoom. Events gerelateerd aan toxiciteit komen voor na radicale therapie van metachrone oligometastasen.</p> <p><i>Bronnen: (Ost, 2018)</i></p>
Zeer laag⁴ GRADE	<p>Het is onduidelijk of er een verschil is in kwaliteit van leven tussen patiënten die zijn behandeld met radicale therapie van metachrone oligometastasen in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemisch recidief na primaire behandeling van prostaatacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: (Ost, 2018)</i></p>

Samenvatting literatuur

De systematische literatuurzoekactie levert slechts één recente multicenter fase II trial op (Ost, 2018). In deze RCT wordt de effectiviteit van radicale therapie voor de behandeling van metachrone oligometastasen bepaald in patiënten met asymptomatisch prostaatacarcinoom en behandelbaar biochemisch recidief. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname wanneer zij een met curatieve intentie behandeld prostaatacarcinoom hadden, met aanwezigheid van een PSA recidief zoals gedefinieerd door de European Association of Urology, maximaal drie extracraniale metastasen (N1 of M1) gediagnosticeerd op een choline PET-CT, een gecontroleerde primaire tumor en een WHO-performance status 0 tot 1. De volgende exclusiecriteria werden gehandhaafd: een testosteronspiegel <50 nmol/L, symptomatische uitzaaiingen, eerdere metastase gerichte therapie, prostaat-specifieke antigeen recidief tijdens actieve systemische therapie (LHRH analoog of antagonist, androgeen receptor blokker of oestrogeen), eerdere behandeling met een cytotoxisch middel voor prostaatacarcinoom of behandeling in de afgelopen maand met middelen die de PSA-spiegel beïnvloeden. Een negatieve mpMRI of negatieve biopsie van de prostaat (bed) was verplicht (zelfs als choline PET-CT negatief was op het niveau van de prostaat).

In totaal werden 62 patiënten gerandomiseerd verdeeld over twee groepen middels blokrandomisatie. Een groep werd observationeel gevolgd (n= 31) en de andere groep kreeg metastase-gerichte therapie (radiotherapie of chirurgie) op alle gedetecteerde laesies (n=31). Patiënten in de observatiegroep kregen elke drie maanden een klinisch onderzoek en een serum PSA-meting. Patiënten in de metastase-gerichte therapiegroep werden behandeld met de intentie om alle gedetecteerde laesies te behandelen middels radicale chirurgie of radiotherapie. De keuze voor chirurgie of radiotherapie werd bepaald in overleg met de patiënt en het multidisciplinaire behandelteam. Er werd gestreefd om een minimaal invasieve techniek te gebruiken, maar dit was niet verplicht. Na de metastase-gerichte therapie was de follow-up gelijk aan de groep die werd geobserveerd. Bij bekkenklier- metastasen, in geval van eerdere lymfeklier dissectie of radiotherapie van het bekken, werden de verdachte lymfeklieren verwijderd. Indien er geen eerdere lymfeklierdissectie had plaatsgevonden, kregen patiënten een bilaterale operatieve salvage behandeling van de lymfeklieren in de bekkenregio. Patiënten in beide groepen werden om de 3 maanden onderzocht op toxiciteit en PSA-progressie tot het primaire eindpunt was bereikt. Choline PET-CT werd herhaald bij PSA stijging of symptomatische progressie. Een significantie niveau $p < 0,20$ wordt gehanteerd.

De volgende voor de werkgroep relevante primaire uitkomstmaat werd geanalyseerd: ADT- vrije overleving, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en start systemische, palliatieve ADT of overlijden. De indicaties om met ADT te starten waren: symptomatische progressie, progressie tot meer dan drie metastasen of lokale progressie van de gedetecteerde baseline metastasen. De volgende voor de werkgroep relevante secundaire uitkomstmaten werden geanalyseerd: PSA-progressie, gedefinieerd als een toename in PSA van $\geq 25\%$, of een toename van ≥ 2 ng/mL wanneer PSA op baseline 2 ng/mL was, of een toename van $\geq 25\%$ wanneer PSA op baseline < 2 ng/mL was. Lokale progressie van botmetastasen werd bepaald aan de hand van de MD Anderson Cancer Center-criteria, waarbij een toename van $\geq 25\%$ in de grootte van de laesies op de CT werd beschouwd als progressie. Lokale progressie van de weke delen werd gedefinieerd als een toename in omvang van $\geq 20\%$ van de tumor met een minimale absolute toename van 5 mm. Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EORTC QLQ-C30 en de QLQ-PR25 vragenlijst. Toxiciteit werd bepaald in de radicale behandelgroep aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0 en de Clavien-Dindo classificatie.

Resultaten

ADT-vrije overleving

De ADT-vrije overleving in de groep patiënten die observationeel werd gevolgd in de tijd was 13 maanden (80%BI= (12 tot 15 maanden)) en voor de groep patiënten die werd behandeld met radicale therapie was de ADT-vrije overleving 21 maanden (80%BI = (14 tot 29 maanden)). De intention to treat analyse liet zien dat het verschil in ADT-vrije overleving tussen beide groepen significant verschilde, Hazard Ratio (HR)= 0,60 (95%BI= (0,31 tot 1,13)), log-rank $p = 0,11$.

Tabel 1 Indicaties voor starten Androgene Deprivatie Therapie

Indicatie	Observatiegroep (n=31)	Radicale therapiegroep (n=31)
Nog niet gestart	6 (19%)	12 (39%)
Polymetastase	15 (55%)	19 (61%)
Lokale Progressie	6 (23%)	0 (-)
Symptomatische progressie	3 (10%)	0 (-)

PSA-progressie

De verandering in PSA-waarden werd bepaald drie maanden na randomisatie. In de groep patiënten behandeld met radicale therapie nam in 74% van de patiënten de PSA-waarde af, in de groep patiënten die observationeel werd gevolgd was in 42% van de patiënten een afname in PSA-waarde gevonden. De intention to treat analyse liet zien dat de mediane tijd tot PSA-progressie in de observationele groep 6 maanden (80%BI= (4 tot 7 maanden)) was, in de radicale therapie groep was de mediane tijd tot PSA progressie 10 maanden (80%BI= (0,36 tot 0,76)). De mediane tijd tot PSA-progressie verschilde tussen beide groepen (HR= 0,52; 80%BI= (0,36 tot 0,76); p=0,02), waarbij de tijd tot PSA-progressie langer duurde in de radicale therapie groep.

Toxiciteit

Toxiciteit werd onderzocht in de groep patiënten die werd behandeld met radicale therapie. De per-protocol analyse liet zien dat zes patiënten (17%) behandeld met radicale therapie een graad 1 toxiciteit hadden. Er werden geen \geq graad 2 events voor toxiciteit gevonden. De events die werden gevonden in de radiotherapiegroep waren tijdelijke diarree (n=1) en tijdelijke spierpijn (n=1). Eén patiënt ontwikkelde borstwandpijn na laparoscopische chirurgie van longmetastasen. Andere events waren hypaesthesie van de genitofemorale zenuw (n=1), lymforrhoe (n=1) en scrotum- en penis oedeem (n=1).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd in beide groepen bepaald. De kwaliteit van leven vragenlijst werd op baseline door 60 van 62 patiënten ingevuld (97%), door 55 patiënten (89%) op drie maanden en door 52 patiënten (84%) op één jaar. De intention to treat analyse laat zien dat er geen statistisch significante, of klinisch relevante verschillen waren in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven op de verschillende meetmomenten tussen patiënten die observationeel werden gevolgd en patiënten die werden behandeld met radicale therapie voor oligometastasen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat, de nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. ADT-vrije overleving: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang). De bewijskracht is 'LAAG'.
2. PSA-progressie: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang). De bewijskracht is 'LAAG'.
3. Toxiciteit: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang en verschillende behandelingen) en met één niveau vanwege hoge

risico op bias (geen blinding van data-analist en patiënten). De bewijskracht is 'ZEER LAAG'.

4. Kwaliteit van leven: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang en verschillende behandelingen) en met één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding van data-analist en patiënten). De bewijskracht is 'ZEER LAAG'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) ten opzichte van een conservatief beleid in de behandeling van metachrone oligometastasen in patiënten met prostaatcarcinoom?

Zoekvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) ten opzichte van een conservatief beleid in de behandeling van metachrone oligometastasen in patiënten met prostaatcarcinoom?

P: (patiënten) volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met prostaatcarcinoom en metachrone oligometastasen;
I: (interventie) radicale behandeling (chirurgie of radiotherapie); C: (comparison) conservatief beleid;
O: (outcome) totale overleving, tumor recidief, progressie-vrije overleving, complicaties en/of bijwerkingen, pijn, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; uitstel ADT, tumor recidief, progressie-vrije overleving, bijwerkingen (erectiele disfunctie), complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming zijn daarnaast ook belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 22 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar systematische reviews (SR's), RCT's en observationeel vergelijkend onderzoek die de toegevoegde waarde van radicale behandeling van oligometastasen vergelijken met conservatieve therapie in de behandeling van patiënten met diverse stadia van prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 370 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met oligometastasen na primair behandeld prostaatcarcinoom, behandeld met radicale chirurgie of radiotherapie versus conservatief beleid, vergelijkend onderzoek en selectie van een door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en één studie definitief geselecteerd. Er is één gerandomiseerd fase II onderzoek naar voren gekomen uit de systematische literatuuranalyse (Ost, 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 30-01-2020

Laatst geautoriseerd : 30-01-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993.
- 2 - Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU/ESTRO- SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:630-642, 2017.
- 3 - Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al: Cancer response criteria and bonemetastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 1:80-92, 2010.
- 4 - Decaestecker K, Meerleer G De, Lambert B et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9: 1–10.
- 5 - Jerezek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: e623–32.
- 6 - Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453. doi: 0.1200/JCO.2017.75.4853. Epub 2017 Dec 14. PubMed PMID: 29240541.
- 7 - Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, et al: Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: An ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol* 61: 341-349, 2012.
- 8 - Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED, Park SS, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 696–702.
- 9 - Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Triggiani L, Alongi F, Buglione M et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer* 2017; 116: 1–6.
- 10 - Vilela RA, Navarro NF, Faria ET, Ferreira EB, Ruzza RZ, Gadia R, Guerra ENS, Reis PEDD. Use of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic recurrent prostate cancer: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct;62(5):692-706. doi: 10.1111/1754-9485.12747. Epub 2018 May 28. PubMed PMID: 29808571.

Prostaatacarcinoom - Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

Het betreft hier een update van een viertal submodules uit de module Behandeling castratie-resistent prostaatacarcinoom (CRPC) uit versie 2.0 (april 2014) van de Richtlijn prostaatacarcinoom:

- *Definities*
- *Klassieke hormonale therapie*
- *Behandeling na androgeen deprivatie therapie (ADT) (in versie 2.0: Chemotherapie en nieuwe hormonale therapieën)*
- *Best supportive care (in versie 2.0: Palliatieve therapeutische opties)*

De belangrijkste wijzigingen t.o.v. de vorige versie staan per submodule telkens aan het begin kort samengevat.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom_definities

Uitgangsvraag

Wat is de definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC)?

Aanbeveling

Indien er sprake is van een biochemische progressie onder LHRH behandeling dient een testosteron spiegel bepaling in serum plaats te vinden om het castratie niveau aan te tonen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):

- Definitie is aangepast aan de EAU richtlijn 2016.
- Conclusies en aanbevelingen zijn *niet* gewijzigd.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat alvorens de diagnose CRPC wordt gesteld, testosteron op castratie niveau dient te zijn en sprake moet zijn van óf biochemische (herhaalde PSA waarden die een stijging te zien geven) óf radiologische progressie.

Niveau 3: Mottet 2016(1)

Samenvatting literatuur

Prostaatcarcinoom is een heterogene ziekte. In de dagelijkse praktijk wordt vaak een hormonaal gevoelige en een castratie-resistente fase onderscheiden in het beloop van de ziekte. De rol van androgenen en androgeen receptoren (AR) hierin is niet volledig opgehelderd, maar wordt wel steeds duidelijker. In het algemeen wordt aangenomen dat de onderliggende mechanismen die leiden tot androgeen onafhankelijkheid zowel AR-afhankelijk als AR-onafhankelijk zijn. Deze mechanismen zijn deels overlappend [Robinson 2015(2)].

Enkele AR-onafhankelijke veranderingen die plaatsvinden in zich ontwikkelende prostaattumoren en die van invloed lijken te zijn op de ontwikkeling van "klinische androgeen resistentie" zijn: deregulatie van apoptose door ontregeling van oncogenen (hoge expressie van bcl-2), met tevens een mogelijke invloed van bcl-2 op de integriteit van microtubuli. Daarnaast is er vaak een p53 mutatie. Beide factoren zijn geassocieerd met een klinisch meer agressief beloop.

AR-afhankelijke mechanismen: amplificatie en overexpressie van de AR is beschreven bij een deel van de prostaatcarcinomen, evenals stijging van de intracellulaire concentratie van androgenen door in-situ conversie. Ook fusie tussen genen die wel en/of niet androgeen-afhankelijk zijn, met verandering in regulatie,

speelt een rol. Hoge androgeenspiegels in metastasen suggereren een intracriene synthese van de androgenen.

Definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom

Dit is een beschrijvende term voor een heterogeen ziektebeeld. De exacte definitie blijft moeilijk en controversieel. Wij hebben hier besloten de omschrijving van de EAU over te nemen zoals sinds 2014 voorgesteld in de Europese richtlijn [Mottet 2016(1)].

- Castratie serum waarden voor testosteron (testosteron <50 ng/dL of <1.7 nmol/L) alsmede ófwel
- Biochemische progressie: drie opeenvolgende stijgingen van PSA, met een minimaal interval van 1 week, resulterend in twee 50% toenames boven de nadir, met een minimale PSA >2 ng/mL, ófwel
- Radiologische progressie: twee of meer nieuwe laesies op een botscan of toename van een laesie volgens RECIST.

De term CRPC wordt voornamelijk gebruikt vanwege de implicaties van recente bevindingen dat prostaatcarcinoom niet uniform refractair is voor hormonale manipulatie en dat androgenen en de progressie van ziekte veelal afhankelijk zijn (of in ieder geval niet onafhankelijk) van androgeen-androgeen receptor interacties. Het castratie-resistente maar nog steeds hormoon-gevoelige prostaatcarcinoom is nu duidelijker gekarakteriseerd, waarbij nieuwe medicamenten gericht op ofwel de androgeen receptor (zoals enzalutamide), of androgeen synthese via CYP17 inhibitie (zoals abiraterone) worden beschreven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2016. #https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf

2 - Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015;161(5):1215-1228. [[link](#)]

Prostaatcarcinoom_klassieke_hormonale_therapie

Uitgangsvraag

Dient de hormonale behandeling gecontinueerd te worden als zich een mCRPC heeft ontwikkeld?

Aanbeveling

Bij patiënten met een mCRPC wordt de LHRH behandeling gecontinueerd.

Indien een gecombineerde androgeen blokkade werd gegeven, wordt de androgeen receptor blokker therapie gestaakt.

Bij patiënten die alleen een LHRH behandeling of orchidectomie hebben ondergaan, wordt toevoeging van een androgeen receptor blokker behandeling besproken.

Alle patiënten met een progressief prostaatcarcinoom onder ADT dienen opnieuw binnen een MDO besproken te worden.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):

- Onderdeel 'Anti-androgeen onttrekking met ketoconazol' is geschrapt.
- Eerste conclusie is redactioneel gewijzigd.
- Aanbevelingen zijn (op basis van 'oude' conclusies) nu iets uitgebreider beschreven.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat alvorens gestart wordt met 2^e lijns therapie bij een PSA stijging onder LHRH behandeling, eerst androgeen receptor blokkers toegevoegd kunnen worden. Indien gecombineerde ADT werd gegeven dient de androgeen receptor blokker gestopt te worden.

Niveau 3: Manni 1988

De werkgroep is van mening dat patiënten die een CRPC hebben ontwikkeld, op dat moment binnen een multidisciplinair team besproken dienen te worden.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Androgeen deprivatie in CRPC

Het bestaan van CRPC illustreert dat de ziekte progressief kan zijn ondanks castratie. Hierbij moeten de castratie spiegels van testosteron gedocumenteerd onder de 1.7 nmol/L zijn bij het eerste recidief op

hormonale therapie.

Continueren van androgeen suppressie in CRPC heeft weinig effect. De aanbeveling om de androgeen depriverende therapie met LHRH preparaten te continueren ondanks PSA progressie is gebaseerd op data van Manni et al. Deze studie [Manni 1986(4)] liet zien dat de overleving significant slechter is in de groep die geen complete androgeen blokkade heeft gehad. Twee andere studies [Taylor 1993(10), Hussain 1994(2)] laten slechts een marginale overlevingswinst zien tijdens 2^{de} en 3^{de} lijns behandeling.

Hoewel prospectieve data ontbreken is het mogelijke voordeel van continueren van de androgeen deprivatie groter dan het beperkte risico van deze therapie. Het verdient daarom de voorkeur om androgeen blokkade te continueren bij deze patiënten.

Secundaire hormonale therapie met klassieke androgeen receptor blokkers

Voor patiënten met progressieve ziekte na ADT zijn er een aantal therapeutische opties. Deze zijn androgeen receptor blokker onttrekking, toevoeging van androgeen receptor blokker, androgeen receptor blokker vervanging, oestrogene verbindingen en suppressie van de bijnierhormonen. Een positieve invloed van deze secundaire therapie op algemene overleving is nooit aangetoond.

Androgeen receptor blokker onttrekkingssyndroom

Het optreden van klinische respons en PSA daling na staken van flutamide bij ziekte progressie onder een gecombineerde androgeen deprivatie behandeling werd in 1993 voor het eerst beschreven [Kelly 1993(3)]. Ongeveer 1/3 van de patiënten respondeert op androgeen receptor blokker onttrekking, gemeten als PSA respons. De mediane duur is dan ongeveer 4 maanden. Dit effect is ook beschreven met bicalutamide en megesterol. Het effect van androgeen receptor blokker onttrekking werd ook beschreven in een grote subgroep van patiënten in de SWOG 9426 trial [Sartor 2008(6)]. Bij deze groep patiënten die behandeld werd met gecombineerde androgeen blokkade, leidde onttrekking van de androgeen receptor blokker tot een PSA respons bij 21% (geen radiologische respons). Van deze groep had 19% een progressie-vrije overleving van meer dan 12 maanden. Voorspellende factoren voor een goede uitkomst waren langere duur van het androgeen receptor blokker gebruik (de belangrijkste), en verder laag PSA en "PSA-alleen" progressie bij start van het onderzoek.

Vanwege deze soms gunstige resultaten moet androgeen receptor blokker onttrekking beschouwd worden als standaard eerste keus behandeling bij progressie van de ziekte onder gecombineerde androgeen blokkade.

Bicalutamide/Flutamide toevoegen aan LHRH

Bicalutamide is een niet-steroïdale androgeen receptor blokker met een dosis-afhankelijk respons patroon (meer is beter). Het heeft een palliatief effect en in 20% van de gevallen een PSA respons [Manni 1988(5)]. Momenteel loopt nog de TARP studie, waarin bicalutamide met of zonder dutasteride/placebo wordt vergeleken bij patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC [Sartor 2009(7)].

Oestrogenen

Hoge doses oestrogenen kunnen een objectieve respons bewerkstelligen. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een stop in de mitose of een direct cytotoxisch effect, mogelijk via een apoptose inducerend mechanisme.

In fase II trials liet DES een PSA respons zien van 24-80%. De bijwerkingen waren echter niet acceptabel met

31% diepe veneuze trombose en 7% myocardinfarct.

Corticosteroïden

Van behandeling met corticosteroïden als monotherapie (prednison 2dd 5mg), maar ook in combinatie met andere behandelingen is aangetoond dat dit een tijdelijk positief effect heeft op zowel de symptomen als de kwaliteit van leven [Small 2000(8), Fossa 2001(1)] en PSA [Tannock 1989(9), Fossa 2001(1)].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Fossa SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. J Clin Oncol 2001;19(1):62-71. [[link](#)]
- 2 - Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol September 1994, 12(9): 1868-1875.#[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+September+1994%2C+12\(9\)%3A+1868-1875](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+September+1994%2C+12(9)%3A+1868-1875).
- 3 - Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J Urol 1993, 149: 607-609.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Urol+1993%2C+149%3A+607-609>
- 4 - Manni A, Santen RJ, Boucher AE, et al. Hormone stimulation and chemotherapy in advanced prostate cancer: interim analysis of an ongoing randomized trial. Anticancer Res 1986, 6: 309-314.#<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anticancer+Res+1986%2C+6%3A+309-314>
- 5 - Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988 Sep, 6(9): 1456-1466.#[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+1988+Sep%2C+6\(9\)%3A+1456-1466](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+1988+Sep%2C+6(9)%3A+1456-1466)
- 6 - Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer. A Southwest Oncology Group Trial (SWOG 9426). Cancer Jun 2008, 112(11): 2393-2400.#[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cancer+Jun+2008%2C+112\(11\)%3A+2393-2400](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cancer+Jun+2008%2C+112(11)%3A+2393-2400)
- 7 - Sartot O, Gomella GL, Gagnier P, et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. Can J Urol 2009, 16(5): 4806-4812.#[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Can+J+Urol+2009%2C+16\(5\)%3A+4806-4812](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Can+J+Urol+2009%2C+16(5)%3A+4806-4812)
- 8 - Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results from a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. J Clin Oncol 2000;18(7):1440-1450. [[link](#)]
- 9 - Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989;7(5):590-597. [[link](#)]
- 10 - Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol November 1993, 11(11): 2167-2172.#[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+November+1993%2C+11\(11\)%3A+2167-2172](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+November+1993%2C+11(11)%3A+2167-2172).

Prostaatcarcinoom_behandeling_na_adt

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):

- Titel is gewijzigd (was eerst 'Chemotherapie en nieuwe hormonale therapieën').
- Volgorde bespreking verschillende opties is gewijzigd (onderscheid pre-/postchemotherapie gemaakt).
- Het onderdeel 'Behandeling pre-chemotherapie' (Eerstelijnsbehandeling) is geheel (literatuurbespreking, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd, daarbij ook Radium-223 als optie toegevoegd.
- Aanbevelingen m.b.t. 1^e lijns behandeling maken nu onderscheid tussen patiënten die wel of niet 'chemo-fit' zijn. Voor de 'chemo-fitte' patiënten wordt niet meer gesproken over een eerste behandeloptie; meerdere opties (inclusief radium-223) zijn te bespreken. Ook de nieuw toegevoegde aanbeveling voor niet 'chemo-fitte' patiënten biedt meerdere te bespreken opties (inclusief radium-223).
- Het onderdeel Tweedelijnsbehandeling is geheel (literatuurbespreking, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd, daarbij ook Radium-223 als optie toegevoegd.
- Aanbevelingen m.b.t. 2^e lijns behandeling zijn voornamelijk redactioneel gewijzigd. Verder is ook hier radium-223 als optie toegevoegd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Eerstelijnsbehandeling CRPC

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een hormoonresistent prostaatacarcinoom (CRPC)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van 'androgen receptor signaling inhibitors' (**ARSI**) als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?
 - a. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC
 - b. Bij patiënten met gemetastaseerde CRPC
2. Wat is de plaats van **chemotherapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?
3. Wat is de plaats van **radioligand therapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT gebruik?

Aanbeveling

Zet de testosterononderdrukking voort bij patiënten die voldoen aan de criteria voor nmCRPC met een oplopend PSA. Geef geen aanvullende behandeling.

Overweeg om een PSMA PET scan te maken om metastasen aan te tonen.

Indien er hiermee beperkte metastasen worden aangetoond, overweeg een verder expectatief beleid.

Start een vervolgbehandeling wanneer metastasen aangetoond zijn middels CT- en skeletscan.

Geef bij een progressief mCRPC bij een patiënt die 'chemo-fit' is, docetaxel 75 mg/m² plus prednison 5 mg bid iedere 3 weken maximaal 10 kuren.

Overweeg als behandeloptie voor behandeling van asymptomatisch of licht symptomatisch mCRPC - abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg.

Geef bij patiënten met een progressief mCRPC die niet 'chemo-fit' zijn of om andere redenen niet aan chemotherapie toekomen: abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid of enzalutamide 160 mg. Overweeg radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) bij beperkte lymfekliermetastasering en afwezigheid van viscerale metastasen en contra-indicaties voor ARSI en chemotherapie.

Bespreek de patiënt in een MDO.

Bespreek de keuze van de therapie en de beste timing van het starten van de therapie met de patiënt.

Overwegingen

Indien er sprake is van een biochemische of radiologische progressie onder testosteronverlagende therapie, dan dient aangetoond te worden of er sprake is van CRPC naar de geldende criteria. Een belangrijk discussiepunt is de beste timing van de start van een volgende palliatieve behandeling en de keuze van de meest aangewezen therapie. De beschikbaarheid van gerandomiseerde studies die een keuze voor een

volgende behandeling onderbouwen zijn zeer beperkt. Bespreking binnen het multidisciplinaire team is nu een vereiste. Een aanvullende behandeling met een klassieke androgeen receptor blokker zoals bicalutamide wordt als obsoleet beschouwd.

nmCRPC is een nieuwe entiteit en wordt gedefinieerd als een oplopend serum PSA bij een patiënt met een adequaat onderdrukt serum testosteron, terwijl er middels een CT van thorax en abdomen en skeletscan, geen metastasen aantoonbaar zijn. Er zijn drie redenen waarom deze nieuwe indicatie niet of nauwelijks van belang is voor de Nederlandse praktijk. Ten eerste zijn Nederlandse urologen en radiotherapeuten behoudend met het starten van testosteron-deprivatie en zetten deze veelal pas in op het moment dat er metastasen zijn aangetoond. Ten tweede is in Nederland de PSMA-PET scan breed beschikbaar. Een studie heeft aangetoond dat meer dan 90% van de patiënten die voldoen aan de criteria voor nmCRPC, op PSMA PET scan wel aantoonbare metastasen hebben en 55% afstand metastasen (M1) (Fendler, 2019). Hierdoor komt de entiteit nmCRPC nauwelijks voor in Nederland. Een derde punt van reserve is dat de studies metastasen-vrije overleving als primair eindpunt hadden. Hierdoor konden deze middelen niet volgens PASKWIL criteria worden beoordeeld.

Bij patiënten met een mCRPC kan er feitelijk voor drie verschillende klassen behandelingen gekozen worden, namelijk een behandeling met chemotherapie (docetaxel, cabazitaxel), een behandeling met hormonale middelen (abiraterone of enzalutamide), of een behandeling met radionucliden (radium-223). Al deze behandelingen worden vergoed, zijn beschikbaar en er is een wisselende hoeveelheid ervaring mee. Abiraterone en enzalutamide zijn geregistreerd voor behandeling van patiënten met een asymptomatisch of gering symptomatisch mCRPC. Er zijn geen gegevens wat de optimale keuze is tussen deze twee middelen. Ook radium-223 kan gegeven worden in eerstelijns behandeling, aangezien latere behandeling met chemotherapie nog steeds mogelijk is, omdat invloed op beenmergfunctie minimaal is. Echter, in 2018 heeft PRAC, de geneesmiddelen veiligheidscommissie van EMA, geadviseerd dat radium-223 gebruik beperkt moet worden tot patiënten die tenminste twee eerdere behandelingen hebben gehad en patiënten voor wie geen andere behandelopties meer zijn. Dit naar aanleiding van de ERA223 studie waarin een hoger percentage fracturen en sterfte werd gevonden in de met radium-223 en abiraterone behandelde studiearm. Verschillen in bijwerkingen, geneesmiddeleninteracties en co morbiditeit kunnen een rol spelen bij de keuze tussen de beschikbare middelen. Het lijkt voor de hand te liggen om bij een fitte patiënt en een uitgebreide ziekte met een agressief beloop, primair te kiezen voor chemotherapie. Daarbij moet meegewogen worden dat het niet zeker is of in een latere fase van het ziekte beloop patiënten nog fit genoeg zijn voor chemotherapie.

De voorkeur van de patiënt moet bij het vaststellen van het behandelbeleid zeker gewicht in de schaal leggen. Het is vaak behulpzaam om met een patiënt niet alleen de verschillende behandelingsmethoden te bespreken, maar ook uit te leggen dat de beste resultaten bereikt worden als een patiënt uiteindelijk met middelen uit alle drie deze methoden behandeld wordt. Een eerste keuze voor een bepaalde behandeling sluit latere behandeling met andere middelen niet uit en er zijn ook geen harde aanwijzingen dat een eerste keuze automatisch latere keuzen onmogelijk maakt.

Patiënten met bij diagnose gemetastaseerde ziekte worden veelal in het vroege, hormoon gevoelige stadium met chemotherapie of een ARSI behandeld, direct na het starten van een primaire hormonale behandeling (androgeen deprivatie therapie). Er zijn geen gegevens over de optimale behandelkeuze indien er na deze vroege behandeling progressie optreedt (er mCRPC wordt vastgesteld) en er een indicatie bestaat voor een

vervolgbehandeling. Het lijkt het beste deze vragen bij een langdurig therapievrij interval te benaderen alsof er een eerstelijns keuze gemaakt moet worden, terwijl er bij progressie onder therapie of een heel kort therapievrij interval een "tweedelijns keuze" gemaakt moet worden. In het bepalen van de sequentie van de behandelingen is te adviseren de verschillende klassen middelen te alterneren. Dit geldt in het bijzonder voor de ARSI's abiraterone en enzalutamide. Deze middelen kennen een belangrijke kruisresistentie en de kans op een repons op een tweede ARSI, direct na progressie op een eerste ARSI is minimaal (Khalaf, 2019).

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op het moment van schrijven van de richtlijn, zijn er vier eerste lijn behandelopties voor patiënten met progressief mCRPC en een indicatie en mogelijkheid voor een behandeling (docetaxel, abiraterone, enzalutamide en radium-223). Alle vier behandel mogelijkheden hebben een vergelijkbaar overlevingsvoordeel laten zien als eerste lijn behandeling. Daarnaast hebben meerdere secundaire eindpunten in de studies, waaronder kwaliteit van leven, een gunstig effect laten zien van deze middelen. De bewijskracht van de studies naar een meerwaarde van de middelen is sterk. Er zitten echter belangrijke verschillen in de kwaliteit en bewijskracht van de studies wat betreft secundaire eindpunten. Daarmee zijn docetaxel en de twee ARSI's te overwegen als eerste lijn mCRPC behandeling. Ook voor radium-223 is aangetoond dat deze een waarde heeft als eerste lijn behandeling, echter dit op basis van een subgroep analyse. Bovendien heeft de EMA geadviseerd deze behandeling niet als eerste lijn mCRPC therapie toe te passen. Een algemeen voorbehoud bij de conclusies van de studies is dat deze inmiddels ouder zijn en patiënten in cross-over niet met een van de nieuwere therapieën zijn behandeld. Daarnaast zijn er weinig gegevens waarop de voorkeur voor een eerste lijn behandeloptie, boven een ander, gebaseerd kan zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De behandeling van mCRPC is palliatief. De genoemde middelen hebben alle bijwerkingen en de overlevingswinst die met de middelen mediaan wordt bereikt, is beperkt. Daarmee is kwaliteit van leven van de patiënt belangrijk om in de beslissingen mee te nemen. Een belangrijk aspect hiervan is dat de voorkeur van de patiënt, na verkrijgen van complete informatie, zwaar weegt in de beslissing. Deze dient te worden geïncorporeerd in de medische overwegingen wat betreft of, en met welk middel, patiënt als eerste lijn mCRPC therapie zal worden behandeld. Aangezien de overlevingswinsten, maar ook de voordelen op secundaire eindpunten van de verschillende middelen elkaar niet veel ontlopen, tellen intensiteit van de behandeling en te verwachten bijwerkingen zwaar in de keuze voor een eerste lijn behandeling. Zo kan een relatief jonge patiënt, met weinig comorbiditeit, docetaxel als eerste lijn behandeling verkiezen en daarmee alle vervolgopties openhouden, terwijl een oudere patiënt met veel comorbiditeit, afziet van chemotherapie en een ARSI prefereert.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn grote verschillen in de prijs tussen de eerste lijn mCRPC behandelopties. Op het moment van schrijven van deze richtlijn, zijn docetaxel en abiraterone behandeling veruit het goedkoopste. Het is een maatschappelijke discussie of deze verschillen in kosten de veelal beperkte overlevingswinst rechtvaardigen. Het is ook een plicht voor de behandelaar, om deze middelen alleen voor te schrijven binnen de indicatie en kritisch te blijven op de werkzaamheid en de behandeling niet onnodig lang voort te zetten. Per september 2022 is het patent op abiraterone vervallen en zijn er meerdere aanbieders van een generiek product.

Daarmee is abiraterone op dit moment de goedkoopste behandeloptie. Daarom, is het vanuit het perspectief van maatschappelijke verantwoordelijkheid wenselijk om te kiezen voor abiraterone wanneer een ARSI geïndiceerd is, als er medisch-inhoudelijk geen argumenten zijn om voor enzalutamide te kiezen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De genoemde middelen vallen onder vergoede zorg en zijn voorbehouden aan behandelaars die geschoold zijn om te werken met deze middelen en patiënten categorie. Er zijn geen bijzondere omstandigheden nodig voor behandeling met docetaxel en ARSI's en worden door alle oncologische centra aangeboden in Nederland. Daarmee zijn deze behandelingen breed beschikbaar. Uitzondering hierop is radium-223, welke alleen kan worden toegediend door centra met een afdeling nucleaire geneeskunde met de vereiste vergunningen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

1. Wat is de plaats van 'androgen receptor signaling inhibitors' (**ARSI**) als aanvullende behandeloptie bij ADT?
 - a. Bij patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC

nmCRPC is een in Nederland weinig voorkomende entiteit. Daarnaast hadden de studies niet overall survival als primair eindpunt. Daarmee is het advies om patiënten te vervolgen tot aantoonbare metastasen (CT, skelet scan) en dan vervolgbehandeling te overwegen.

- b. Bij patiënten met gemetastaseerde CRPC

Voor patiënten met gemetastaseerd CRPC en een indicatie voor een vervolgbehandeling is een ARSI een van de behandelopties. De aangetoonde overlevingswinst van deze middelen is vergelijkbaar met die van docetaxel. De keuze zal veelal op een ARSI vallen, wanneer een patiënt in het hormoongevoelige stadium met docetaxel is behandeld. Abiraterone en enzalutamide hebben een vergelijkbare overlevingswinst laten zien. Keuze voor abiraterone of enzalutamide kan worden gebaseerd op het bijwerkingen profiel of de combinatie van abiraterone met prednison wenselijk is. Daarnaast zijn de lage kosten van abiraterone ook een belangrijk argument om voor dit middel te kiezen.

1. Wat is de plaats van **chemotherapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT?

Docetaxel chemotherapie heeft als eerste lijn behandeling een gelijke overlevingswinst laten zien als abiraterone en enzalutamide. Docetaxel is een intensievere behandeling dan ARSI, wat betreft ziekenhuisbezoeken en bijwerkingen. Toch zal de keuze op docetaxel vallen, wanneer een patiënt eerder met een ARSI is behandeld in het hormoongevoelige stadium. Daarnaast wordt gekozen voor docetaxel wanneer de ziekte een snel en agressief beloop heeft. Er is echter geen bewijs dat docetaxel in deze patiënten effectiever is of sneller werkt dan de ARSI's.

2. Wat is de plaats van **radioligand therapie** als aanvullende behandeloptie bij ADT?

Effectiviteit van radium-223 als eerste lijn behandeling van mCRPC is aangetoond in een subgroep analyse. Hiermee is de bewijslast van effectiviteit als eerste lijn behandeling minder dan van de andere opties. Daarnaast zijn er door de geneesmiddelenveiligheidscommissie van de EMA, adviezen uitgegaan voor plaatsbepaling van dit middel binnen de behandelopties voor mCRPC. Radium-223 wordt geadviseerd in te zetten als derde lijn behandeling en in de eerste lijn alleen voor patiënten voor wie geen verdere behandelopties meer zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Hormoonresistent prostaatkanker is het stadium van de ziekte waarin testosteronsynthese onderdrukking in de testikels, geen remming van ziekte meer bewerkstelligt. Sedert de introductie van docetaxel in 2004, zijn er meerdere behandel mogelijkheden voor CRPC bijgekomen waarvan een overlevingswinst is aangetoond. De overlevingswinst van deze middelen is echter beperkt tot 3-4 maanden. Een belangrijke vraag blijft de optimale sequentie van deze behandelingen. Gerandomiseerde studies beantwoorden deze vraag veelal niet. Deze module behandelt de keuze voor een eerste lijn behandeling.

Conclusies

Sub question 1a ARSI nmCRPC

1. Survival

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in an increased survival (metastasis free survival, progression free survival, overall survival, and long term survival) in patients with non metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC).</p> <p><i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018; Small, 2019; Smith 2018; Smith, 2019 and Sternberg, 2020</i></p>
-------------------	---

2. Toxicity

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in comparable adverse events any grade in patients with nmCRPC.</p> <p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in higher adverse events ≥ grade 3 in patients with nmCRPC.</p> <p><i>Sources: Sopena Sutil, 2021; Smith, 2021; Sternberg, 2021</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

4. Quality of life

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in a comparable quality of life at follow up in patients with nmCRPC.</p> <p><i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018</i></p>
-------------------	---

Sub question 1b ARSI mCRPC

1. Survival

High GRADE	<p>ARSI versus placebo results in an increased survival (overall survival, progression free survival and long term survival) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).</p> <p><i>Sources: Beer, 2014; Morris, 2015 and Ryan, 2015</i></p>
-------------------	--

2. Toxicity

High GRADE	<p>At the end of the study period (ca. 2 year follow up), ARSI versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events \geq grade 3 in patients with mCRPC.</p> <p>At long term (ca. 4 year follow up), ARSI results in comparable adverse events any grade but higher adverse events \geq grade 3 in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Beer, 2014; Ryan, 2013, Ryan, 2015</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies in patients with mCRPC.
-----------------	---

4. Quality of life

High GRADE	<p>ARSI versus placebo results in an improved quality of life in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013</i></p>
-------------------	---

Sub question 3. Radioligand therapy

1. Survival

Moderate GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo probably results in an increased survival (overall survival, progression free survival and death related to prostate cancer) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-----------------------	--

2. Toxicity

High GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events of any grade in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

4. Quality of life

Moderate GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo probably results in a not clinically relevant change in quality of life at follow up compared to baseline in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

1. ARSI

Sub question 1a ARSI nmCRPC

Description of studies

Three trials were included for sub question 1a: the ARAMIS trial with one publication (Fizazi, 2019), the PROSPER trial with 2 publications (Hussain, 2018 and Sternberg, 2020) and the SPARTAN trial with 3 publications (Small, 2019; Smith, 2018 and Smith, 2021). An overview of study characteristics can be found in Table 1.

Table 1. Overview study characteristics ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

	Trial years, closed label*, open label	No. of participants (intervention, control)	Crossover after open label	Country/setting, no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
ARAMIS trial (Fizazi, 2019)	2014-2018 closed	1509 (955 and 554)	No open label end	36 countries worldwide, 409 centres	Darolutamide, ADT + placebo	Intervention: 100/955 (10.5%) Control: 130/554 (23.5%)
PROSPER trial (Hussain, 2018; Sternberg, 2020)	2013-2017 closed, crossover possible from June 2017 *	1401 (933, 468)	87/114 (76%) (of patients still receiving placebo)	32 countries worldwide, 300 centres	Enzalutamide, ADT + placebo	Intervention: 142 (15%) Control: 226 (48%)

The ARAMIS trial

The ARAMIS trial (Fizazi, 2019) assessed the effect of darolutamide versus placebo in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). The trial was conducted in 409 centers in 36 countries worldwide. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were overall survival, time to pain progression, time to chemotherapy and time to a symptomatic skeletal event. The median follow up time was 18 months. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive the intervention (twice daily 600mg darolutamide) or matched placebo and ADT. Patients discontinued therapy because of protocol-defined progression, adverse events or withdrawal of consent. Patients that took a prohibited therapy (described in protocol) had to leave the trial but were followed for survival. A total of 1509 patients (955 darolutamide and 554 placebo) were assessed for the intention-to-treat analysis. Groups were comparable at baseline.

The PROSPER trial

The PROSPER trial (Hussain, 2018 and Sternberg, 2020) investigated the effect of enzalutamide versus placebo in patients with nmCRPC. The trial was conducted in more than 300 sites in 32 countries worldwide. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were overall survival, time to PSA progression, PSA response rate, time to first use of a subsequent antineoplastic therapy, time to first use of chemotherapy, time to pain progression, health-related quality of life and adverse events. Median follow-up time was 23 months for the primary analysis and 48 months for the long term (third interim) analysis. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive the intervention (160 mg enzalutamide once daily) or placebo once daily, next to continuation of ADT (either with a gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist or with previous bilateral orchiectomy). After the primary analysis, patients were unblinded and given the opportunity to switch to the enzalutamide group for the open-label extension. A total of 87/114 (76%) decided to switch. At the long term follow up (ca 4 years) 31% of enzalutamide treated patients had discontinued treatment because of disease progression, adverse events or other reasons. 1401 patients (933 enzalutamide and 468 placebo) were randomized and evaluated in an intention to treat analysis. Groups were comparable at baseline.

The SPARTAN trial

The SPARTAN trial (Small, 2019; Smith, 2018 and Smith, 2021) examined the effect of apalutamide versus placebo in patients with nmCRPC. The trial was conducted in 332 centers in 26 countries in North America, Europe, and the Asia-Pacific region. The primary endpoint was metastasis free survival, whereas secondary outcomes were time to metastasis, progression-free survival, time to symptomatic progression, overall survival and time to initiation of chemotherapy. The median follow up time was 20 months for the first interim analysis (Smith, 2018) and 52 months for the long term analysis (Smith, 2021). Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive apalutamide (240 mg per day) or matched placebo and ADT. After the primary analysis, patients in the placebo group were unblinded and given the opportunity to cross over to the open label apalutamide group. After unblinding, 19% patients of the placebo group without disease progression decided to switch to apalutamide. At the long term follow up, 70% of the intervention group and 100% of placebo group had discontinued treatment because of progressive disease, adverse events or other reasons. A total of 1207 patients (806 intervention and 401 control) were assessed in an intention-to-treat analysis. Groups were comparable at baseline.

Results

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in Table 2.

Table 2 Overview survival outcomes reported by ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

	Interim analysis			Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Metastasis free survival (HR, 95% CI)	1.3 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.4 Death related to prostate cancer (HR, 95% CI)	1.5 Long term survival (HR, 95% CI)
ARAMIS trial (Fizazi, 2019)	0.71 (0.51-0.99)	0.41 (0.34-0.49)	0.13 (0.11-0.16)	NR	NR
PROSPER trial (Hussain, 2018; Sternberg, 2020)	0.80 (0.58-1.09)	0.29 (0.24-0.35)	0.07 (0.05-0.08)	0.81 (0.72-0.91)	0.73 (0.61-0.89)
SPARTAN trial (Small, 2019; Smith 2018 and 2019)	0.70 (0.47-1.04)	0.27 (0.22-0.34)	0.29 (0.24-0.36)	NR	0.78 (0.64-0.96)
Results pooled	0.74 (0.60-0.90)	0.32 (0.29-0.36)	0.14 (0.13-0.16)	0.81 (0.72-0.91)	0.76 (0.66-0.87)

Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018; Small, 2019; Smith 2018; Smith, 2019 and Sternberg, 2020

Interim analysis

1.1 Overall survival

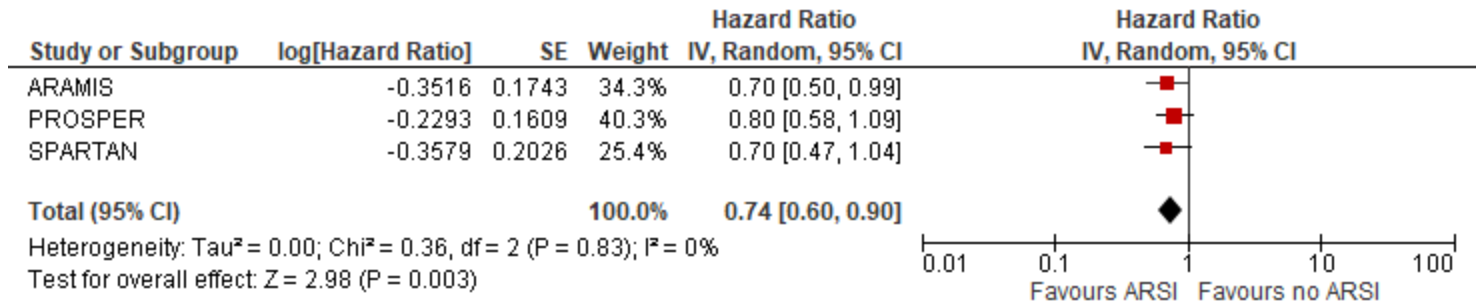
Overall survival at first interim follow up was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). The outcome was defined as the number of patients still alive at the end of the trial period. The outcome was assessed at the first interim follow up at 18, 23 and 20 months follow up respectively.

In the ARAMIS trial, overall survival was reported in 877/955 (91.8%) in the treatment group versus 496/554 (89.5%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.71 (0.50-0.99)) (Fizazi, 2019).

In the PROSPER trial, overall survival was reported in 830/933 (89%) in the treatment group versus 402/468 (87%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.80 (0.58-1.09)) (Hussain, 2018).

In the SPARTAN trial, overall survival was reported with HR (95%CI): 0.70 (0.47-1.04) at the first interim analysis at 20 month-follow up. For this analysis, absolute survival numbers were not given (Smith, 2018). The pooled overall survival (using the first interim analysis numbers of SPARTAN) was estimated at HR (95%): 0.74 (0.60-0.90) favouring ARSI (Figure 1). The risk reduction in overall death was estimated at 26% due to ARSI.

Figure 1 Overall survival



N.B. Follow up at median 18, 20 and 23 months for ARAMIS, PROSPER and SPARTAN respectively.

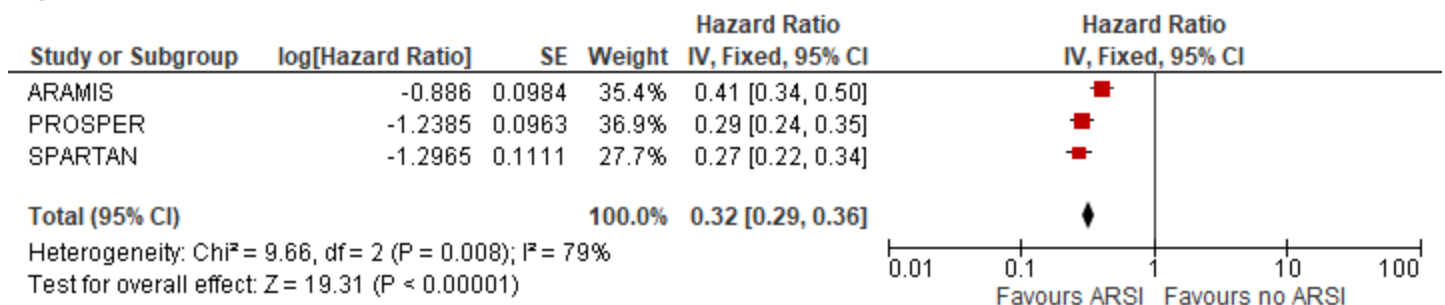
Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018

1.2 Metastases free survival

Metastases free survival at first interim follow up was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). The outcome was defined as the median number of months before metastases were diagnosed. The outcome was assessed at the first interim follow up at 18, 23 and 20 months follow up respectively.

In the ARAMIS trial, median metastases free survival was reported as 40.4 months in the treatment group versus 18.4 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.41 (0.34-0.50) favouring treatment) (Fizazi, 2019). In the PROSPER trial, median metastases free survival was reported as 36.6 months in the treatment group versus 14.7 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.29 (0.24-0.35) favouring treatment) (Hussain, 2018). In the SPARTAN trial, median metastases free survival was reported as 40.5 months in the treatment group versus 16.2 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.27 (0.22-0.34) favouring treatment) (Smith, 2018). The pooled metastases free survival was estimated at HR (95%CI): 0.32 (0.29-0.36) favouring ARSI (Figure 2). The risk reduction in metastases was estimated at 68% due to ARSI.

Figure 2 Metastases free survival



N.B. Follow up at median 18, 20 and 23 months for ARAMIS, PROSPER and SPARTAN respectively.

Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018

1.3 Overall survival at the long term follow up

Two trials (PROSPER and SPARTAN) reported an extended follow-up of 48 and 52 months, respectively, and established overall survival of the intervention and placebo arms. The outcome was defined as the number of patients still alive at the long term follow up and the median number of months still alive. The outcome was measured at the long term open label extension at a median follow up of 48 and 52 months respectively.

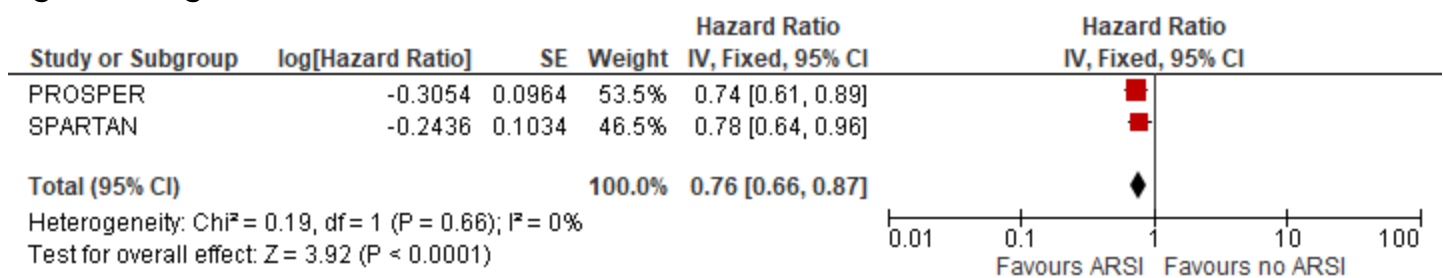
(Rodriguez-Vida, 2022; Smith, 2021; Tombal, 2022; Wenzel, 2022)

In the PROSPER trial, 645/933 patients (69%) were still alive in the treatment group compared to 290/468 (62%) in the placebo group. Median survival was reported as 67 months in the treatment group compared to 56 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.73 (0.61-0.89) favouring treatment).

In the SPARTAN trial, at the long term follow up, 532/806 patients (66%) were still alive in the treatment group compared to 247/401 patients (62%) in the placebo group. Median survival was reported as 73.9 months in the treatment group versus 59.9 months in the placebo group (HR (95%): 0.78 (0.64-0.96) favouring treatment).

The pooled overall survival was estimated at HR (95%CI): 0.76 (0.66-0.87) (figure 5). The reduction in death was estimated at 24% due to ARSI treatment.

Figure 5 Long term survival



N.B. Follow up median follow up at 48 and 52 months for PROSPER and SPARTAN

Sources: Smith, 2021 and Sternberg, 2020

2. Toxicity

Data on toxicity was reported by three trials (ARAMIS, PROSPER and SPARTAN). Data was separately assessed for any event, grade ≥ 3 events and events leading to death. An overview can be found in table 3. In apalutamide treated patients, grade 3 and higher rash and hypertension, in enzalutamide treated patients grade 3 and higher fatigue and hypertension and in darolutamide treated patients fatigue was more common than in placebo treated patients

Table 3 Toxicity overview reported by ARAMIS, PROSPER and SPARTAN

		ARAMIS		PROSPER		SPARTAN		RR (95%CI) Pooled
Interim analysis¹								
		Daroluta mide (n=954), n (%)	ADT + placebo (n=554), n (%)	Enzaluta mide (n=930), n (%)	ADT + placebo (n=465), n (%)	Apalutam ide (n=803), n (%)	ADT + placebo (n=398), n (%)	
Adverse event	Any grade ≥ Grade 3	794 (83.2)	426 (76.9)	808 (87)	360 (77)	775 (96.5)	371 (93.2)	1.08 (0.98-1.18)
	Leading to death	236 (24.7)	108 (19.5)	292 (31)	109 (23)	362 (45.1)	136 (34.2)	1.31 (1.18-1.45)
		37 (3.9)	18 (3.2)	32 (3)	3 (1)	10 (1.2)	1 (0.3)	2.67 (0.79-9.02)
Long term analysis²								
Adverse event	Any grade ≥ Grade 3 Leading to death	NR	NR	876 (94)	380 (82)	781 (97)	373 (94)	1.09 (0.97-1.23)
				446 (48)	126 (27)	449 (56)	145 (36)	1.64 (1.43-1.89)
				51 (5)	3 (1)	24 (3.0)	2 (0.5)	7.38 (3.00- 18.20)

¹At the end of the trial period, after planned inclusion of app. N=1500 (ARAMIS), N=1440 (PROSPER) and N=1200 (SPARTAN) and before reveal of treatment and crossover allowance, median follow up 18 (ARAMIS), 23 (PROSPER) and 20 months (SPARTAN).

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 48 (PROSPER) and 52 months (SPARTAN)

Sources: *Sopeña Sutil (2021) for interim analysis and Smith, 2021 and Sternberg, 2021 for long term analysis*

Interim analysis

Adverse events

Adverse events of any grade were common among treatment groups (varying 87% to 96%) and not significantly higher in the treatment groups compared to placebo (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 1.08 (0.98-1.18)). However ≥ Grade 3 adverse events were more common in the treatment groups (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 1.31 (1.18-1.45)). Any adverse event leading to death was not significantly higher in the treatment groups (3 trials, n=4104, RR (95%CI) 2.67 (0.79-9.02)) (Sopeña Sutil, 2021).

Long term analysis

Adverse events at long term assessment

Adverse events at the long term analysis was reported by two studies: PROSPER (Sternberg, 2020) and SPARTAN (Smith, 2021). The outcome was assessed at a median follow up of 48 months (PROSPER) and 52 months (SPARTAN).

Adverse events at any grade were not significantly higher at the long term follow up (2 trials, n=2596, RR (95%CI) 1.09 (0.97-1.23)). The number of patients with ≥ Grade 3 adverse events was significantly higher in the treatment group (RR (95%CI) 1.64 (1.43-1.89) and adverse events leading to death was higher in the treatment group 7.38 (3.00-18.20).

In the PROSPER, <1% of patients in the control group and 2% of patients in the enzalutamide treated group died of a cardiovascular event. According to the PROSPER research group itself, none of the cardiovascular events in the treatment group could have been related to the treatment medication (Sternberg, 2020).

4. Quality of life

Interim analysis

All three trials reported Health related Quality of Life (HRQoL) as FACT-P, EORTC-5D-3L and EORTC-QOL-PR25 questionnaires scores, however all three trials used different ways of reporting. One trial reported mean FACT-P scores and various EORTC questionnaires scores at 16 weeks follow up compared to baseline (ARAMIS, Fizazi, 2019), one trial reported mean time in months to a decrease of the FACT-P score of at least 10 points (PROSPER, Hussain, 2018) and one trial reported the change in total FACT-P score from baseline to 29 months (SPARTAN, Smith, 2018). Variation in health related Quality of life reporting strategies, makes comparison of the trials challenging.

ARAMIS reported similar mean FACT-P and various EORTC-scores at 16w follow up in the intervention and control groups, suggesting no difference in HRQoL. PROSPER reported mean time to degradation in HRQoL questionnaires scores of 11.1 months in both groups, also suggesting no difference in HRQoL. SPARTAN reported a reduction in FACT-P score from baseline of 0.99 and 3.29 at the 29m follow up in the intervention and control arms of the study, respectively. With a threshold of 10 points for a clinical significant change, also HRQoL assessment in SPARTAN suggests no difference in HRQoL between intervention and control arms. With that, all three trials reported comparable quality of life scores at follow up (Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018).

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was not further downgraded.

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.

The outcome **costs** was not assessed by the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not further downgraded.

Conclusions

1. Survival

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in an increased survival (metastasis free survival, progression free survival, overall survival, and long term survival) in patients with non metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC).</p> <p><i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018; Small, 2019; Smith 2018; Smith, 2019 and Sternberg, 2020</i></p>
-------------------	---

2. Toxicity

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in comparable adverse events any grade in patients with nmCRPC.</p> <p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in higher adverse events \geq grade 3 in patients with nmCRPC.</p> <p><i>Sources: Sopeña Sutil, 2021; Smith, 2021; Sternberg, 2021</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

4. Quality of life

High GRADE	<p>ARSI, combined with ADT, versus ADT alone or placebo results in a comparable quality of life at follow up in patients with nmCRPC.</p> <p><i>Sources: Fizazi, 2019; Hussain, 2018 and Smith, 2018</i></p>
-------------------	---

Sub question 1b ARSI mCRPC

Description of studies

Two trials were included for sub question 1b: the COU-AA-302-study with five publications (Basch, 2013; Morris, 2015; Rathkopf, 2014; Ryan, 2013 and Ryan, 2015) and the PREVAIL trial with two publications (Beer, 2014 and Lorient, 2015). Since publication of the previous version of this module (2016), no new publications appeared.

Table 5 Overview study characteristics COU-AA-302 and PREVAIL

	Trial years	No. of participants (intervention, control)	Country/setting, no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
<i>The COU-AA-302 study</i>	2010-2012	1088 (546, 542)	151, 12 countries	Abiraterone-prednisone, prednisone alone	Intervention: 252/546 (46%) Control: 339/542 (63%)*
<i>The PREVAIL study</i>	2010-2012	1717 (872, 845)	Ca 180 centres worldwide, not exactly reported	Enzalutamide, placebo	Intervention: 382/872 (44%) Control: 642/845 (76%)

*Docetaxel and Cabazitaxel added

The COU-AA-302 study

The COU-AA-302 study assessed the effect of abiraterone plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The study is a phase-3 RCT conducted in 151 centers in 12 countries (in collaboration with US and European agencies). The primary end point was radiographic progression of prostate cancer at a bone scan or computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) or death by any cause. Three interim analyses for overall survival (OS) were planned at approximately 15%, 40% and 55% of expected deaths. At the first interim analysis (December 2010) median follow up time was 8.3 months, at the second interim analysis (December 2011) median follow up time was 27.2 months and median follow up time at the third interim analysis (May 2012) was not reported. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive abiraterone acetate 1,000 mg daily + prednisone 5 mg or placebo + prednisone. Patients discontinued therapy because of radiographic or clinical progression (protocol-defined), adverse events or withdrawal of consent. A total of 1088 patients (546 Abiraterone-prednisone and 542 placebo-prednisone) were successfully randomized (Morris, 2015).

The PREVAIL study

The PREVAIL study investigated the effect of enzalutamide versus placebo in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The phase-3 RCT was conducted in approximately 180 centers worldwide (exact locations not mentioned). The primary end points were radiographic progression-free survival and overall survival. At the planned interim analysis (May 2012) for survival after 516 deaths of planned enrollment of 1680 patients, median follow up was approximately 22 months. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either enzalutamide (160mg daily) or placebo capsules. Treatment discontinuation was the result of death, withdrawal of consent, disease progression (predefined), adverse events or protocol violation. A total of 1717 participants were successfully randomized over 872 enzalutamide and 845 placebo group.

Results

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in table 6.

Table 6 Overview survival outcomes reported by COU-AA-302 and PREVAIL

	Interim analysis		Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.3 Death related to prostate cancer (RR, 95% CI)	1.4 Long term survival (HR, 95% CI)
<i>The COU-AA-302 study</i>	0.75 (0.61 to 0.93)	0.53 (0.45 to 0.62)	NR	0.81 (0.70 to 0.93)
<i>The PREVAIL study</i>	0.71 (0.60 to 0.84)	0.19 (0.15 to 0.23)	No long term follow up performed.	No long term follow up performed.
Results pooled	0.73 (0.64 to 0.83)	Not pooled, different definitions and follow up time	NR	0.81 (0.70 to 0.93)

Sources: Beer, 2014; Morris, 2015 and Ryan, 2015

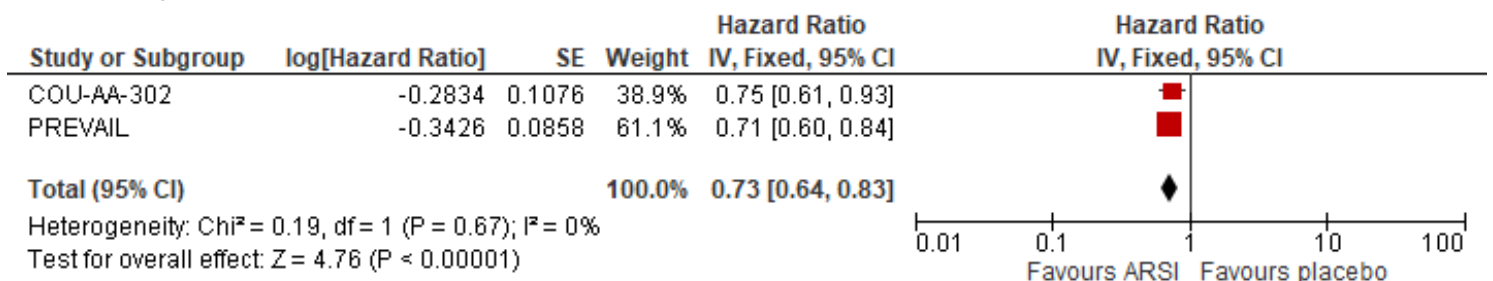
Interim analysis

1.1 Overall survival

Overall survival at first interim follow up was reported by two trials (COU-AA-302 and PREVAIL). The outcome was defined as the number of deaths (out of total number of patients) at the end of the trial period. The outcome was assessed at the first interim follow up at 27 months (COU-AA-302) and 22 months (PREVAIL).

The COU-AA-302 reported 147 deaths in the abiraterone (total number still alive not reported) + prednisone group versus 186 deaths in the prednisolone alone group (HR (95%CI): 0.75 (0.61-0.93) (Morris, 2015). The PREVAIL study reported 241/872 (28%) of patients died in the enzalutamide group versus 299/845 (35%) of patients died in the placebo group (HR (95%CI): 0.71 (0.60-0.84). The pooled overall survival was estimated at HR (95%CI): 0.73 (0.64-0.83) favouring ARSI. The risk reduction in death was estimated at 27% due to ARSI.

Figure 6 Overall survival at first interim analysis at 27 and 22 months for COU-AA-302 and PREVAIL respectively



1.2 Progression free survival

Progression free survival at first interim follow up was reported by two trials (COU-AA-302 and PREVAIL). COU-AA-302 defined the outcome as "time from random assignment to the first occurrence of either progression by bone scan, progression by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging as

defined by modified RECIST (version 1.0), or death resulting from any cause (COU-AA-302)". PREVAIL defined the outcome as "the rate of radiographic progression-free survival at the 12 months follow up". Because of different study definitions it was decided not to pool data.

The COU-AA-302 estimated the median time to disease progression at the first interim follow up at 16.5 months abiraterone plus prednisone group versus 8.3 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.53 (0.45-0.62) (follow up 27 months). The PREVAIL study reported the rate of radiographic progression-free survival at the 12 months follow up, which was 65% in the enzalutamide group versus 14% in the placebo group (HR (95%CI): 0.19 (0.15-0.23).

Table 7 Progression-free survival reported by COU-AA-302 and PREVAIL

	Progression free survival treatment group	Progression free survival control group	Hazard ratio (95%CI)
COU-AA-302	16.5 months ¹	8.3 months ¹	0.53 (0.45-0.62)
PREVAIL	65% ²	14% ²	0.19 (0.15-0.23)

¹Median follow up time 27 months. ²Median follow up time 12 months.

Sources: Beer, 2014 (PREVAIL) and Morris, 2015 (COU-AA-203)

Long term analysis

1.3 Death related to prostate cancer at long term follow up

The two included studies did not report this outcome measure.

1.4 Long term survival

Long term survival was reported by one study (COU-AA-302). COU-AA-302 defined the outcome as the risk of death in the treatment group compared to the placebo group at a follow up of a median of 49.2 months.

In the COU-AA-302 trial, 352/546 (65%) deaths occurred in the abiraterone acetate group versus 387/542(71%) in the placebo group (HR (95%CI): 0.81 (0.70–0.93). Median overall survival was 34.7 months in the treatment group versus 30.3 months in the placebo group. The reduction in death due to ARSI was estimated at 19%.

Table 8 Long term survival at long term follow up reported by COU-AA-302

	Overall death treatment group	Overall death control group	Hazard ratio (95%CI)
COU-AA-302	352/546 (65%) ¹	387/542 (71%) ¹	0.81 (0.70–0.93)

² Median follow up time 49 months.

Source: Ryan, 2015 (COU-AA-302)

2 Toxicity

Both trials (COU-AA-302 and PREVAIL) reported on toxicity. COU-AA-302 reported adverse events at long

term follow up at a median follow up time of 49 months. An overview can be found in table 9. In abiraterone treated patients, grade 3 and higher cardiac disorders and increased liver enzymes were more common than in control patients, in enzalutamide treated patients, grade 3 and higher hypertension was more common than in control patients.

Table 9 Toxicity overview reported in COU-AA-302 and PREVAIL

		COU-AA-302		PREVAIL		RR (95%CI) Pooled
Interim analysis¹						
		Abiraterone + prednisone (n=542) N (%)	Placebo + prednisone (n=540) N (%)	Enzalutamide (n=872) N (%)	Placebo (n=845) N (%)	
Adverse event	Any grade	537 (99)	524 (97)	844 (97)	787 (93)	1.03 (1.01-1.05)
	≥ Grade 3	258 (48)	225 (42)	374 (43)	313 (37)	1.08 (0.93-1.25)
	Leading to death	20 (4)	12 (2)	37 (4)	32 (4)	1.26 (0.86-1.86)
Long term analysis²						
Adverse event	Any grade	541 (100%)	524 (97%)	No long term follow up performed	No long term follow up performed	1.03 (1.01-1.04)
	≥ Grade 3	290 (54%)	236 (44%)			1.22 (1.08-1.39)
	Leading to death	24 (4%)	15 (3%)			1.59 (0.85-3.01)

¹At the end of the trial period, after planned enrolment of n=1000 and median follow up time 22 months for COU-AA-302 and after planned enrolment of n=1680 and median follow up time 22 months for PREVAIL

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 49 months for COU-AA-302

Source: Beer, 2014; Ryan, 2013, Ryan, 2015

Interim analysis

Adverse events

Adverse events at any grade were common and occurred in 99% and 97% in the treatment groups (abiraterone and enzalutamide respectively) versus 97% and 93% in the placebo groups (RR (95%CI): 1.03 (1.01 to 1.05). Adverse events ≥grade 3 occurred in 48% and 43% in the abiraterone and enzalutamide group respectively versus 43% and 37% in the placebo groups ((RR (95%CI): 1.08 (0.93 to 1.25). Adverse events leading to death occurred in 4% and 4% in the abiraterone and enzalutamide group respectively versus 2% and 4% in the placebo groups (HR (95%CI): 1.26 (0.86 to 1.86) (Beer, 2014 and Ryan, 2013). The COU-AA-302 study reported the most common adverse events leading to death were general disorders, including disease progression, a decline in physical health, and infections including pneumonia and respiratory tract infection.

Long term analysis

Adverse events at long term analysis

The COU-AA-302 study reported on adverse events in the long term analysis at a median follow up of 49.2 months. Adverse events at any grade occurred in 100% of treated patients and 97% of placebo patients.

Adverse events \geq grade 3 occurred in 54% of treatment group patients versus 44% of placebo group patients (RR (95%CI): 1.22 (1.08-1.39)). Adverse events leading to death occurred in 4% of treatment group patients versus 2% of placebo group patients (RR (95%CI): 1.59 (0.85 to 3.01)). The COU-AA-302 study reported three patients (1%) in the treatment group had general physical health deterioration as a sign of clinical progression resulting in death versus three cases (1%) in the placebo group (Ryan, 2015)

3. Costs

Prices (November 2022) for Enzalutamide and Abiraterone are reported at 113,62 and 113,57 euro per day, respectively, while prices for abiraterone have decreased significantly since the patent has expired in September 2022 (source: Zorginstituut Nederland)

4. Quality of life

Quality of life was measured with the FACT-P score by both studies (COU-AA-302 and PREVAIL). The outcome measure was defined as the number of months until a decline of 10 points or more occurs of the FACT-P total score in both studies (Beer, 2014 (supplementary data) and Ryan, 2013). An overview can be found in table 10.

Table 10 Quality of life reported in COU-AA-203 and PREVAIL

	COU-AA-302		PREVAIL		Pooled results HR (95%CI)
	Abiraterone + prednisone (n=546) N (%)	Placebo + prednisone (n=542) N (%)	Enzalutamide (n=872) N (%)	Placebo (n=845) N (%)	
Quality of life deterioration, measured with FACT-P	12.7 mo.	8.3 mo.	11.3 mo.	5.6 mo.	0.69 (0.56-0.86)

Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013

The COU-AA-302 reported a median time of 12.7 months until quality of life decline occurred in the treatment group versus 8.3 months in the placebo group. The PREVAIL reported a median time of 11.3 months versus 5.6 months until quality of life decline occurred. The pooled results were HR (95%CI): 0.69 (0.56-0.86) favouring treatment.

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was not further downgraded.

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.

The outcome **costs** was not assessed by the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was not further downgraded.

Conclusions

1. Survival

High GRADE	<p>ARSI versus placebo results in an increased survival (overall survival, progression free survival and long term survival) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).</p> <p><i>Sources: Beer, 2014; Morris, 2015 and Ryan, 2015</i></p>
-------------------	--

2. Toxicity

High GRADE	<p>At the end of the study period (ca. 2 year follow up), ARSI versus placebo results in comparable adverse events any grade and adverse events \geq grade 3 in patients with mCRPC.</p> <p>At long term (ca. 4 year follow up), ARSI results in comparable adverse events any grade but higher adverse events \geq grade 3 in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Beer, 2014; Ryan, 2013, Ryan, 2015</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies in patients with mCRPC.
-----------------	---

4. Quality of life

High GRADE	<p>ARSI versus placebo results in an improved quality of life in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Beer, 2014 and Ryan, 2013</i></p>
-------------------	---

Sub question 2. Chemotherapy

For this sub question, no studies were found. All studies that were found lacked a control group without chemotherapy treatment or ADT alone. More information can be found in the Table of excluded studies. Therefore, no systematic literature analysis to this question was performed.

In short: Docetaxel was the first therapeutic intervention that showed an overall survival benefit over a drug that has not shown to improve overall survival (mitoxantrone) (Tannock et al NEJM, 2004). Six years later, the TROPIC study was published which showed that cabazitaxel treated patients, previously treated with docetaxel, had a survival benefit over treatment with mitoxantrone (de Bono, Lancet, 2010). The 2019 CARD

study showed that patients previously treated with docetaxel and an ARSI, derived a longer overall survival when treated with cabazitaxel than patients treated with an ARSI after progressing on another ARSI (de Wit, NEJM, 2019).

Sub question 3. Radioligand therapy

Description of studies

One trial was included for sub question 3 radioligand therapy: the ALSYMPCA trial with six publications (Hoskin, 2014; Nome, 2015; Parker, 2013 and Parker, 2016 & Sartor, 2014 and Sartor, 2017). An overview of the study can be found in table 11.

Table 11 Overview study characteristics ALSYMPCA

	Trial years	No. of participants (intervention, control)	Country/setting, no. of participating centres	Intervention, control	Postbaseline subsequent cytotoxic therapy
The ALSYMPCA trial	2008-2011	921 (614, 307)	136 centres, 19 countries	Ra-223, placebo	NR

The ALSYMPCA trial

The ALSYMPCA trial assessed the effect of radium-223 (ra-223) on bone metastases in patients with mCRPC. The trial was conducted in 136 study centers in 19 countries. Patients with skeletal metastases were included, but no visceral involvement (Nome, 2015). A single enlarged lymph node was allowed. The primary end point was overall survival, whereas time to the first skeletal event and various biochemical end points were also assessed (Parker, 2013). The first interim analysis occurred when approximately 50% of deaths had occurred (i.e. 320 deaths, n=901) (Parker, 2013). The second interim analysis took place at the end of the trial period when the intended 900 participants were included. At this moment 528 deaths had occurred (n=921), before planned early discontinuation and allowance for crossover for ethical reasons on the basis of the first interim analysis (Parker, 2013). Afterwards several post-hoc assessments at n=921 were performed (Hoskin, 2014, Parker, 2013 and Sartor, 2017).

Patients were stratified according to previous use or nonuse of docetaxel, baseline alkaline phosphatase level and current use or nonuse of bisphosphonate. Subsequently, they were randomized in a 2:1 ratio to receive up to six intravenous injections of ra-223 or placebo. At the time of the first analysis, approximately 58% had received all six injections in the ra-223 group and 47% in the placebo group. The dose was 50 kBq per kilogram of body weight. One injection was administered every four weeks. Besides this, patients received routine care provided at the treatment center such as radiation therapy, glucocorticoids, antiandrogens, ketoconazole, or estrogens. Chemotherapy and hemibody external radiotherapy was not allowed during the trial period. Planned follow up was 3 years. Patients discontinued treatment because of adverse events, clinical progression, crossover or withdrawal. Groups were comparable at baseline.

1. Survival

An overview of study characteristics and corresponding hazard ratios for all survival outcomes can be found in table 12.

Table 12 Overview survival outcomes ALSYMPCA

	Interim analysis		Long term analysis	
	1.1 Survival overall (HR, 95%CI)	1.2 Progression free survival (HR, 95% CI)	1.3 Death related to prostate cancer (RR, 95% CI)	1.4 Long term survival (HR, 95% CI)
ALSYMPCA	0.70 (0.58-0.83)	0.66 (0.52-0.83)	NR	NR

Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

Interim analysis

1.1 Overall survival at first interim follow up

Overall survival at first interim follow up was defined as the time from randomization until the date of death, regardless of the cause (Parker, 2013). The outcome was assessed at the end of the trial period when n=921 patients were included. At this moment, the median number of injections was six in the ra-223 group and five in the placebo group. The median follow up time in months was not reported.

Table 12 Overall survival at interim analysis

	Overall survival treatment group	Overall survival control group	Hazard ratio (95%CI)
ALSYMPCA	14.9 months	11.3 months	0.70 (0.58-0.83)

Sources: Parker, 2013

The study reported an overall survival of median 14.9 months in the treatment group versus 11.2 months in the control group (HR (95%CI): 0.70 (0.58-0.83)). It is estimated ra-223 prolonged survival with app. 4 months.

1.2 Progression free survival

Parker (2013) defined the outcome as time since randomization until first skeletal event occurred. The outcome was assessed at the end of the trial period (see above).

Table 13 Progression free survival at first interim follow up when app. 50% of deaths had occurred n=809

	PFS to ch? treatment group	PFS control group	Hazard ratio (95%CI)
ALSYMPCA	15.6 months	9.8 months	0.66 (0.52-0.83)

Sources: Parker, 2013

The study reported time until first symptomatic event of median 15.6 months in the intervention group versus 9.8 months in the placebo group (HR (95%CI): 0.66 (0.52-0.83)). It is estimated ra-223 prolonged time until symptomatic skeletal event with app. 6 months.

Long term analysis

Not reported.

1.4 Long term survival

Not reported.

2 Toxicity

ALSYMPCA reported on toxicity. The authors reported on adverse events (any grade, grade 3-4 and serious adverse events). They did not report on adverse events leading to death. Median follow up time at interim analysis is not reported. Median follow up at long term analysis was 13 months (0-36) in the ra-223 group and 9 months (0-36) in the placebo group. An overview can be found in table 14. Grade 3 and higher adverse events were infrequent in the trial and no significant differences between the intervention and control arm were observed.

Table 14 Toxicity overview reported in ALSYMPCA

ALSYMPCA				
		Radium-223 (n=600) N (%)	Placebo (n=301) N (%)	RR (95% CI)
Interim analysis ¹				
Adverse event	Any grade	558 (93)	290 (96)	0.97 (0.93-1.00)
	≥ Grade 3	339 (56)	188 (62)	0.90 (0.81-1.01)
	Leading to death	NR	NR	NR
Long term analysis ² – at the long term follow up, after crossover allowance				
Adverse event	Any grade	564 (94)	292 (97)	0.96 (0.94-1.00)
	≥ Grade 3	350 (58)	194 (65)	0.91 (0.81-1.01)
	Leading to death	98 (16)	68 (23)	0.72 (0.54-0.95)

¹At the end of the trial period, after planned inclusion of 900 participants and before reveal of treatment and crossover allowance, median follow up in months not reported, n=901

²At the long term follow up, after crossover allowance, intention-to-treat analysis, median follow up 13 months in ra-223 and 9 months in placebo group, n=901

Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018

*Interim analysis**Adverse events*

Adverse events were defined as any adverse event for which medical treatment was required, and determined at the interim analysis when the intended study population was admitted (n=901) (Parker, 2013). Adverse events at any grade were common among both groups and not significantly different among groups (RR (95%CI): 0.97 (0.93-1.00)). ≥ Grade 3 events were also not significantly different among groups (RR (95%CI): 0.90 (0.81-1.01)). The authors did not report adverse events leading to death, however they did report one grade 5 hematologic adverse event was possibly related to the study drug: thrombocytopenia in a patient in the radium-223 group, who died from pneumonia with hypoxemia without bleeding.

Long term analysis

Adverse events at long term analysis

Parker (2018) assessed the toxicity after extended follow up (median 13 and 9 months in intervention and control group respectively). They performed intention-to-treat (all patients were analyzed to the assigned groups), although data of the radium-223 + crossover group can be found in the article. A total of 901 (of 921) participants entered the safety data analysis, of which 195 (33%) in the intervention group and 134 (45%) in the placebo group did not proceed for 3-year follow up. Of patients that did proceed in the 3-year follow up, 355 (88%) in the ra-223 group and 153 (92%) in the placebo group discontinued during the three-year follow up because of death (70% in treatment group), patient request (7% in treatment group), disease progression (3% in treatment group), lost to follow up (<2%) or adverse events (<1%). These numbers were comparable in the placebo group. In total, 48 (12%) of ra-223 patients completed the three-year follow up versus 12 (7%) in the placebo group.

Adverse events at any grade were non-significantly different among groups (RR (95%CI): 0.96 (0.94-1.00) and \geq grade 3 events were also non-significantly different (RR (95%CI): 0.91 (0.81-1.01)). The number of adverse events leading to death, however, was significantly higher in the placebo group (RR (95%CI): 0.72 (0.54-0.95)). According to Parker (2018) two deaths were possibly related to treatment: one patient who received two injections died of myocardial infarction or bowel ischemia at 8w after the first injection, and one patient who received one injection died of general health deterioration and multiple organ failure at 4w after the injection.

3. Costs

Not reported.

4. Quality of life

ALSYMPCA assessed quality of life with the FACT-P scale (0-156 with higher scores indicating better quality of life).

The study reported a mean reduction at 16 weeks follow up compared to baseline of 2.6 points in the treatment group and 6.8 points in the placebo group, which are both not clinically significant. An increase of ≥ 10 points was regarded as a meaningful change. In the intervention group, 25% had a meaningful change versus 16% of the placebo group. This result was statistically significant in favour of the intervention but not clinically different (≥ 10 points).

Table 15 Change in Quality of life at 16 weeks as reported in ALSYMPCA

	ALSYMPCA		Pooled results
	Radium-223 (n=614)	Placebo (n=307)	HR (95%CI)
Quality of life measured with FACT-P	-2.7 25% ≥ 10 points change	-6.8 16% ≥ 10 points change	Not reported, p=0.006

Sources: Parker, 2013

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level 'high'.

The level of evidence regarding the outcome measure **survival** was downgraded by one level because of risk of bias (no clear reporting of the median follow up time at the first and second interim analysis and no clear reporting of long term survival outcome measures).

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was not further downgraded.

The outcome **costs** was not assessed by the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by one level because of unclear outcome measure reporting (effect measures are missing).

Conclusions

1. Survival

Moderate GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo probably results in an increased survival (overall survival, progression free survival and death related to prostate cancer) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-----------------------	--

2. Toxicity

High GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo results in comparable adverse events of any grade in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-------------------	---

3. Costs

No GRADE	The outcome costs was not assessed by the included studies.
-----------------	--

4. Quality of life

Moderate GRADE	<p>Radioligand therapy versus placebo probably results in a not clinically relevant change in quality of life at follow up compared to baseline in patients with mCRPC.</p> <p><i>Sources: Parker, 2013 and Parker, 2018</i></p>
-----------------------	---

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of ARSI, in chemotherapy-naïve patients with non-metastatic and metastatic castration-resistant prostate cancer

(nmCRPC and mCRPC)?

1. ARSI

1a ARSI nmCRPC

Research question: What is the effect of **ARSI** + ADT versus ADT alone in patients with **non-metastatic castration-resistant prostate cancer** (nmCRPC) as a first line treatment?

P: Chemotherapy-naïve patients with nmCRPC

I: ARSI (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide) combined with ADT

C: ADT alone

O: Survival, toxicity, costs, quality of life

1b ARSI mCRPC

Research question: What is the effect of **ARSI** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?

P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC

I: ARSI (abiraterone, enzalutamide, apalutamide) combined with ADT

C: ADT alone

O: Survival, toxicity, costs, quality of life

2. Chemotherapy

Research question: What is the effect of **chemotherapy** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?

P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC

I: Chemotherapy combined with ADT

C: ADT alone

O: Survival, toxicity, costs, quality of life

3. Radioligand therapy

Research question: What is the effect of **radioligand therapy** + ADT versus ADT alone in patients with **metastatic castration-resistant prostate cancer** (mCRPC) as a first line treatment?

P: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC

I: Radioligand combined with ADT

C: ADT alone

O: Survival, toxicity, costs, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered survival (progression free survival, metastases free survival and overall survival) as a critical outcome measure for decision making; and toxicity, costs and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Survival was defined as overall survival (regardless of cause), metastasis-free survival (in non-metastatic patients) and progression-free survival.
- Toxicity was defined as adverse events that were more frequent in the treatment arm than in the control arm of the registration trials and could potentially be related to treatment.
- Costs was defined as reported by 'Zorginstituut Nederland' (if reported).
- Quality of life was defined as measured with a validated questionnaire such as FACT-P or EQ-5D and reported in the registration trials.

The working group defined the limits of clinical relevance for the crucial outcome measure 'overall survival'; an overall survival benefit >12 weeks OR a hazard ratio ≤ 0.7 due to treatment, which is in line with the current PASKWIL criteria used by the 'NVMO commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) to evaluate palliative treatments. For the other outcomes (survival, toxicity, quality of life), the GRADE default limits ≤ 0.8 HR/RR ≥ 1.25 were used, unless different limits for clinical relevance were given by the included studies.

Search and select (Methods)

On April 16th, 2021 the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched using relevant search terms for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) published from 2014 onwards. The new literature (2014-2021) is added to the literature from the original module published in 2016. The detailed search strategies are depicted under the tab Methods. The literature search yielded 1172 unique hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews (SRs), (network) meta analyses, or Randomized Controlled Trials (RCTs).
- Involving chemotherapy-naïve patients with non-metastatic and metastatic castration resistant prostate cancer.
- Comparing ARSI, chemotherapy or targeted therapy with ADT versus ADT alone or ADT + placebo.
- Assessing survival, toxicity, costs or quality of life in the selected studies.
- In case of multiple publications, the most recent publication was selected, or the publication which addressed an study outcome of specific interest.

For sub question 1 ARSI, 22 studies were initially selected, 17 were excluded and 5 studies were included. For sub question 1a ARSI nmCRPC 3 studies were included and sub question 1b ARSI mCRPC 2 studies were included.

For sub question 2 chemotherapy, 7 studies were initially selected and none were included.

For sub question 3 radioligand, 11 studies were initially selected and one was included.

See 'Table of excluded studies' for reasons of exclusion under tab Methods.

Results

6 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1193-9.
- 2 - Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33
- 3 - Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Oct;17(5):e871-e877
- 4 - Fendler, Wolfgang P., et al. "Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Disease Burden by PSMA-PET in nmCRPC." *Clinical Cancer Research* 25.24 (2019): 7448-7454.
- 5 - Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
- 6 - Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasingam R, Klaassen Z, Wallis CJD. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct;18(5):343-350.
- 7 - Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406.
- 8 - Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
- 9 - Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Atwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1730-1739.
- 10 - Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):509-21.

- 11 - Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, de Souza P, Kantoff PW, Higano CS, Li J, Kheoh T, Larson SM, Matheny SL, Naini V, Burzykowski T, Griffin TW, Scher HI, Ryan CJ. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1356-63.
- 12 - Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fosså SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol*. 2015 Jun;49(3):211-7.
- 13 - Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- 14 - Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):427-435.
- 15 - Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Flaig TW, Efstathiou E, Yu EY, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):815-25.
- 16 - Rodriguez-Vida A, Rodríguez-Alonso A, Useros-Rodríguez E, et al. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(2):197.e1-197.e10.
- 17 - Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- 18 - Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152-60.
- 19 - Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):738-46.
- 20 - Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Vogelzang NJ, Bruland Ø, Kobina S, Wilhelm S, Xu L, Shan M, Kattan MW, Parker C. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1090-1097.
- 21 - Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1813-1820.
- 22 - Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.
- 23 - Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):150-158.

- 24 - Sopeña Sutil R, Silva Ruiz J, Garcia Gomez B, Romero-Otero J, Garcia-Gonzalez L, Duarte Ojeda JM, de Velasco G, Castellano Gauna D, Rodriguez Antolin A. Seizures and Neuropsychiatric Toxicity in Patients with Non-Metastatic CRPC Treated with New Antiandrogens: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat.* 2021;44(4):154-163.
- 25 - Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M; PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206.
- 26 - Tombal B, Sternberg CN, Hussain M, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of the efficacy of enzalutamide versus apalutamide for the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *ESMO Open.* 2022;7(3):100510.
- 27 - Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 Mar 10;:]. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):139-148.

Prostaatacarcinoom_tweedelijnsbehandeling_MCRPC

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen tweedelijns behandeling bij progressie tijdens/na docetaxel bij patiënten met een gemetastaseerd castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC)?

Aanbeveling

Indien er sprake is van een mCRPC met progressie tijdens of na docetaxel dan kan een behandeling met cabazitaxel 25 mg/m² plus prednison, abiraterone 1000 mg in combinatie met prednison 5 mg bid, of met enzalutamide 160 mg worden besproken. Het beste moment om deze therapie te starten moet met patiënt besproken worden. De patiënt dient in een MDO te worden besproken.

Bij mCRPC met symptomatische skeletmetastasering zonder viscerale of uitgebreide lymfogene metastasering moet behandeling met radium-223 overwogen worden.

Overwegingen

Bij progressie tijdens of na docetaxel kan gekozen worden voor abiraterone plus prednison, enzalutamide of cabazitaxel plus prednison. Hierbij moet opgemerkt worden dat er bij enzalutamide geen prednison als co-medicatie nodig is. Bij de keus voor cabazitaxel kan ook de uitgebreidheid van viscerale ziekte en snelheid van progressie van de ziekte en de noodzaak om een tumor respons te induceren een rol spelen. Op individueel niveau zal echter steeds bepaald moeten worden met welk van de beschikbare middelen gestart zal worden bij progressie. Bespreking binnen het MDO is daarom essentieel om een gestructureerd behandelingsprotocol te garanderen.

Voor patiënten met symptomatische progressieve botmetastasen bij een mCRPC is een behandeling met radium-223 eveneens een optie.

Voor behandeling met radium-223 is ossaal gelokaliseerde ziekte een vereiste, het grootste effect wordt gezien bij uitgebreidere botlokalisaties (>6) en verhoogd alkalische fosfatase. Samarium-153-EDTMP, Strontium-89 en Rhenium-188-HEDP zijn geïndiceerd voor pijnbestrijding in de palliatieve fase en zijn derhalve geen alternatief voor behandeling met radium-223 of andere systemische behandelingen.

Alhoewel Sipuleucel-T een betere overleving heeft getoond in een fase 3 studie [Kantoff 2010] is er op dit moment (nog) geen plaats in de behandeling van patiënten met een mCRPC. Dit middel is niet beschikbaar in Nederland.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiëntengroep: Patiënten met mCRPC tijdens of na behandeling met chemotherapie (docetaxel)

Intervention: Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamide, Radium-223

Comparison: Placebo of prednison

Outcome: Progressie-vrije overleving, algemene overleving, kwaliteit van leven, toxiciteit

Conclusies

Cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat cabazitaxel in combinatie met prednison leidt tot een betere progressie-vrije overleving dan mitoxantrone in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC TROPIC study, De Bono 2010(2)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat cabazitaxel in combinatie met prednison leidt tot een betere algehele overleving dan mitoxantrone in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC. TROPIC study, De Bono 2010(2)

Abiraterone plus prednison versus placebo plus prednison

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere progressie-vrije overleving dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC. COU-AA-301 study, Fizazi 2012(7)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC. COU-AA-301 study, Fizazi 2012(7)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere kwaliteit van leven dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC. COU-AA-301 study, Harland 2013(9)

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in toxiciteit tussen een abiraterone in combinatie met prednison en een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC. COU-AA-301 study, Fizazi 2012(7)

Enzalutamide versus placebo

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere radiologische progressie-vrije overleving dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC. AFFIRM-trial, Scher 2012(18)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC. AFFIRM-trial, Scher 2012(18)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere kwaliteit van leven dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC. AFFIRM-trial, Fizazi 2014(6)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot minder toxiciteit dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC. AFFIRM-trial, Scher 2012(18)

Radium-223 versus placebo

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC radium-223 leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo behandeling.

ALSYMPCA, Parker 2013(16)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC radium-223 leidt tot minder toxiciteit dan een placebo behandeling.

ALSYMPCA, Parker 2013(16)

Samenvatting literatuur

RCTs

De search identificeerde 5 studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn in 18 artikelen [Cella 2015(3), De Bono 2011(4), Fizazi 2015(5), Fizazi 2014(6), Fizazi 2012(7), Goodman 2014(8), Harland 2013(9), Hoskin 2014(10), Logothetis 2012(12), Merseburger 2015(13), Mulders 2014(14), Nome 2014(15), Parker 2013(16), Sartor 2014(17), Scher 2012(18), Sternberg 2014(19), Bahl 2013(1), Bono 2010(2)]. De TROPIC studie (met 2 artikelen) vergeleek cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison in 755 mannen met mCRPC die al een docetaxel handeling gehad hadden [Bahl 2013(1), Bono 2010(2)]. De COU-AA-301 studie (met zes artikelen) vergeleek abiraterone plus prednison versus prednison en placebo in 1195 patiënten met mCRPC die al een behandeling met docetaxel ondergaan hadden [De Bono 2011(4), Fizazi 2012(7), Goodman 2014(8), Harland 2013(9), Logothetis 2012(12), Mulders 2014(14)]. De AFFIRM studie (met vijf artikelen) vergeleek enzalutamide versus placebo in 1199 patiënten met mCRPC die al een behandeling met docetaxel ondergaan hadden [Cella 2015(3), Fizazi 2014(6), Merseburger 2015(13), Scher 2012(18), Sternberg 2014]. In de ALSYMPCA studie (met vier artikelen), werd bij 526 mCRPC patiënten een radium-223 behandeling vergeleken met placebo. Een deel van de patiënten heeft docetaxel ontvangen en een ander deel niet.

Kwaliteit van bewijs

In de ALSYMPCA studie, de COU-AA-301 studie en de AFFIRM-trial werden geen aspecten gevonden die risico op bias konden geven [Cella 2015(3), De Bono 2011(4), Fizazi 2014(6), 2012(7), Goodman 2014(8), Harland 2013(9), Hoskin 2014(10), Logothetis 2012(12), Merseburger 2015(13), Mulders 2014(14), Nome 2014(15), Parker 2013(16), Sartor 2014(17), Scher 2012(18), Sternberg 2014(19)]. In de TROPIC-studie waren patiënten en personeel niet geblindeerd wat een risico op bias kan geven [Bahl 2013(1), Bono 2010(2)].

A. Cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison

Effect op progressie-vrije overleving

De TROPIC studie rapporteerde een significant verschil tussen cabazitaxel en mitoxantrone wat betreft de progressie-vrije overleving. Respectievelijk, een mediane progressie-vrije overleving van 2.8 maanden (95%BI 2.4-3.0) en 1.4 (95%BI 1.4-1.7), en een HR van 0.74 (95%BI 0.64-0.86)

Bono 2010(2)

Effect op algehele overleving

De TROPIC studie rapporteerde een significant verschil tussen de cabazitaxel en mitoxantrone. Respectievelijk, een mediane algehele overleving van 15.1 maanden (95%BI 14.1-16.3) en 12.7 maanden (95%BI 11.6-13.7) en een HR van 0.70 (95%BI 0.59-0.83) [18]. Het percentage overlevenden is significant hoger in de cabazitaxel groep dan de mitoxantrone group (OR: 2.11, 95%BI 1.33-3.33) Bahl 2013(1)

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht van cabazitaxel vs mitoxantrone.

Effect op toxiciteit

Er zijn geen studies gevonden die het effect op algemene toxiciteit hebben onderzocht van cabazitaxel vs mitoxantrone.

Abiraterone plus prednison versus placebo plus prednison

Effect op progressie-vrije overleving.

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Respectievelijk, een mediane progressie-vrije overleving van 8.5 (95%BI: 8.3-11.1) maanden en 6.6 (95%BI: 5.6-8.3) maanden, met een HR van: 0.66 (95%BI: 0.58-0.76).

Effect op algehele overleving

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Respectievelijk, een mediane overleving van 15.8 (95%BI: 14.8-17.0) maanden en 11.2 (95%BI: 10.4-13.1) maanden, met een HR van: 0.65 (95%BI: 0.54-0.77).

Effect op kwaliteit van leven

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Een symptomatische verbetering gedurende de studieperiode in de totale FACT-P schaal is gevonden in 48% van de abiraterone groep en in 32% van de placebo groep, met een RR: 1.51 (95%BI: 1.24-1.83).

Effect op toxiciteit

De COU-AA-301 rapporteerde dat 23% en 19% van de patiënten in respectievelijk de abiraterone en placebo groep bijwerkingen (graad 3 of 4) hadden, die behandeling-gerelateerd waren. Dit is niet statistisch significant verschillend (RR: 1.19 (95%BI: 0.94-1.51)).

C. Enzalutamide versus placebo

Effect op radiologische progressie-vrije overleving

De AFFIRM-trial rapporteerde een significant verschil tussen de enzalutamide groep en placebo groep voor radiologische progressie-vrije overleving. Respectievelijk, een mediane radiologische progressie-vrije overleving van 8.3 en 2.9 maanden (geen standaarddeviatie of 95%BI vermeld), met een HR van: 0.40 (95%BI: 0.35-0.47).

Effect op algehele overleving

In de AFFIRM-trial is een significant verschil gevonden tussen de enzalutamide en placebo groep . Respectievelijk, met een mediane overleving van 18.4 (95%BI: 17.3-onbekend) en 13.6 (95%BI: 11.3-15.8), met een HR van: 0.63 (95%BI: 0.53-0.75).

Effect op kwaliteit van leven

De AFFIRM-trial rapporteerde een significant verschil tussen de enzalutamide en placebo groep. Een symptomatische verbetering gedurende de studie-periode in de totale FACT-P schaal is gevonden in 45% van de enzalutamide groep en in 14.5% van de placebo groep, met een RR van 2.91 (95%BI: 2.12-3.98).

Effect op toxiciteit

De AFFIRM-trial rapporteerde dat 45% en 53% van de geïncludeerde patiënten in respectievelijk de enzalutamide en placebo groep bijwerkingen graad 3 of 4 hadden. Dit is significant verschillend (RR: 0.85 (95%BI: 0.76-0.96)).

D. Radium-223 versus placebo

Effect op progressie-vrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressie-vrije overleving hebben onderzocht van radium-223 vs placebo.

Effect op algehele overleving

In de ALSYMPCA studie is een significant verschil gevonden tussen de radium-223 en placebo groep wat betreft algehele overleving. Respectievelijk, met een mediane overleving van 14.4 (95%BI: 12.5-15.5) en 11.3 (95%BI: 10.0-12.9), met een HR van 0.70 (95%BI: 0.56-0.88). Deze data zijn gestratificeerd in de studie en bevatten enkel patiënten die docetaxel hebben gekregen in het verleden.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht van radium-223 vs placebo.

Effect op toxiciteit

In totaal hadden 61% en 75% van de geïncludeerde patiënten in respectievelijk de radium-223 en placebo groep bijwerkingen graad 3 of 4 gerapporteerd. De RR hiervan is 0.82 (95%BI: 0.73-0.93).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the tropic trial. *Annals of oncology* 2013;2402-8. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Annals+of+oncology+2013%3A2402-8>
- 2 - Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;1147-54. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+\(London%2C+England\)+2010%3A1147-54](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+(London%2C+England)+2010%3A1147-54)
- 3 - Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: Additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Annals of Oncology*. 2015; 26: 179-85. [[link](#)]
- 4 - De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2011;364:1995-2005. [[link](#)]
- 5 - Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, Wit R, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *Journal of clinical oncology* 2015;723-31. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Journal+of+clinical+oncology+2015%3A723-31>
- 6 - Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology* 2014;1147-56. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Lancet+Oncology+2014%3A1147-56>
- 7 - Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012;983-92. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Lancet+Oncology+2012%3A983-92>
- 8 - Goodman OB, Jr., Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014; 17: 34-9. [[link](#)]
- 9 - Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2013;3648-57. #[European journal of cancer \(Oxford, England : 1990\) 2013;3648-57](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=European+journal+of+cancer+(Oxford,+England:+1990)+2013:3648-57)
- 10 - Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 1397-406. [[link](#)]
- 11 - Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 363(5): 411-422. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2010%2C+363\(5\)%3A+411-422](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2010%2C+363(5)%3A+411-422)
- 12 - Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012;1210-7. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Lancet+Oncology+2012%3A1210-7>
- 13 - Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, et al. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU international*. 2015; 115: 41-9. [[link](#)]
- 14 - Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *European urology* 2014;875-83. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=European+urology+2014%3A875-83>
- 15 - Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjoro T, Fossa SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scandinavian journal of urology*. 2014; 49: 211-17. [[link](#)]

- 16 - Parker C, Nilsson DHS, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 213-23. [[link](#)]
- 17 - Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 738-46. [[link](#)]
- 18 - Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1187-97. [[link](#)]
- 19 - Sternberg CN, Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Carbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *Annals of Oncology* 2014:429-34. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Annals+of+Oncology+2014%3A429-34>

Prostaatcarcinoom_best_supportive_care

Uitgangsvraag

Wat is de definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC)?

Aanbeveling

Indien er sprake is van een biochemische progressie onder LHRH behandeling dient een testosteron spiegel bepaling in serum plaats te vinden om het castratie niveau aan te tonen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat alvorens de diagnose CRPC wordt gesteld testosteron op castratie niveau dient te zijn en herhaalde PSA waarden een stijging te zien moeten geven.

Niveau 3 EAU richtlijnen

Samenvatting literatuur

Prostaatcarcinoom is een heterogene ziekte. In de dagelijkse praktijk wordt vaak een hormonaal gevoelige en een castratie-resistente fase onderscheiden in het beloop van de ziekte. De rol van androgenen en androgeen receptoren (AR) hierin is niet volledig opgehelderd, maar wordt wel steeds duidelijker. In het algemeen wordt aangenomen dat de onderliggende mechanismen die leiden tot androgeen onafhankelijkheid zowel AR-afhankelijk als AR-onafhankelijk zijn. Deze mechanismen zijn deels overlappend.

Enkele AR-onafhankelijke veranderingen die plaatsvinden in zich ontwikkelende prostaattumoren en van invloed lijken te zijn op de ontwikkeling van "klinische androgeen resistentie" zijn: deregulatie van apoptose door ontregeling van oncogenen (hoge expressie van bcl-2), met tevens een mogelijke invloed van bcl-2 op de integriteit van microtubuli. Daarnaast is er vaak een p53 mutatie. Beide factoren zijn geassocieerd met een klinisch meer agressief beloop.

AR-afhankelijke mechanismen: upregulatie van Epidermal Growth Factor (EGF) via de tyrosine kinase-pathway is een stimulator van paracrine en autocrine androgeen productie. Amplificatie en overexpressie van de AR is beschreven bij een deel van de prostaatcarcinomen, evenals stijging van de intracellulaire concentratie van androgenen door in-situ conversie. Ook fusie tussen genen die wel en/of niet androgeen-afhankelijk zijn, met mogelijk verandering in regulatie, zou een rol kunnen spelen. Hoge androgeenspiegels in gemetastaseerd weefsel die vaker zijn aangetoond suggereren een intracrine synthese van de androgenen.

Definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom

Dit is een beschrijvende term voor een heteroog ziektebeeld. Voorheen werd meestal de term hormoon

resistent gebruikt. Deze kon echter gebruikt worden voor patiëntengroepen met een duidelijk wisselende overleving. De exacte definitie blijft moeilijk en controversieel. Wij hebben hier besloten de omschrijving van de EAU over te nemen zoals voorgesteld in de Europese richtlijn van 2013 (tabel 22).

- + Castratie serum waarden voor testosteron [testosteron <50 ng/dL of <1.7 nmol/L]
- + Drie opeenvolgende stijgingen van PSA, met een minimaal interval van 1 week, resulterend in twee 50% toenames boven de nadir, met een minimale PSA >2 ng/mL
- + Anti-androgeen onttrekking gedurende minimaal 4 weken voor flutamide en minimaal 6 weken voor bicalutamide*
- + PSA progressie, ondanks verschillende hormonale manipulaties†

** Of anti-androgeen onttrekking of een tweedelijns hormonale behandeling moet gegeven zijn om aan de criteria voor een CRPC te voldoen als de patiënten behandeld werden met anti-androgenen in het kader van een gecombineerde androgeen blokkade of 'step up' therapie na PSA progressie onder LHRH therapie.*

† Progressie van botlaesies: progressie of nieuwe laesies van twee of meer laesies op een botscan of viscerale laesies volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) en lymfeklieren >2 cm in diameter.

De term *castratie-resistent* is momenteel te verkiezen boven de term *hormoon-resistent* gezien de huidige kennis over androgeen afhankelijkheid zoals hierboven omschreven. De relevantie van deze woordkeus blijkt uit de effecten van nieuwe geneesmiddelen als abirateron en enzalutamide, waarbij er sprake is van castratie-resistentie maar er tegelijk bestaat nog steeds hormonale gevoeligheid bestaat.

Definitie van terugkeer prostaatcarcinoom na castratie

De term castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC) wordt voornamelijk gebruikt vanwege de implicaties van recente bevindingen dat het uitgebreide prostaatcarcinoom niet uniform refractair is voor hormonale manipulatie en dat androgenen en de progressie van ziekte veelal afhankelijk zijn (of in ieder geval niet onafhankelijk) van androgeen-androgeen receptor interacties. Het castratie-resistente maar nog steeds hormoon-gevoelige prostaatcarcinoom is nu duidelijker gekarakteriseerd, waarbij nieuwe medicamenten gericht op ofwel de androgeen receptor, zoals enzalutamide, of androgeen synthese, via CYP17 inhibitie zoals abirateron [zie hierna] worden beschreven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom_radionucliden

Uitgangsvraag

Welke behandeling is geïndiceerd voor pijnlijke botmetastasen bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC)?

Aanbeveling

Bij prostaatcarcinoom met symptomatische skeletmetastasering kan palliatieve pijnstilling met Samarium-153-EDTMP, Strontium-89-chloride of Rhenium-188-HEDP overwogen worden.

Overwegingen

Het botzoekende radiofarmacon $^{223}\text{Radium}$ dichloride is in Nederland geregistreerd voor de indicatie levensverlenging en voorkomen van ossale complicaties (zie voor meer informatie de module tweedelijns middelen na androgeen receptor blokkade therapie). $^{223}\text{Radium}$ is niet geregistreerd voor pijnstilling in de palliatieve fase, en kan daarom voor deze indicatie niet worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiëntengroep: Patiënten met mCRPC en pijnlijke botmetastasen

Intervention: Behandeling met radionucliden (Samarium-153-EDTMP, Strontium-89, Rhenium-188-HEDP, Radium-223)

Comparison: Geen behandeling of een (of meer) van de andere radionucliden behandeling

Outcome: Reductie van pijnklachten, kwaliteit van leven, toxiciteit, duur respons

Conclusies

$^{89}\text{Strontium}$ vs placebo

Er is conflicterend bewijs van lage tot matige kwaliteit over het effect van $^{89}\text{Strontium}$ op reductie van pijn in vergelijking met placebo bij patiënten met mCRPC.

Buchali 1988(4); Lewington 1991(6); Porter 1993(11)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat $^{89}\text{Strontium}$ een positief effect heeft op kwaliteit van leven vergeleken met placebo.

Porter 1993(11)

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van $^{89}\text{Strontium}$ versus placebo op toxiciteit (graad 3 of 4 bijwerkingen, witte bloedcellen, bloedplaatjes) bij patiënten met mCRPC

Bilen 2015(3); Porter 1993

$^{89}\text{Strontium}$ vs $^{153}\text{Samarium}$

Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij patiënten met mCRPC en pijnlijke botmetastasen er geen statistisch significant verschil is op reductie van pijn tussen $^{89}\text{Strontium}$ en $^{153}\text{Samarium}$.

Bacyk 2006(2)

¹⁸⁶Rhenium vs placebo

Er is bewijs van lage kwaliteit dat ¹⁸⁶Rhenium een hogere reductie van pijn geeft dan placebo bij patiënten met mCRPC.

²²³Radium vs placebo

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC de kwaliteit van leven significant hoger is in de ²²³Radium groep dan in de placebo groep.

Parker 2013(10)

Er is bewijs van lage tot hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC de toxiciteit niet statistisch significant verschillend is tussen ²²³Radium en placebo.

Parker 2013(10), Nilsson 2007(8)

¹⁵³Samarium vs placebo

Er is bewijs van matige kwaliteit dat bij patiënten met mCRPC het aantal complete responders hoger is in de groep ¹⁵³Samarium dan in de placebo groep.

Sartor 2004(14)

Er is bewijs van lage kwaliteit dat patiënten met mCRPC de toxiciteit niet verschillend is tussen ¹⁵³Samarium en placebo.

Sartor 2004(14)

Samenvatting literatuur

A. ⁸⁹Strontium vs placebo

Gewenste effecten

Effect op reductie van pijn

Drie studies rapporteerden over de reductie van pijn. Alle drie gemeten op een ander tijdstip na behandeling en daarom niet gepooled. Buchali et al rapporteerden dat 7/19 patiënten in de ⁸⁹Strontium groep reductie van pijn observeerden na 1 tot 3 jaar na behandeling en in de placebo groep was dit 11/22. Dit was niet statistisch significant verschillend [Buchali 1988(4)]. Lewington et al onderzochten de reductie van pijn 5 weken na de behandeling, 4/12 (33.3%) personen in de ⁸⁹Strontium-groep rapporteerde reductie van pijn en in de placebo groep was dit 1/14 (7,1%). Dit was significant verschillend, maar de p-waarde is niet gerapporteerd [Lewington 1991(6)]. De derde studie van Porter et al [Porter 1993(11)] onderzocht het succes van de behandeling aan de hand van verminderde pijn scores zonder verhoging van pijnmedicatie of radiotherapie. Bij 70% van de patiënten in de ⁸⁹Strontium groep werd de pijn minder en in de placebo groep was dit 50% (p-waarde niet gerapporteerd).

Effect op kwaliteit van leven

Porter et al [1993](11) onderzochten kwaliteit van leven aan de hand van een vragenlijst (details niet gegeven). De multivariate analyse van alle vragenlijsten gaf een positief effect van ⁸⁹Strontium op de kwaliteit van leven (p= 0.006).

Effect op duur van respons

Er zijn geen studies gevonden die het effect op de duur van de respons van $^{89}\text{Strontium}$ vergeleken met placebo onderzocht hebben.

Ongewenste effecten

Effect op toxiciteit

Twee studies rapporteerden de bijwerkingen [Bilen 2015(3), Porter 1993(11)]. In Buchali et al [1988](4) is het totaal aantal bijwerkingen graad 3 of 4 gerapporteerd en die was niet verschillend tussen $^{89}\text{Strontium}$ en placebo (RR=1.50 (95%BI 0.86-2.6). In de studie van Porter et al [1993] werden de witte bloedcellen (RR=13.2, 95%BI: 0.8-224.1) en bloedplaatjes (RR=9.5 (95%BI: 2.4-38.8) bijwerkingen gerapporteerd en het percentage was hoger in de $^{89}\text{Strontium}$ groep dan in de placebo groep.

B. $^{89}\text{Strontium}$ vs $^{153}\text{Samarium}$

Gewenste effecten

Effect op reductie van pijn

Bacyk et al [2007](2) onderzochten de reductie van pijn aan de hand van de VAS (0-10) twee maanden na behandeling. In de groep met $^{89}\text{Strontium}$ had 10/30 (33%) een compleet effect (VAS<2) en in de groep met $^{153}\text{Samarium}$ was dat 12/30 (40%). Er is geen p waarde gerapporteerd. (RR=0.83 (95%BI: 0.43-1.63).

Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

Ongewenste effecten

Effect op toxiciteit

Geen enkele studie rapporteerde het effect op toxiciteit.

C. $^{186}\text{Rhenium}$ vs placebo

Gewenste effecten

Effect op reductie van pijn

De Placorhen studie laat een hogere reductie van pijn zien in de $^{186}\text{Rhenium}$ groep dan in de placebo groep (65% en 36%, respectievelijk, p=0.01) [Atkison 2012(1)].

Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

Ongewenste effecten

Effect op toxiciteit

Geen enkele studie rapporteerde het effect op toxiciteit.

D. ²²³Radium vs placebo*Gewenste effecten*Effect op reductie van pijn

Geen enkele studie rapporteerde het effect op reductie van pijn.

Effect op kwaliteit van leven

Parker et al [2013](10) rapporteerden de kwaliteit van leven aan de hand van de FACT-P vragenlijst. Op twee manieren is dit gerapporteerd. Een verbetering van de score tijdens de behandeling werd gezien in 25 % van de patiënten in de ²²³Radium groep en in 16% van de placebo groep (p=0.02). De gemiddelde verandering van score tussen baseline en 16 weken was verschillend tussen beide groepen. (-2.7 in de ²²³Radium groep en -6.8 in de placebo groep, p=0.006).

Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

*Ongewenste effecten*Effect op toxiciteit

Zowel Parker et al [2013](10) en Nilsson et al [2007](8) rapporteerden bijwerkingen. Parker et al [2013](10) vonden geen significant verschil in graad 3 of 4 bijwerkingen tussen ²²³Radium en placebo. Nilsson et al [Nilsson 2007](8) rapporteerden haematologische bijwerkingen en dit percentage was niet significant verschillend tussen ²²³Radium en placebo; ook de serieuze bijwerkingen waren niet significant verschillend.

E. ¹⁵³Samarium vs placebo*Gewenste effecten*Effect op reductie van pijn

Sartor et al [2004](14) onderzochten reductie van pijn aan de hand van respons op de behandeling. In de ¹⁵³Samarium groep waren er 38/101 (38%) complete responders en in de placebo groep was dat 9/51(18%) RR=2.91 (95%BI: 1.12-4.06).

Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

*Ongewenste effecten*Effect op toxiciteit

Sartor et al [2004](14) rapporteerden haematologische bijwerkingen en deze waren niet significant verschillend tussen ¹⁵³Samarium en placebo.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Adkison J, McHaffie D, Bentzen S, et al. Phase I Trial of Pelvic Nodal Dose Escalation with Hypofractionated IMRT for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1;82(1):184-90. #[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int+J+Radiat+Oncol+Biol+Phys.+2012+Jan+1%3B82\(1\)%3A184-90](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int+J+Radiat+Oncol+Biol+Phys.+2012+Jan+1%3B82(1)%3A184-90)
- 2 - Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowinski J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2007; 28: 245-50. [[link](#)]
- 3 - Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, Pagliaro LC, Araujo JC, Aparicio A, et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer*. 2015; 121: 69-76. [[link](#)]
- 4 - Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1988; 14: 349-51. [[link](#)]
- 5 - Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study. Journal of nuclear medicine*. 2002; 43: 1150-6. [[link](#)]
- 6 - Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer*. 1991; 27: 954-8. [[link](#)]
- 7 - Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 20-6. [[link](#)]
- 8 - Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The Lancet Oncology*. 2007; 8: 587-94. [[link](#)]
- 9 - Oosterhof GO, Roberts JT, Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *European urology* 2003;519-26. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=European+urology+2003%3A519-26>.
- 10 - Parker C, Nilsson DHS, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 213-23. [[link](#)]
- 11 - Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol*. 1993; 20: 38-43. [[link](#)]
- 12 - Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25: 805-13. [[link](#)]
- 13 - Roque IFM, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD003347. [[link](#)]
- 14 - Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 940-5. [[link](#)]

Prostaatacarcinoom_radiotherapie

Uitgangsvraag

Welke behandeling is geïndiceerd voor pijnlijke botmetastasen bij patiënten met een mCRPC?

Aanbeveling

Bij prostaatacarcinoom met gelokaliseerde symptomatische skeletmetastasering moet palliatieve uitwendige bestraling met eenmaal 8 Gy overwogen worden.

Overwegingen

Bij patiënten met beperkte botmetastasering zonder andere metastasering en met verwachte gunstige prognose (oligometastasering) worden veelal hogere doses uitwendige bestraling gegeven (bijvoorbeeld 30-39 Gy conventioneel of via stereotaxie), echter de meerwaarde hiervan is nog niet eenduidig aangetoond.

Bij dreigende dwarslaesie of fracturen dient met spoed overlegd te worden met de neuroloog of neurochirurg, orthopeed en radiotherapeut omtrent juiste behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiëntengroep: Patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC) en pijnlijke botmetastasen

Intervention: Uitwendige radiotherapie

Comparison: Geen behandeling of een (of meer) van de andere behandelingen

Outcome: Reductie van pijnklachten, Kwaliteit van leven, Toxiciteit

Conclusies

Radiotherapie versus ⁸⁹Strontium⁹

Er is bewijs van lage kwaliteit gevonden dat bij patiënten met mCRPC het effect van ⁸⁹Strontium en radiotherapie vergelijkbaar is op de reductie van pijnklachten [Oosterhof 2003]⁽⁹⁾.

Er is onduidelijk bewijs van lage kwaliteit gevonden over het effect van ⁸⁹Strontium op toxiciteit in vergelijking met placebo bij patiënten met mCRPC (toxiciteit gemeten als pijnscheuten, misselijkheid en braken, diarree, en haematologische bijwerkingen) [Oosterhof 2003]⁽⁹⁾.

Samenvatting literatuur

RCTs

Er is een studie gevonden [Oosterhof 2003]⁽⁹⁾ die bij patiënten met mCRPC het effect van uitwendige radiotherapie vergeleek met ⁸⁹Strontium. Er werden 203 mannen geïnccludeerd.

Kwaliteit van bewijs

De manier van randomiseren en de procedure van het toekennen van de interventie is niet duidelijk

beschreven. Blindering is bij deze interventies niet mogelijk. Dit samen kan leiden tot een risico op bias.

Radiotherapie versus ⁸⁹Strontium⁹

Gewenste effecten

Effect op reductie van pijnklachten

Het percentage van patiënten met mCRPC dat reductie van pijn rapporteerde was vergelijkbaar in elke arm (33.3% vs 34.7%) in de studie van Oosterhof et al [2003]⁽⁹⁾.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect van radiotherapie op kwaliteit van leven bestudeerd hebben bij patiënten met mCRPC.

Ongewenste effecten

Effect op toxiciteit

Oosterhof et al vonden een lager percentage mannen met pijnscheuten in de groep met radiotherapie (8.2%) dan in de groep met ⁸⁹Strontium (18.4%) en diarree werd meer genoteerd in de groep met radiotherapie (8.3%) dan in de groep met ⁸⁹Strontium (2%). Het percentage misselijkheid en braken was 4% in de groep met ⁸⁹Strontium en 1% in de groep met radiotherapie. In de ⁸⁹Strontium groep rapporteerde niemand haematologische bijwerkingen en in de radiotherapiegroep was dat 2% [Oosterhof 2003]⁽⁹⁾. P-waarden werden niet gerapporteerd en het is niet mogelijk om deze te berekenen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 15-09-2016

Laatst geautoriseerd : 15-09-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Adkison J, McHaffie D, Bentzen S, et al. Phase I Trial of Pelvic Nodal Dose Escalation with Hypofractionated IMRT for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):184-90. #http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int+J+Radiat+Oncol+Biol+Phys.+2012+Jan+1%3B82(1)%3A184-90
- 2 - Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowinski J. ⁸⁹Sr versus ¹⁵³Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2007; 28: 245-50. [\[link\]](#)
- 3 - Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, Pagliaro LC, Araujo JC, Aparicio A, et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer.* 2015; 121: 69-76. [\[link\]](#)
- 4 - Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of ⁸⁹-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1988; 14: 349-51. [\[link\]](#)
- 5 - Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (¹⁸⁶Re)-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study. Journal of nuclear medicine.* 2002; 43: 1150-6. [\[link\]](#)
- 6 - Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 954-8. [\[link\]](#)

- 7 - Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11: 20-6. [[link](#)]
- 8 - Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The Lancet Oncology*. 2007; 8: 587-94. [[link](#)]
- 9 - Oosterhof GO, Roberts JT, Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *European urology* 2003;519-26. #<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=European+urology+2003%3A519-26>.
- 10 - Parker C, Nilsson DHS, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 213-23. [[link](#)]
- 11 - Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol*. 1993; 20: 38-43. [[link](#)]
- 12 - Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25: 805-13. [[link](#)]
- 13 - Roque IFM, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD003347. [[link](#)]
- 14 - Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 940-5. [[link](#)]

Prostaatcarcinoom - Botmetastasen_bisfosfonaten_en_denosumab

Uitgangsvraag

Wat is - bij patiënten met CRPC met botmetastasen - het effect van bisfosfonaten [clodronaat, pamidronaat of zoledronaat] en denosumab [in vergelijking met placebo] op preventie en reductie van 'skeletal related events' (SRE's), pijn, morbiditeit en mortaliteit?

Aanbeveling

Cruciale uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn: pijn, SRE, SRE-vrije overleving, kwaliteit van leven (QoL).

Clodronaat

Gezien de zowel gewenste als ongewenste effecten, kan worden overwogen patiënten met CRPC en botmetastasen te behandelen met clodronaat 2080 mg/dag oraal. De voor- en nadelen dienen echter in overleg met de patiënt te worden besproken om tot een gezamenlijke besluitvorming te komen. Gezien de ongewenste effecten is het verstandig daarbij ook alternatieven te overwegen.

Pamidronaat

Gezien het gebrek aan gewenste effecten, dienen patiënten met CRPC en botmetastasen niet te worden behandeld met pamidronaat 90 mg i.v.

Zoledronaat/Denosumab

Gezien de gewenste effecten kan worden overwogen patiënten met CRPC en botmetastasen te behandelen met zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken, met name om SRE's te voorkomen. Daarbij dient echter te worden afgewogen dat in vergelijking met zoledronaat, denosumab betere effecten geeft. Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab kunnen ook andere, secundaire redenen (kosteneffectiviteit) een rol spelen.

Overwegingen

Clodronaat

Na tenminste 10 jaar follow-up werd in de met clodronaat behandelde groep een absolute toename van de algehele overleving van 8% geconstateerd na 8 jaar (22% versus 14% in de placebo groep). Deze toename in overleving werd alleen in de groep van mannen met botmetastasen vastgesteld, niet in de groep zonder botmetastasen [Dearnaley 2009].

Behalve deze en andere gewenste effecten kent clodronaat echter ook ongewenste effecten.

Pamidronaat

Geen

Zoledronaat

De kwaliteit van het bewijs pleit voor een sterke aanbeveling, met name vanwege de positieve effecten op SRE's. Elders in deze richtlijn echter wordt de effectiviteit van zoledronaat vergeleken met die van denosumab.

Onderbouwing

Conclusies

Clodronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen verlengt clodronaat 2080 mg/dag oraal de SRE vrije overleving en voorkomt het teruggang in QoL.

Pamidronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen heeft pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect op pijn en waarschijnlijk geen effect op SRE en QoL.

Zoledronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen voorkomt zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken SRE's; het heeft geen effect op pijn en waarschijnlijk geen effect op QoL.

Samenvatting literatuur

Cruciale uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn: pijn, SRE, SRE-vrije overleving, kwaliteit van leven (QoL).

Clodronaat

Beschrijving studies

Er werden twee trials gevonden die het gebruik van clodronaat evalueerden [Adami 1989; Dearnaley 2009]. In de eerste trial kregen 13 mannen met botmetastasen t.g.v. prostaatcarcinoom clodronaat 300 mg/dag i.v. of placebo toegediend [Adami 1989]. De tweede trial evalueerde het effect van clodronaat [2080 mg/dag oraal] vs. placebo bij 311 mannen met botmetastasen en prostaatcarcinoom. Er werd maximaal drie jaar behandeld [Dearnaley 2003].

Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van zeer laag tot hoog voor de cruciale uitkomstmaten. Er waren met name beperkingen in de nauwkeurigheid van de uitkomsten van beide trials. De uitkomst van de trial van Adami & Mian werd afgewaardeerd omdat de trial na twee weken voortijdig werd gestopt, zonder dat er

duidelijke regels voor het stoppen van de trial waren afgesproken. Ook betrof het hier een eerste trial met zeer goede uitkomsten, waarbij een risico van te optimistische resultaten bestaat. Voor indirectheid qua populatie, interventie of uitkomstmaten werd niet afgewaardeerd.

Gewenste effecten

Effect op pijn en/of inname van pijnstillers

De gegevens werden weergegeven in een figuur, waarbij er sprake leek van een daling van ongeveer 12 punten [op een visueel analoge schaal (VAS) van 20 punten] bij de clodronaat groep, tegenover een ongeveer gelijkblijvende score in de placebogroep ($p < 0.01$).

Effect op skeletal related events (SRE's)

Na 2 jaar behandeling kende de clodronaat groep 8% meer overleving zonder symptomatische botprogressie dan de placebo groep (95%BI: -1%-18%) [Dearnaley et al 2003]. De mediane tijd tot symptomatische botprogressie of sterfte t.g.v. prostaatcarcinoom was 4.3 maanden langer in clodronaat groep (95%BI: 0.8-11.5 maanden) na een mediane behandeling van 58 maanden.

Effect op overleving

De algemene overleving was hoger in de clodronaat groep, zowel na twee jaar behandeling (6.5% meer overleving; 95%BI: -1-14%); als na een mediaan van 58 maanden behandeling (20% meer overleving; 95%BI: -3%-38%); als na een mediane follow up van 11.5 jaar (HR 0.77; 95%BI: 0.60-0.98; $p=0.03$) [Dearnaley et al 2009].

Effect op kwaliteit van leven

Het gebruik van clodronaat beschermde tegen een teruggang in de World Health Organization performance status (-29%; 95%BI: -44% tot -8%).

Ongewenste effecten

Er kwamen (in vergelijking met placebo) 71% meer bijwerkingen voor in de clodronaat groep (95%BI: 21%-141%) waarbij 181% meer bijwerkingen die aanleiding waren om de dosering aan te passen (95%BI: 78%-344%). Deze bijwerkingen werden daarmee als ernstig gezien; een gradering van de ernst van bijwerkingen werd niet gebruikt.

Pamidronaat

Beschrijving studies

Eén trial evalueerde het effect van pamidronaat 90 mg i.v. elke 3 weken vs. placebo, bij 378 mannen met pijnlijke botmetastasen en prostaatcarcinoom [Small et al 2003]. Er werd maximaal 27 weken behandeld.

Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs van de cruciale uitkomstmaten was hoog tot matig. Voor de uitkomst SRE werd afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid: het geïncludeerde aantal patiënten was onvoldoende om een significant verschil te meten. Voor de uitkomsten mobiliteit en bijwerkingen werd afgewaardeerd omdat de primaire data niet werden gerapporteerd.

Gewenste effecten

Effect op pijn en/of inname van pijnstillers

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee groepen voor wat betreft de verandering vanaf de begin pijnscore, waarvoor de Brief Pain Inventory (BPI) werd gebruikt. Een verandering van meer dan 3 punten op de BPI werd als klinisch relevant beschouwd. In de groep met de slechtste begin pijnscore veranderde de BPI gemiddeld -0.60 vs. -0.65 punten [$p=0.98$]. In de groepen met een gemiddelde begin BPI score en de beste BPI begin score waren die veranderingen -0.40 vs. -0.27 ($p=0.71$) en -0.15 vs. 0.26 ($p=0.19$), respectievelijk. Het gebruik van morfine verschilde ook niet tussen de twee groepen, met een verandering in oraal equivalent morfine gebruik van 28.5 vs. 16.6 ($p=0.31$).

Effect op SRE's

SRE's werden even vaak gezien in beide groepen (25%) na 27 weken.

Effect op overleving

Het effect op de overleving werd niet gerapporteerd.

Effect op kwaliteit van leven

Er waren geen verschillen in mobiliteit uitkomsten (gegevens niet weergegeven).

Ongewenste effecten

Er waren (in vergelijking met placebo) geen verschillen in bijwerkingen (gegevens niet weergegeven).

Zoledronaat

Beschrijving studies

Eén trial evalueerde de effectiviteit van zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken vs. placebo, bij 422 patiënten met CRPC en een geschiedenis van botmetastasen [Saad 2002]. De trial arm van 221 patiënten die oorspronkelijk 8 mg zoledronaat i.v. kreeg, werd naar 4 mg verlaagd wegens niertoxiciteit en de oorspronkelijke infusietijd van 5 minuten werd naar 15 minuten verlengd. De hier gerapporteerde uitkomsten betreffen steeds die van de groep die vanaf het begin 4 mg. kreeg vs. placebo.

De STAMPEDE trial evalueert de effectiviteit van zoledronaat in patiënten met prostaatacarcinoom met botmetastasen. Deze trial is nog bezig met het rekruteren van patiënten [James 2008, www.stampedetrial.org].

Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs was hoog tot matig. Voor de uitkomsten wervelfracturen, niet-wervelfracturen, botbestraling, botchirurgie, ruggenmerg compressie en mortaliteit werd afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid. Voor de kwaliteit van leven uitkomsten werd afgewaardeerd omdat de primaire data niet waren weergegeven.

Gewenste effecten

Effect op pijn en/of inname van pijnstillers

De gemiddelde pijn uitkomsten, gemeten met de BPI, gingen in beide groepen omhoog zonder een significant verschil in stijging tussen de zoledronaat 4 mg en placebo groep na 15 maanden behandeling (0.58 vs. 0.88; $p=0.13$), en met een significant verschil na 24 maanden behandeling (0.58 vs. 1.05; $p=0.02$) [Saad 2002; Saad 2004]. Een dergelijk klein verschil in BPI score (-0.47; 95%BI:-0.88 tot -0.06) lijkt klinisch niet relevant. Na 60 weken behandeling had 33% van de zoledronaat 4 mg patiënten kans op een significante response op de BPI, hier gedefinieerd als een twee punten daling, vs. 25% van de placebo patiënten [verschil: 8%; 95%BI: 0.5%-15.6%; $p=0.04$] [Weinfurt 2006]. In een post hoc subgroep analyse was de response op pijn gunstiger voor die patiënten die al pijn hadden bij het begin van de trial [Saad 2010].

Effect op SRE's

Na 15 en na 24 maanden behandeling waren er minder SRE's in de zoledronaat groep dan in de placebo groep (-11.1%; 95%BI:-20.3% tot -1.8%; $p=0.02$ respectievelijk -11.0%; 95%BI: -20.2% tot -1.3%; $p=0.03$) [Saad 2002, 2004]. De mediane tijd tot een eerste SRE was 488 vs. 321 dagen (HR 0.68; 95%BI: 0.51-0.91; $p=0.01$) [Saad 2004]. Er werden 9% minder pathologische fracturen gezien in de zoledronaat groep [95%BI: -16.3 tot -1.8; $p=0.02$] [Saad 2002]. Ook voor de andere componenten van SRE's was er een vermindering na 15 maanden behandeling met zoledronaat, echter, steeds niet statistisch significant: wervelfracturen: -4.4% [95%BI: -8.9-0.1%]; niet-wervelfracturen -5.6% (95%BI: -12.0-0.8%); botbestraling -6.4% (95%BI: -14.8-1.9%); botchirurgie -1.0% (95%BI: -4.2-2.1%); ruggenmerg compressie -2.5% (95%BI: -6.9-1.8%) [Saad 2002]. In een post hoc subgroep analyse, waarbij patiënten met pijn bij randomisatie werden vergeleken met patiënten zonder pijn bij randomisatie, leken de effecten van zoledronaat gunstiger voor de groep patiënten zonder pijn.. Zo was het verschil in de percentages patiënten met ≥ 1 SRE groter in de groep patiënten zonder pijn (-39%) dan in de groep patiënten met pijn (-18%), steeds in vergelijking met placebo [95%BI en p-waardes niet gegeven]. In de groep patiënten zonder pijn werd de mediane tijd tot aan de eerste SRE niet gehaald in de zoledronaat groep, vs. 15 maanden in de placebo groep [$p=0.04$]. Bij de patiënten met pijn was het verschil tussen zoledronaat en placebo niet significant (17 vs. 11 maanden; $p=0.09$).

Effect op overleving

Na 15 maanden behandeling waren er in de zoledronaat groep 25 patiënten overleden, vs. 32 patiënten in de placebogroep. Dit waren 4.1% minder sterfgevallen in de zoledronaat groep (95%BI: -10.5%-2.4%) [Saad 2002].

Effect op kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven, gemeten met de FACT-G quality of life en de EURO-QoL, verslechterde in beide behandelgroepen, zonder een significant verschil tussen de groepen [gegevens niet gerapporteerd]. Hetzelfde gold voor het niveau van functioneren, gemeten met de ECOG performance score (gegevens niet gerapporteerd) [Saad 2002].

Ongewenste effecten

Er waren [in vergelijking met placebo] geen verschillen in bijwerkingen [gegevens niet weergegeven]. In beide groepen stopten rond de 10% van de patiënten met de behandeling vanwege ernstige bijwerkingen [Saad 2002]. Na 15 maanden behandeling hadden 4 patiënten (2.0%) uit de zoledronaat groep een graad 3 of 4 hypocalciëmie; 7 (3.3%) patiënten uit de zoledronaat groep vs. 2 (1.0%) patiënten uit de placebo groep hadden een graad 4 creatinine stijging. Geen enkele patiënt had een graad 4 stijging [Saad 2002].

Denosumab

Er werden geen trials gevonden die de effectiviteit van denosumab vs. placebo evalueerden.

Conclusies

Clodronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat clodronaat 300 mg/dag i.v. een vermindering van de pijn geeft na een behandeling van twee weken [Adami 1989]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal na twee jaar behandeling de bot-symptoomvrije overleving verbetert [Dearnaley 2003]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal na 58 maanden behandeling de bot-symptoomvrije overleving verlengt [Dearnaley 2003]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal beschermt tegen een teruggang in de World Health Organization performance status [Dearnaley 2003]

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

<p style="text-align: center;">Zeer laag</p>	<p><i>Pijn</i></p> <p>Clodronaat 300 mg/dag i.v. een vermindering van de pijn geeft na een behandeling van twee weken.</p> <p>Adami 1989</p>
<p style="text-align: center;">Matig</p>	<p><i>SRE vrije overleving</i></p> <p>Clodronaat 2080 mg/dag oraal verbetert na twee jaar behandeling de bot-symptoomvrije overleving.</p> <p>Dearnaley 2003</p>
<p style="text-align: center;">Hoog</p>	<p><i>SRE vrije overleving</i></p> <p>Clodronaat 2080 mg/dag oraal verlengt na 58 maanden behandeling de bot-symptoomvrije overleving.</p> <p>Dearnaley 2009</p>
<p style="text-align: center;">Hoog</p>	<p><i>QoL</i></p> <p>Clodronaat 2080 mg/dag oraal beschermt tegen een teruggang in de World Health Organization performance status in vergelijking met placebo.</p> <p>Dearnaley 2003</p>
<p>Algehele kwaliteit van bewijs = hoog.</p>	

Pamidronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op pijn na 27 weken behandeling [Small 2003]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op SRE na 27 weken behandeling [Small 2003]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op de mobiliteit [Small 2003]

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = matig

Hoog	<p><i>Pijn</i></p> <p>Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op pijn na 27 weken behandeling.</p> <p>Small 2003</p>
Matig	<p><i>SRE</i></p> <p>Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op SRE na 27 weken behandeling.</p> <p>Small 2003</p>
Matig	<p><i>QoL</i></p> <p>Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op de mobiliteit in vergelijking met placebo.</p> <p>Small 2003.</p>
Algehele kwaliteit van bewijs = matig	

Zoledronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken geen effect van klinische betekenis heeft op pijn na 15 of 24 maanden behandeling [Saad 2002, Saad 2004]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken het aantal SRE's met 11% vermindert na 15 of 24 maanden behandeling en het aantal pathologische fracturen met 9% vermindert na 15 maanden behandeling [Saad 2002, Saad 2004]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op kwaliteit van leven of niveau van functioneren na 15 maanden behandeling [Saad 2002].

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

Hoog	<p><i>Pijn</i></p> <p>Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect van klinische betekenis op pijn na 15 of 24 maanden behandeling.</p> <p>Saad 2002, 2004</p>
Hoog	<p><i>SRE</i></p> <p>Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken vermindert het aantal SRE's met 11% na 15 of 24 maanden behandeling en vermindert het aantal pathologische fracturen met 9% na 15 maanden behandeling.</p> <p>Saad 2002, 2004</p>
Matig	<p><i>QoL</i></p> <p>Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op kwaliteit van leven of niveau van functioneren na 15 maanden behandeling in vergelijking met placebo.</p> <p>Saad 2002, 2004</p>
Algehele kwaliteit van bewijs = hoog.	

Zie ook [literatuursearches](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom - Botmetastasen zoledronaat_en_denosumab

Uitgangsvraag

Wat is - bij patiënten met CRPC met botmetastasen - het effect van zoledronaat in vergelijking met denosumab - op preventie en reductie van 'skeletal related events' (SRE's), pijn, morbiditeit en mortaliteit?

Aanbeveling

Cruciale uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn: pijn, SRE, SRE-vrije overleving, kwaliteit van leven (QoL).

Gezien de gewenste effecten dienen patiënten met CRPC en botmetastasen te worden behandeld met zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken óf denosumab 120 mg s.c., met name om SRE's te voorkomen. Daarbij dient te worden afgewogen dat in vergelijking met zoledronaat, denosumab statistisch een iets beter effect laat zien op het ontstaan van SRE's. Gezien het ontbreken van invloed op ziekte progressie van zowel denosumab als zoledroninezuur is dit klinisch weinig relevant. Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab kunnen echter ook andere, secundaire redenen (kosten-effectiviteit) een rol spelen. Gezien het ontbreken van invloed op ziekte progressie van de CRPC van zowel denosumab als zoledroninezuur gaat de voorkeur uit naar de meest kosteneffectieve behandeling.

Overwegingen

Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab zullen ook secundaire redenen een rol spelen, waaronder de kosten-effectiviteit. Het BOM-advies [2012] geeft aan dat is aangetoond dat denosumab ten opzichte van zoledroninezuur effectiever is in het voorkomen van een SRE (secundaire eindpunt), maar vanwege de kostprijs van de medicatie geen voorkeur van denosumab boven zoledronaat.

Daarbij wordt echter voorbij gegaan aan het feit dat denosumab subcutaan toegediend wordt en zoledronaat intraveneus. Beide middelen kunnen in de thuissituatie worden toegediend. Bij denosumab is monitoring van de nierfunctie niet nodig.

Onderbouwing

Conclusies

Samenvatting literatuur

Twee trials evalueerden de effectiviteit van denosumab vs. zoledronaat. De eerste trial was niet geblindeerd en randomiseerde 33 patiënten met prostaatcarcinoom en botmetastasen tussen denosumab 180 mg s.c. iedere 4 weken of zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken. Deze trial was onderdeel van een grotere trial met ook andere kankersoorten dan prostaatcarcinoom [Fizazi 2009a, Fizazi 2009b]. De tweede trial was dubbelblind van opzet en randomiseerde 1904 patiënten met prostaatcarcinoom en botmetastasen tussen 120 mg denosumab s.c. of zoledronaat 4 mg i.v. elke vier weken [Fizazi 2011, Miller 2011, Shore 2011].

Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld voor de uitkomsten van de grootste trial en was voor de cruciale uitkomstmaten hoog. Voor de uitkomst osteonecrose van de kaak werd de kwaliteit afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid.

Gewenste effecten

Effect op pijn en/of inname van pijnstillers

Effecten op pijn en/of inname van pijnstillers werden niet geëvalueerd.

Effect op SRE's

In de eerste trial waren de patiëntengroepen niet gelijk. In de denosumab groep had 52% van de patiënten al een SRE doorgemaakt, tegenover 24% van de patiënten in de zoledronaat groep. Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal patiënten met een SRE na 25 weken (1(3%) vs. 3 (19%); $p=0.06$) [Fizazi 2009]. De tweede trial vond een vermindering van 18% SRE's per patiëntjaar na ongeveer één jaar behandeling [Fizazi 2011, Miller 2011]. In de denosumab groep kwamen 780 SRE's voor in 1045 patiëntjaren vs. 943 SRE's in 996 patiëntjaren in de zoledronaat groep (HR 0.82; 95%BI: 0.71-0.95; $p < 0.01$) [Miller 2011]. Dit betekent dat de behandeling van 5 patiënten met denosumab i.p.v. met zoledronaat gedurende één jaar één SRE voorkomt [Miller 2011]. Een vergelijkbaar effect werd geobserveerd in een subgroep analyse van patiënten die nog niet eerder een SRE hadden doorgemaakt (HR 0.80; 95%BI: 0.67-0.95; $p=0.01$) en in patiënten met geen of lichte pijnklachten (HR 0.77; 95%BI: 0.63-0.95; $p=0.01$) [Shore 2011].

Effect op overleving

Er was geen verschil in overleving (HR 1.03; 95%BI: 0.91-1.17; $p=0.65$) of ziekte-progressie (HR 1.06; 95%BI: 0.95-1.18) [Fizazi 2011].

Effect op kwaliteit van leven

Effecten op kwaliteit van leven werden niet geëvalueerd.

Ongewenste effecten

Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) kwamen vaker voor in de denosumab groep (72% vs. 66%; $p=0.01$). Osteonecrose van de kaak kwam bij 2% in de denosumab arm vs. 1% van de patiënten in de zoledronaat arm voor ($p=0.09$), die daadwerkelijk met denosumab of zoledronaat begonnen [Fizazi 2011]. Uit de studie is geen dosis-respons relatie te halen.

Conclusies:

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken het aantal SRE's vermindert na 1 jaar behandeling [Fizazi et al 2011]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken geen effect heeft op ziekte-progressie na 1 jaar behandeling [Fizazi et al 2011]

in vergelijking met zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

Hoog	<i>SRE</i> Denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken vermindert het aantal SRE's na 1 jaar behandeling. Fizazi et al, 2011
Hoog	<i>SRE vrije overleving</i> Denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken heeft geen effect op ziekte-progressie na 1 jaar behandeling in vergelijking met zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken. Fizazi et al, 2011
Algehele kwaliteit van bewijs = hoog	

Voor meer informatie: zie [literatuursearch](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Prostaatcarcinoom - Follow-up

Het doel van de follow-up is enerzijds vroegtijdige detectie van recidief ziekteactiviteit en anderzijds de zorg voor de patiënt door middel van voorlichting, beantwoorden van gerezen vragen en het mogelijk verklaren en verhelpen van klachten en symptomen. Daarnaast kunnen andere zaken een rol spelen om patiënten te volgen, zoals onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Voor elk van deze zaken geldt dat er een onderbouwing voor moet bestaan, die resulteert in een advies waarin inhoud, frequentie en duur van de follow-up worden beschreven. Lokaal kan bepaald worden wie de controles hoe doet.

Recidief ziekteactiviteit na primaire behandeling van prostaatcarcinoom kan onderscheiden worden in PSA-stijging zonder [of met zeer geringe kans op] het aantonen van een lokaal recidief dan wel metastasering op afstand, en in aantoonbaar lokaal recidief of metastasering op afstand. In vrijwel alle gevallen zal een PSA-stijging aan een aantoonbaar recidief of metastasen vooraf gaan. De definitie van een PSA-recidief na in opzet curatieve behandeling, welk aanvullend onderzoek het beste gedaan kan worden en welke behandeling zinvol is bij een patiënt met een aangetoond of aannemelijk recidief worden elders besproken.

In deze module wordt het algemene follow-up schema gepresenteerd en wordt advies gegeven over het onderzoek dat daarbij zinvol is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Prostaatacarcinoom - Frequentie en duur

Uitgangsvraag

Wat is de frequentie en duur van de follow-up van mannen met (behandeld) prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

In het algemeen wordt na behandeling van het prostaatacarcinoom een follow-up schema geadviseerd van 6 weken (na prostatectomie of uitwendige radiotherapie en brachytherapie), 3, 6, en 12 maanden, daarna halfjaarlijks tot 3 jaar en jaarlijks gedurende 5 tot 10 jaar. In het eerste bezoek na 6 weken wordt gevraagd naar klachten en symptomen en aanvullende voorlichting gegeven over de ziekte en de mogelijke gevolgen van de behandeling. Bij patiënten met een aangetoond recidief wordt de follow-up toegespitst op de individuele patiënt en zal deze afhangen van symptomen, prognose en ingestelde behandeling.

Voor vergelijking van de resultaten van behandeling en bijwerkingen van de verschillende behandelmodaliteiten voor het lokale prostaatacarcinoom is tenminste 10 jaar follow-up na bereiken van het PSA-nadir nodig. Bij een stabiel laag PSA kan na 5 jaar na een goede overdracht de controle door de huisarts overgenomen worden.

In geval er sprake is van een actief volgen zal de follow-up plaatsvinden in overeenstemming met het protocol zoals beschreven in de PRIAS.

Bij waakzaam afwachten zal per patiënt gekeken worden wat het beste controle schema is, maar in de meeste gevallen zal een 3- tot 6-maandelijks controle worden afgesproken.

Is er sprake van een gemetastaseerde ziekte dan zal aanvankelijk 3-maandelijks een controle worden afgesproken. Bij stabiele ziekte kan deze controle 6-maandelijks plaatsvinden.

In geval van een CRPC zullen de controles afhankelijk zijn van het feit of er wel of geen behandeling wordt ingesteld.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Frequentie

Er zijn aanwijzingen dat na in opzet curatieve therapie de meeste recidieven kunnen worden opgespoord met driemaandelijks controle in het eerste jaar, en daarna halfjaarlijks of jaarlijks.

Niveau 3 C Niwakawa 2002

De werkgroep is van mening dat bij actief volgen en bij aangetoond recidief een individueel follow-up schema gehanteerd wordt.

Niveau 4

Duur

Er zijn aanwijzingen dat een follow-up duur van langer dan 10 jaar zinvol is na in opzet curatieve therapie om een recidief prostaatacarcinoom of tweede tumor vast te stellen.

Niveau 3 C Klotz 2005

Samenvatting literatuur

Frequentie

Over de meest geschikte frequentie van de follow-up zijn weinig onderzoeken bekend. Niwakawa et al onderzochten bij 221 patiënten na radicale prostatectomie op basis van de PSA_{dt} welk interval tenminste nodig was om een recidief tijdig vast te stellen [Niwakawa 2002]. Van deze patiënten ontwikkelden 30 een recidief, met een PSA_{dt} variërend van 1.2 tot 31.5 maanden. Op grond van de resultaten werd een schema geadviseerd van driemaandelijke controle in het eerste jaar en daarna halfjaarlijks of jaarlijks.

Indien gekozen wordt voor actief volgen voor patiënten met een oplopend PSA wordt vaak een individueel follow-up schema gehanteerd afhankelijk van de tumorkarakteristieken en op basis van het toekomstperspectief van de patiënt. Jongere mannen (<70 jaar) met prostaatacarcinoom zijn geneigd om eerder, bijvoorbeeld bij een korte PSA_{dt} (<3 jaar), alsnog voor behandeling te kiezen dan oudere mannen [Carter 2003].

Bij patiënten met een aangetoond recidief adviseert de EAU richtlijn om de follow-up eveneens toe te spitsen op de individuele patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met de symptomen, het stadium, de ingestelde behandeling en de prognose [Heidenreich 2012]. Bij een goede respons op behandeling volstaat een halfjaarlijkse controle, bij patiënten met een M1 stadium dient eventueel driemaandelijks gecontroleerd te worden. Er zijn geen onderzoeken bekend die het effect van verschillende follow-up schema's op de kwaliteit van leven en overleving hebben vergeleken.

Duur

De PSA_{dt} kan sterk variëren, maar is vaak lang. Er zijn zelfs verdubbelingstijden van 10 en meer jaar gemeld [Klotz 2005]. Om de resultaten wat betreft ziektecontrole en bijwerkingen van de verschillende behandelmodaliteiten te kunnen vergelijken is dus 10 jaar follow-up noodzakelijk na in opzet curatieve therapie.

Na radiotherapie is er kans op een stralen-geïnduceerde tweede tumor meestal 5 tot meer dan 10 jaar na de bestraling [Nieder 2008, Bhojani 2010]. Tijdens de follow-up moet hier rekening mee gehouden worden. Zeker in geval bij hematurie en bloedverlies per anum dient onderzoek gedaan te worden. De kans op secundaire tumoren is verminderd met de toepassing van moderne bestralingstechnieken [Zelevsky 2012]

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Niwakawa M, Tobisu K, Fujimoto H, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. Int J Urol 2002; 9:134-40.
- 2 - Carter CA, Donahue T, Sun L et al. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003;21:4001-8.
- 3 - Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005;48:546-51.
- 4 - Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23:8165-9.

Prostaatacarcinoom - Welke onderzoeken?

Uitgangsvraag

Welke onderzoeken worden geadviseerd bij de follow-up van mannen met (behandeld) prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

PSA bepaling

Bij de follow-up van mannen met prostaatacarcinoom wordt altijd het PSA bepaald.

Andere onderzoeken in de follow-up zijn afhankelijk van het stadium van de tumor en kunnen bestaan uit calcium, hemoglobine, creatinine en testosteron.

Bij een dalend of stabiel laag PSA is een rectaal toucher of verder onderzoek niet geïndiceerd. Op indicatie (bij symptomen) kan aanvullende beeldvorming van waarde zijn.

Biopten uit de prostaat of prostaatloge worden alleen gedaan als een positieve uitslag beslissend is voor het uitvoeren van salvage behandeling.

Overwegingen

Na in opzet curatieve therapie voor een prostaatacarcinoom dient de follow-up te bestaan uit een PSA bepaling en een gerichte anamnese naar eventuele bijwerkingen van de behandeling(en). Daarbij dient met name aandacht geschonken te worden aan urogenitale, (erectiele disfunctie, urineverlies) gastro-intestinale (diarree, bloed- en slijmverlies en 'soiling') en psycho-sociale klachten. Indien noodzakelijk dient patiënt verwezen te worden voor verdere behandeling van deze klachten.

Indien er een PSA stijging optreedt na in opzet curatieve behandeling zullen de consequenties van nadere onderzoeken besproken moeten worden.

Bij een gemetastaseerde ziekte zullen ook regelmatige PSA bepalingen gedaan moeten worden om het effect van de behandeling te evalueren. Daarnaast dient aandacht geschonken te worden aan de mogelijke bijwerkingen van de hormonale behandeling(en) en zullen adviezen gegeven moeten worden voor het voorkomen van deze klachten.

Indien er sprake is van een CRPC moet in overleg met de patiënt aanvullende behandeling worden aangeboden na overleg in het multidisciplinaire team.

In alle situaties zal het voor de patiënt duidelijk moeten zijn, wie in welk stadium de hoofdbehandelaar is en bij wie hij terecht kan voor vragen.

Onderbouwing

Conclusies

PSA bepaling

De werkgroep is van mening dat bij mannen met prostaatacarcinoom tijdens de follow-up na in opzet curatieve therapie de PSA-bepaling de beste voorspeller is van een recidief (lokaal of op afstand).

Niveau 4

Er zijn aanwijzingen dat nomogrammen op basis van een combinatie van parameters, post-operatief en na radiotherapie een betrouwbare individuele schatting van de duur van de ziekte-vrije overleving geven.

Niveau 3 B Kattan 1999

Andere onderzoeken in de follow-up

Er zijn geen aanwijzingen dat het rectaal toucher, naast de PSA-bepaling, een toegevoegde waarde heeft voor het detecteren van een recidief na in opzet curatieve behandeling.

Niveau 3 C Chaplin 2005, Warren 2007

Er zijn geen aanwijzingen dat andere laboratoriumonderzoeken en beeldvormend onderzoek bewezen toegevoegde waarde hebben in de routine controle na in opzet curatieve behandeling van het prostaatacarcinoom.

Niveau 3 C Aus 2005, Edelman 1997

Samenvatting literatuur

In deze submodule wordt besproken welke onderzoeken een bijdrage kunnen hebben in de follow-up van de patiënt die behandeld is voor prostaatacarcinoom.

PSA-bepaling

In de follow-up na in opzet curatieve behandeling is de PSA-bepaling de belangrijkste parameter. Daarbij bestaat een groot verschil in PSA-beloop na chirurgie, uitwendige radiotherapie en brachytherapie. Na radicale prostatectomie dient de PSA-waarde volgens de halveringstijd van het PSA te dalen naar een onmeetbare waarde (meestal in 4 tot 8 weken). Indien geen PSA-nadir van 0.2 ng/mL of minder wordt bereikt, moet er vanuit gegaan worden dat het prostaatacarcinoom niet volledig is verwijderd. Ook een PSA-nadir van onmeetbare waarde geeft nog geen garantie voor blijvend succes van de behandeling. In een serie van 450 patiënten met een PSA-recidief uit de prostatectomie database van Baltimore die geen adjuvante of salvage therapie ondergingen bleken 134 patiënten (29.8%) na een mediane follow-up van 8 jaar metastasen ontwikkeld te hebben [Antonarakis 2011]. Kattan et al ontwikkelden nomogrammen om het risico van progressie na radicale prostatectomie te voorspellen [Kattan 1999]. Hierbij worden pre-operatieve PSA-waarde, Gleason score van het prostatectomie preparaat, aanwezigheid van kapselinvasie, positieve snijvlakken, invasie in vesicula seminalis en de lymfeklierstatus betrokken. De auteurs stellen dat op basis van de gegevens in het nomogram een accurate voorspelling van de te verwachten ziekte-vrije overleving mogelijk is (MSKCC).

Na uitwendige radiotherapie duurt het 12-24 maanden voordat het PSA-nadir wordt bereikt. Meestal wordt daarbij geen nadir van 0.2 ng/mL of minder bereikt. Er kan geen PSA-nadir benoemd worden waar beneden geen kans meer bestaat op het terugkomen van de ziekte. Een stijging van het PSA hoeft niet te betekenen

dat er sprake is van een recidief, ook bij een urineweginfectie kan het PSA [tijdelijk] verhoogd zijn. Daarnaast is bekend dat er een tijdelijke verhoging, meestal circa twee jaar na de behandeling, kan optreden als gevolg van de bestralingen (het zogenaamde 'bounce effect') [Caloglu et al 2011].

Volgens de ASTRO definitie mag pas van een PSA recidief worden gesproken bij drie opeenvolgende stijgingen met een interval tussen de bepalingen van tenminste 3 maanden [ASTRO 1997]. In 2006 is een nieuwe definitie vastgesteld, de zogenaamde Phoenix-criteria [Roach 2006]. Er wordt van een PSA-recidief gesproken indien de PSA stijgt met 2 ng/mL boven de PSA-nadir na de behandeling. Deze definitie is toepasbaar bij patiënten behandeld met of zonder hormonale therapie.

Vaak wordt pas na 6 jaar het PSA-nadir bereikt [Grimm 2001].

Bij behandeling van gemetastaseerde ziekte is altijd sprake van een palliatieve behandeling. Ook hier is de PSA-waarde de belangrijkste parameter om het effect van de behandeling te meten. Spectaculaire PSA dalingen worden dikwijls gezien, maar deze daling geeft geen garantie voor het effect op langere termijn.

Andere onderzoeken in de follow-up

De anamnese richt zich, naast het algemeen welbevinden vooral op klachten en symptomen voortvloeiend uit de behandeling. Dit betreffen urologische klachten na chirurgie en bestraling, darmklachten na vooral uitwendige radiotherapie en seksuele klachten [erectie- en ejaculatiestoornissen] na alle drie behandelmodaliteiten.

Het lichamelijk onderzoek, inclusief rectaal toucher heeft een zeer geringe waarde in de follow-up. Na een radicale prostatectomie heeft het rectaal toucher geen aanvullende waarde boven de PSA-bepaling, zolang het PSA kleiner is dan 0.1 ng/mL [Chaplin 2005]. Bij een stijgend PSA kan een palpabele nodus wijzen op een lokaal recidief [Aus 2005]. Ook na radiotherapie en bij een beleid van actief volgen bij oplopend PSA zonder behandeling is er geen bewijs dat rectaal toucher aanwijzingen geeft voor een lokaal recidief [Warren 2007].

Wel kan het rectaal toucher worden gebruikt bij plasklachten om een schatting te maken van de grootte van de prostaat en lokale staging. Tevens kunnen met het toucher soms andere afwijkingen in het rectum vastgesteld worden, zoals een rectumcarcinoom.

Naast de PSA bepaling hebben andere laboratoriumonderzoeken geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling met curatieve intentie [Edelman 1997]. Bij palliatieve behandelingen kan aanvullend laboratoriumonderzoek gewenst zijn, bijvoorbeeld om anaemie, nier- of leverfunctiestoornissen of hypercalcaemie tijdig te onderkennen. Bij een behandeling met één van de nieuwe middelen zullen ook specifieke laboratorium bepalingen aangevraagd moeten worden.

Ook transrectale echografie heeft geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling. Echografisch geleide biopten moeten alleen genomen worden als een positieve uitslag nodig is voor de beslissing van salvage therapie. In de meeste gevallen zijn deze onderzoeken niet nodig voor het starten van een tweedelijns behandeling [Aus 2005].

Het aanvragen van een bot-, CT-, PET-scan of MRI moet alleen op indicatie geschieden, bijvoorbeeld bij vermoeden van botmetastasen respectievelijk lymfekliermetastasen of voorafgaand aan een lokale behandeling. Bij al bewezen disseminatie kunnen deze onderzoeken van waarde zijn als uitgangswaarde voor behandeling en evaluatie van de behandeling. Daarnaast kunnen bedreigde lokalisaties opgespoord en tijdig behandeld worden (bijvoorbeeld dreigende fracturen of myelumcompressie).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-7.
- 2 - Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507.
- 3 - Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10 year biochemical PSA (prostate-specific-antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:31-40.
- 4 - Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schröder FH, et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. Eur Urol 2005;48:906-10
- 5 - Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005;48:546-51.
- 6 - Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer

Prostaatcarcinoom - Lokaal recidief

Het betreft hier een consensus based revisie van een aantal paragrafen (Na radicale prostatectomie, Na uitwendige radiotherapie, Na brachytherapie) uit het hoofdstuk Lokaal recidief diagnostiek en behandeling uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de behandeling van patiënten met een lokaal recidief na in opzet curatieve behandeling besproken. Voor behandeling van patiënten met een gemetastaseerde ziekte wordt verwezen naar hoofdstuk 7. De werkgroep spreekt van een recidief na eerste behandeling als er sprake is van een stijging van het serum PSA. Dit wordt ook wel een 'PSA-recidief' of 'biochemisch recidief' genoemd. Hierbij kan er sprake zijn van een lokaal recidief of metastasen op afstand. Een 'lokaal recidief' is een histologisch aangetoond prostaatcarcinoom na in opzet curatieve behandeling. De belangrijkste risicofactoren voor het optreden van een recidief na in opzet curatieve behandeling zijn initieel PSA, Gleason score en klinisch stadium. De criteria voor een PSA-recidief zijn afhankelijk van de primaire behandeling. Daarom worden hier per behandeling de verschillende scenario's besproken. Algemeen uitgangspunt is dat de keuze van de behandeling wordt overlegd met de patiënt, waarbij de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties worden afgewogen tegen actief volgen zonder behandeling.

Het hoofdstuk is onderverdeeld in de volgende modules:

- Na radicale prostatectomie
- Na uitwendige radiotherapie en brachytherapie
- Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief
- Beste behandeling patiënten met een PSA-recidief

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Lokaal recidief

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van salvage lokale therapie na radiotherapie of salvage radiotherapie na radicale prostatectomie bij prostaatkankerpatiënten met lokaal (biochemisch) recidief?

Clinical question (ENG)

What is the role of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

Aanbeveling

Overweeg salvage behandelingen bij individuele, goed geïnformeerde patiënten met lokaal recidief na een curatieve primaire radiotherapie van het prostaatcarcinoom na een goede afweging voor het voordeel van het beloop van de ziekte bij de individuele patiënt tegenover de toxiciteit de behandeling. Bij voorkeur behandelen in onderzoeksverband.

Salvage radiotherapie na voor het lokaal recidief prostatectomie is een volwaardig alternatief voor directe post-operatieve radiotherapie waarvoor een meerwaarde is aangetoond. Voor de verdere overwegingen zie de tekst.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Bij het lokale recidief na primaire radiotherapie:

Er zijn geen studies die lokale behandeling bij een lokaal recidief vergelijken met afwachten of verlaat starten met systemische therapie.

Er zijn wel series die mogelijk een voordeel laten zien van een lokale behandeling bij een kleine groep patiënten bij beperkte ziektelast (Valle, 2021). Naar analogie van behandelingen oligometastasering/progressie lijkt radicale lokale behandeling van die locaties bij een beperkt groep mensen toch een voordeel op te leveren. Waarbij de patiënten groepen met primaire gunstige tumorkenmerken, een lagere PSA en een langere interval tot het recidief een betere PSA – controle hebben en een langere uitstel van systeemtherapie.

Het MASTER overzichtartikel (Valle, 2021) laat geen grote verschillen zien in de uitkomsten na vijf jaar, bij het vergelijken van alle salvage behandelingsmodaliteiten. Herbestraling met SBRT, HDR of LDR-brachytherapie lijkt wel te resulteren in minder ernstige GU en GI-toxiciteit dan radicale prostatectomie (Valle, 2021).

Het is wenselijk om een eventuele salvage behandeling in studieverband uit te voeren.

Bij het lokale recidief na een radicale prostatectomie:

Door de vraagstelling opzet van de PICO, controlegroep afwachten, zijn ook hier geen geschikte studies geselecteerd. De salvage radiotherapie na radicale prostatectomie heeft de direct postoperatieve radiotherapie vrijwel vervangen waardoor er geen nieuwe literatuur met deze specifieke vraagstelling te

verwachten is. De meerwaarde van postoperatieve radiotherapie m.b.t. overall survival en recurrence is eerder aangetoond in de SWOG 8794 en EORTC 22911.

De recente publicaties van de RADICALS, RAVES en GETUG-AFU studies (Kneebone, 2020; Parker, 2020; Sargos, 2020; Vale, 2020) en de ARTISTIC meta-analyse laten zien dat salvage radiotherapie ten opzichte van adjuvante radiotherapie vergelijkbare oncologische uitkomsten laat zien met uiteindelijk minder toxiciteit. De timing van de behandeling is verschillend in de verschillende studies waarbij start bij een PSA van 0,2 ug/l als niet te vroeg en niet te laat wordt gezien. Er zijn aanwijzingen dat eerder starten een betere uitkomst laat zien. Het starten van salvage radiotherapie met bijbehorende toxiciteit moet worden afgewogen tegen het verwachte voordeel van de behandeling bij de individuele patiënt. De meeste winst is te verwachten bij patiënten met een snelle verdubbelingstijd. De EAU BCR-definities zijn extern gevalideerd en kunnen een hulpmiddel zijn voor geïndividualiseerde behandelingsbeslissingen. Ondanks de indicatie voor Salvage radiotherapie is een afwachtende strategie een optie voor de EAU BCR 'Low-Risk' (Tilki, 2019; Van den Broeck, 2019).

De vragen of het toevoegen van een bekkenveld aan het bestralingsveld en het gebruik van ADT in de salvage setting is op dit moment nog niet te beantwoorden. De waarde van de PSMA-PET is op basis van deze studies niet te beantwoorden. De lopende Perytonstudie (ref) waarin gerandomiseerd wordt tussen 2 verschillende bestralingschema's na standaard PSMA PET, kan hier mogelijk duidelijkheid over verschaffen in de toekomst.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Als er lokale salvage manieren overwogen worden bij een lokaal recidief na radiotherapie, dienen patiënten te worden geïnformeerd dat het niet duidelijk is wat de voordelen van deze interventie zullen zijn. Er dient een afweging gemaakt te worden met de bijwerkingen van de behandeling.

Kosten (middelenbeslag)

Het is op dit moment niet mogelijk om hier een betrouwbare uitspraak over te doen, omdat het niet duidelijk is welke effecten salvage therapie heeft bij een lokaal recidief na radiotherapie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In meerdere ziekenhuizen in Nederland wordt salvage therapie na primaire radiotherapie (radiotherapie, brachytherapie en cryotherapie) uitgevoerd. Niet alle salvage therapieën worden vergoed door de zorgverzekeraar. Dit blijft een behandeling die op uitzondering wordt gedaan.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is op dit moment geen bewijs voor een voordeel van salvage behandeling bij een lokaal recidief na primaire radiotherapie. Salvage behandelingen zijn mogelijk voor een bepaalde groep patiënten van voordeel. Het is niet duidelijk of de effecten opwegen tegen de toxiciteit van de behandeling. Verder onderzoek is nodig. Salvage radiotherapie van het prostaatbed bij een biochemisch recidief na prostatectomie (PSA >0,2 ug/l) heeft de postoperatieve radiotherapie vervangen. De aanbeveling is om de behandeling aan te bieden bij een PSA vanaf 0,2 ug/l en bij voorkeur zo vroeg mogelijk. De rol van de PSMA en bekkenveld zijn onderwerp van studie.

Onderbouwing

Achtergrond

Het lokaal recidief van een prostaatcarcinoom na de primaire behandeling, zowel radiotherapie en prostatectomie, is in beide gevallen niet standaard.

In de dagelijkse praktijk is de aanpak divers. Zowel de diagnostiek, behandelkeuze en timing van de behandeling verschillen.

Bij het lokaal recidief prostaatcarcinoom na primaire radiotherapie zijn meerdere focale behandelopties beschikbaar zoals salvage radicale prostatectomie, stereotactische radiotherapie, brachytherapie, cryotherapie, HIFU en laserablatie. De inzet van deze salvage behandelingen is op dit moment afhankelijk van de beschikbaarheid in het behandelcentrum. Er zijn geen duidelijke richtlijnen of, wanneer en welke optie ingezet kan worden.

Bij het lokaal (danwel biochemisch recidief) na prostatectomie zijn de richtlijnen duidelijker. De inzet van salvage radiotherapie bij een stijgend PSA is vrijwel standaard en heeft de plaats van directe postoperatieve radiotherapie ingenomen. Ook hier zijn nog vragen: wat is de plaats de PSMA-PETscan in de diagnostische fase, heeft het toevoegen van een bekkenveld nut en is het toevoegen van ADT zinvol.

Conclusies

No conclusions can be formulated since no studies were found that answered the search question.

Samenvatting literatuur

No studies were found that answered the search question.

Ongoing research – not known

Zoeken en selecteren

To answer the clinical question, a systematic literature analysis was carried out to answer the following research question:

What are the effects of the different types of salvage local therapy after radiotherapy or salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients with local (biochemical) recurrence?

P: patients:

- 1) Patients with local prostate carcinoma who have received radiotherapy with curative intent and who now have local (biochemical) recurrence
- 2) Patients with local prostate carcinoma who have had a radical prostatectomy and now have local (biochemical) recurrence in the prostate bed region

I: intervention:

- 1) salvage local therapy of the prostate: radical prostatectomy, Hifu, brachy, cryo, laser, stereotactic radiotherapy
- 2) Salvage radiotherapy of the prostate bed or pelvis

C: control: Watchful waiting, delayed hormonal therapy (systemic therapy)

O: outcome measure: Metastasis Free Survival, PSA Free Survival, Overall Survival, HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence

Relevant outcome measures

The working group considered overall survival, PSA-free survival and metastasis free survival to be crucial outcome measures for decision-making and HRQoL, Toxicity Reporting, Secondary Biochemical Recurrence as important outcome measures for decision-making.

The working group defined the crucial and important outcome measures as follows (in analogy with Sathianathen 2020):

Overall survival: Time from randomisation to death from any cause, measured after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, objective outcome).

Progression-free survival : Time from randomization until clinical, biochemical, or radiographic progression after a minimum follow-up of 3 years (time-to-event outcome, subjective outcome). Biochemical and radiographic progression were defined using the criteria specified by the Prostate Cancer Working Group 2. Clinical progression was defined as clinical deterioration due to cancer.

Quality of life: Overall quality of life at 12 months, or at the time reported in the study; measured with validated instruments, such as the 12-item Short Form (SF-12), 36-item Short Form (SF-36), European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30), the EORTC Quality of Life Questionnaire Prostate Module [QLQ-PR25]) or the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Scales (FACT-P); higher values indicate a better quality of life (continuous outcome measure, subjective).

The working group did not define the outcome metastasis free survival, measures toxicity reporting and secondary biochemical recurrence a priori, but used the definitions used in the studies.

GRADE

GRADE was applied to assess the certainty of the evidence for the main comparisons, subgroups and crucial outcome measures.

Search and select (Methods)

On 10 May 2021, the Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) databases were searched with relevant search terms from 2013 onwards for systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs) about salvage therapy compared to watchful waiting or delay of systemic therapy in patients with local (biochemical) recurrence after local curative treatment of prostate cancer by either radiotherapy or surgery. The literature search yielded 371 unique hits. The search justification is displayed under the tab "Verantwoording". When several publications described the same study, the most recent publication was selected for inclusion. Studies were further selected on the basis of the following selection criteria: patients are adults with local (biochemical) recurrence after curative treatment by prostatectomy or radiotherapy, the intervention is salvage local treatment, and there is a control group for which the treatment consists of watchful waiting or delaying start of systemic therapy.

Results

Initially 63 studies were selected based on title and abstract. After consulting the full text, no studies were found that answered the search question.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331.
- 2 - Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413.
- 3 - Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341.
- 4 - Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
- 5 - Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*, 2020. 396: 1422.
- 6 - Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, Reiter RE, Rettig M, Calais J, Nickols NG, Dess RT. A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *European urology*. 2021 Sep 1;80(3):280-92.
- 7 - Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967.

Prostaatcarcinoom - Na uitwendige radio- en brachytherapie

Uitgangsvraag

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief vastgesteld na in opzet curatieve uitwendige radiotherapie / brachytherapie?

Aanbeveling

Het PSA beloop na uitwendige radiotherapie en brachytherapie moet vanwege het bestaan van de "PSA-bounce" voorzichtig worden geïnterpreteerd. Indien er sprake is van een PSA stijging van ten minste 2 ng/mL boven de nadir (de laagste waarde ooit gemeten na behandeling) wordt van een recidief gesproken. De kans is dan ongeveer 5% op een fout-positieve uitslag (oftewel dat er toch sprake is van 'PSA bounce').

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Hoe wordt de diagnose PSA-recidief vastgesteld na in opzet curatieve uitwendige radiotherapie / brachytherapie?

De werkgroep is van mening dat de "PSA-bounce" een tijdelijke PSA-stijging van ≥ 0.2 ng/mL is binnen drie jaar na uitwendige radiotherapie.

Drie opeenvolgende stijgingen van het PSA (met een minimum interval van drie maanden) wordt beschouwd als een PSA recidief na uitwendige radiotherapie. Echter de Phoenix definitie (PSA-nadir plus 2 ng/mL) wordt aanbevolen in verband met een betere voorspellende waarde voor klinisch recidief, overleving en ziekte-specifieke overleving.

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat een 'PSA-bounce' na brachytherapie een tijdelijke stijging is circa twee jaar na behandeling.

Niveau 4

De werkgroep is op basis van internationale consensus van mening dat een stijging van 2 ng/mL boven de nadir als een PSA-recidief na bestraling wordt beschouwd.

Niveau 4

Samenvatting literatuur

Vaststellen diagnose PSA recidief

Omdat de prostaat nog in situ is, daalt het PSA na uitwendige radiotherapie/brachytherapie meestal niet tot een onmeetbaar lage waarde, zoals na radicale prostatectomie. De PSA-daling is meestal langzaam en duurt 6-24 maanden, soms langer.

De ASTRO heeft criteria beschreven voor PSA-recidief na uitwendige radiotherapie [ASTRO, 1999]. Drie opeenvolgende PSA-stijgingen met een minimum interval van drie maanden worden beschouwd als een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie. Een andere definitie, PSA-nadir plus 2 ng/mL [Phoenix definitie] [Buyyounouski 2005] wordt tegenwoordig aanbevolen in verband met een betere voorspellende waarde voor klinisch recidief (lokaal of afstandsmetastasen), overleving en ziekte-specifieke overleving [Fitch et al 2006]. De werkgroep houdt de Phoenix definitie aan.

Een PSA recidief is niet hetzelfde als een klinisch recidief

Hoewel PSA-nadir een belangrijke factor is, kan geen absolute waarde gegeven worden, waarbij sprake is van een succesvolle behandeling. Het PSA-beloop na bestraling moet daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd, ook vanwege het bestaan van de "PSA bounce" (2). De "PSA-bounce" is een tijdelijke PSA-stijging van ≥ 0.2 ng/mL binnen drie jaar na bestraling [Caloglu et al 2011].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Buyyounouski MK, Hanlon AL, Eisenberg DF, et al. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1455-62.
- 2 - Catton C, Milosevic M, Warde P, et al. Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: follow-up strategies and management. Urol Clin North Am. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. 2003;30:751-63.
- 3 - Critz FA. A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: Undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. J Urol 2002;167:1310-3.
- 4 - Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:559-66.
- 5 - Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P et al. Dose escalation with three-dimensional-conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.
- 6 - Crook J, Malone S, Perry G et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:355-67.
- 7 - Pollack A, Zagars G, Antolak J et al. prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. Int.J Radiat Oncol Phys 2002;54:677-85.
- 8 - Lee W, Hanks G, Hanlon A. Increasing PSA profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. J Clin Oncol 1997;15:230-8.
- 9 - Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol 2000;164:1998-2001.
- 10 - Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol. 2005;23:8198-203.
- 11 - Grado G, Collins J, Kriegshauser J. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. Urology

1999;53:2-10.

12 - Battermann JJ. Feasibility of permanent implant for prostate cancer after previous radiotherapy in the true pelvis.

Radiother Oncol 2000;57:297-300.

13 - Gheiler E, Tefilli M, Tiguert R et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer. Urology 1998;51:789-95.

Prostaatacarcinoom - Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief

Uitgangsvraag

Welk aanvullend onderzoek kan het beste worden gedaan als een PSA-recidief is vastgesteld?

Aanbeveling

Rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan worden niet geadviseerd bij een PSA-recidief. Endorectale MRI kan waardevol zijn voor het aantonen van een lokaal recidief. Een choline PET-scan kan van waarde zijn indien het PSA hoger is dan 5 ng/mL, of indien het PSA hoger is dan 1 ng/mL met daarbij PSA_{dt} <3 maanden of Gleason score ≥ 8 .

Bij een patiënt met een PSA-recidief zonder specifieke symptomen en een PSA <20 ng/mL is een botscan niet zinvol.

Een prostaatbiopt na uitwendige radiotherapie is aangewezen alleen als een salvage behandeling (prostatectomie, HIFU, cryotherapie, brachytherapie) overwogen wordt.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan niet geadviseerd worden bij een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie. Endorectale MRI kan waardevol zijn in het aantonen van een lokaal recidief.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie zonder specifieke symptomen en een PSA <20 ng/mL een botscan niet zinvol is. Een choline PET-scan kan van waarde zijn alleen bij PSA >1 ng/mL.
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de sensitiviteit voor het aantonen van een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie door middel van prostaatbiopten laag is. Als een salvage behandeling wordt overwogen is het bewijzen van een lokaal recidief echter noodzakelijk. B Zelefsky 1998, Crook 2000, Pollack 2002

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 1 - Buyyounouski MK, Hanlon AL, Eisenberg DF, et al. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1455-62.
- 2 - Catton C, Milosevic M, Warde P, et al. Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: follow-up strategies and management. Urol Clin North Am. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. 2003;30:751-63.
- 3 - Critz FA. A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: Undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. J Urol 2002;167:1310-3.
- 4 - Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASDTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:559-66.
- 5 - Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P et al. Dose escalation with three-dimensional-conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.
- 6 - Crook J, Malone S, Perry G et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:355-67.
- 7 - Pollack A, Zagars G, Antolak J et al. prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Phys 2002;54:677-85.
- 8 - Lee W, Hanks G, Hanlon A. Increasing PSA profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. J Clin Oncol 1997;15:230-8.
- 9 - Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol 2000;164:1998-2001.
- 10 - Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol. 2005;23:8198-203.
- 11 - Grado G, Collins J, Kriegshauser J. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. Urology 1999;53:2-10.
- 12 - Battermann JJ. Feasibility of permanent implant for prostate cancer after previous radiotherapy in the true pelvis. Radiother Oncol 2000;57:297-300.
- 13 - Gheiler E, Tefilli M, Tiguert R et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer. Urology 1998;51:789-95.

Prostaatcarcinoom - Beste behandeling bij vastgesteld PSA-recidief

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling wanneer een PSA-recidief is vastgesteld?

Aanbeveling

De keuze voor een salvage behandeling wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en initiële tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep.

Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.

Volgens de meeste recente EAU richtlijn wordt er een salvage behandeling overwogen indien er geen metastasen worden aangetoond, het lokaal recidief histologisch is bewezen en de levensverwachting lang genoeg is om een dergelijke ingrijpende behandeling te verdedigen.

Hormonale therapie voor alleen een PSA-recidief zonder aantoonbare afstands- of lymfekliermetastasen wordt niet aanbevolen, tenzij in studieverband.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Indicaties

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat bij een histologisch bewezen lokaal recidief zonder lymfeklier- of afstandsmetastasen en een gering risico op occulte micrometastasen een in opzet curatieve behandeling overwogen kan worden, mits de levensverwachting meer dan 10 jaar is.
-----------------	--

Salvage behandeling

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de keuze voor een salvage behandeling individueel bepaald wordt op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat salvage behandeling van de gehele prostaat een groot risico heeft op ernstige toxiciteit en daarom terughoudend moet worden aangeboden. Focale salvage is in ontwikkeling en is veelbelovend, met name door geringe kans op ernstige toxiciteit. De methode van focale salvage lijkt niet uit te maken, zowel HIFU, cryotherapie als brachytherapie zijn beschreven. Er zijn waarschijnlijk nog meer mogelijke technieken.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat, om ervaring met een salvage prostatectomie op te doen, een minimum aantal ingrepen per jaar vereist is, zodat centralisatie van deze behandeling wordt aanbevolen.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de ervaring met brachytherapie nog onvoldoende is om hierover in een richtlijn voor de standaard patiëntenzorg aanbevelingen te kunnen formuleren. Verder onderzoek naar de langetermijn uitkomsten voor wat betreft effectiviteit en schade is noodzakelijk. Voor HIFU en cryotherapie geldt hetzelfde.
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat centralisatie van deze behandelingen en geprotocolleerde behandeling noodzakelijk en wenselijk is.

Samenvatting literatuur

De curatieve behandelmogelijkheden bij een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie zijn salvage radicale prostatectomie, brachytherapie, HIFU en cryotherapie. De indicaties voor deze in opzet curatieve behandelingen na uitwendige radiotherapie zijn beperkt, afhankelijk van de wens en de conditie van de patiënt en afhankelijk van de kans op (occulte micro-)metastasering. Eerst wordt de vraag beantwoord wie in aanmerking komt voor in opzet curatieve herbehandeling na uitwendige radiotherapie, daarna achtereenvolgens de uitkomsten van salvage prostatectomie, brachytherapie, HIFU en cryotherapie als in opzet curatieve opties en tenslotte hormonale therapie.

Indicaties voor in opzet curatieve behandeling:

In de literatuur wordt gesteld dat mannen met een levensverwachting van meer dan 10 jaar, een histologisch bewezen lokaal recidief zonder lymfeklier- of afstandsmetastasen en een gering risico op occulte micrometastasen in principe in aanmerking komen voor in opzet curatieve salvage behandeling [Catton 2003]. Dat laatste is moeilijk in te schatten maar pre-uitwendige radiotherapie bekende risicofactoren, zoals PSA, Gleason score en klinisch stadium voor de uitwendige radiotherapie zijn hierbij van belang. Bij een PSA_{dt} van >6 maanden is de kans op metastasen kleiner [Lee 1997]. Een interval van jaren tussen uitwendige radiotherapie en het biochemische recidief passen bij een lokaal recidief, terwijl een vroeg PSA-recidief gezien wordt bij metastasering.

Radicale salvage prostatectomie [Chade et al 2012].

In een recent gepubliceerd overzichtsartikel van de studies over salvage prostatectomie tussen 1980-2011 werd er geconcludeerd dat in een geselecteerde groep patiënten deze behandeling de tumorcontrole kan bevorderen met acceptabele morbiditeit. We kunnen spreken over een biochemisch-vrij percentage van 47%-82% bij 5 jaar en 28%-53% bij 10 jaar. Kanker-specifieke overleving bij 10 jaar was 70%-83% en algemene overleving 54%-89%. De belangrijkste prognostische factoren waren de pre-operatieve PSA waarde en de Gleason score. Wel dient vermeld te worden dat er geen vergelijkende studies en ook geen prospectieve studies tussen zitten. De kans op complicaties is soms aanzienlijk met strictuur in 7%-41%, rectumschade tot 28% en urine incontinentie in 10%-79%.

In het algemeen dient een salvage prostatectomie alleen overwogen te worden bij patiënten met geringe comorbiditeit, een levensverwachting van tenminste 10 jaar en een lokaal beperkt carcinoom (Gleason score <7, stadium <T3 en PSA <10 ng/mL). Een lange duur tussen de oorspronkelijke behandeling en het optreden van het PSA-recidief is een gunstige indicator en wijst op een lokaal recidief zonder metastasen [Pound et al, 1999].

Brachytherapie

Ook brachytherapie kan focaal worden toegepast bij een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie. Bij 37 patiënten rapporteerden Burri et al. [2010] een 10-jaars biochemisch-vrij recidief van 54% met een kanker-specifieke overleving van 96%, met een graad 3-4 toxiciteit bij 10% van de patiënten.

HIFU [Uchida 2011]

Het aantal studies naar HIFU als salvage behandeling is beperkt. De biochemisch-vrije overleving is 52% bij 5 jaar, maar de complicatie risico's zijn hoog, met urethrastrictuur en urine incontinentie in 18% en een recto-urethrale fistel in 4% van de patiënten. De algemene conclusie is dat HIFU mogelijk is maar risicovol in salvage setting [Ahmed, 2012].

Cryotherapie

Ook in dit geval zijn de beschikbare studies zeer beperkt. Een 5-jaars biochemisch-vrij recidief wordt gerapporteerd in 21%-66% [Pisters, 2009; Spiess, 2010] met kans op urine incontinentie in 28% en erectiele disfunctie in 85% van de patiënten [Perrotte, 1999], fistel in 2%, urineretentie in 21% en perineale pijn in 14% van de patiënten [Ng et al 2007].

Palliatieve hormonale therapie

Recent is een vergelijkende studie gepubliceerd waarbij intermitterende hormonale behandeling werd vergeleken met continue hormonale behandeling [Crook, 2012]. Met een mediane follow-up van 6.9 jaar was de mediane algehele overleving 8.8 jaar in de intermitterende groep en 9.1 jaar in de continue groep patiënten (HR 1.02, 95%BI: 0.86-1.21). De geschatte 7-jaars aantallen van prostaatcarcinoom gerelateerde sterfte waren 18% en 15%, respectievelijk.

Beste behandeling bij een biochemische relapse

Salvage behandelingen na zowel uitwendige radiotherapie als brachytherapie kunnen alleen na een laat

biochemisch recidief (3-4 jaar) overwogen worden. Een vroeg biochemisch recidief (<3jaar) past vaak bij afstandsmetastasen. Daarnaast wordt internationaal aangehouden dat de PSA_{dt} niet minder dan 1 verdubbeling per jaar mag zijn en dat de start van de salvage moet gebeuren bij een PSA <10 ng/mL [Nguyen et al. 2007].

De keuze van de behandeling bij patiënten met een lokaal recidief na radiotherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en tumorkarakteristieken waarbij de voor- en nadelen van de behandeling worden afgewogen tegen actief volgen.

Er is een voorkeur voor focale salvage, indien de lokatie van het lokaal recidief met choline PET en/of MRI kan worden vastgesteld.

Een onderzoek naar salvage van de hele prostaat in Nederland, door middel van cryotherapie, brachytherapie en prostatectomie liet zien dat de uitkomst van salvage voor alle drie de technieken suboptimaal was, waarschijnlijk omdat patiënten met een laat recidief te laat behandeld werden. Daarnaast werd een groot aantal patiënten beschreven met ernstige [graad 3 en hoger] toxiciteit. Geen van de salvage behandelingen was superieur [Peters et al. 2012].

Tegenwoordig is beeldvorming beschikbaar om een vroeg lokaal recidief op te sporen. In de praktijk kan met een choline-PET scan (zowel F18 als C11) [Wang et al. 2009] en met behulp van MRI [Haider et al. 2008] een recidief worden aangetoond vanaf een PSA van ongeveer 3 ng/mL. Sensitiviteit en specificiteit voor beide technieken zijn beschreven van 70 tot 85% [Haider et al. 2008]. Uiteraard moet daarom PA bewijs van het lokaal recidief worden verkregen.

De lokaal recidieven die in de literatuur beschreven worden na eerdere uitwendige radiotherapie en brachytherapie blijken vrijwel alleen op te treden waar zich eerder de dominante laesie bevond [Cellini et al. 2002, Pucar et al. 2006]. Dit betekent dat het uitvoeren van een salvage behandeling waarschijnlijk alleen focaal zou kunnen, dus alleen op het gebied dat met imaging en PA is bevestigd. Eggener et al [2007] hebben een aantal criteria beschreven voor primaire focale therapie. Deze criteria worden nu ook gebruikt voor focale salvage behandeling. Al met al worden hoog-risico patiënten geëxcludeerd. De huidige klinische resultaten van focale salvage zijn veelbelovend met nauwelijks ernstige toxiciteit en goede lokale controle [Eisenberg 2008, Bahn 2006, Wenske 2012, Ahmed 2012]. Deze focale salvage behandelingen worden uitgevoerd met verschillende methodes, zoals focale cryotherapie, focale HIFU en focale brachytherapie.

De waarde van aanvullend onderzoek (botscan, CT scan, MRI) is beperkt. Histologisch bewijs van lokaal recidief is noodzakelijk om een salvage behandeling te overwegen, hoewel de waarde van biopten met name de eerste 2 jaar kritisch beschouwd moet worden [Crook 2000].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Buyyounouski MK, Hanlon AL, Eisenberg DF, et al. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1455-62.

- 2 - Catton C, Milosevic M, Warde P, et al. Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: follow-up strategies and management. Urol Clin North Am. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. 2003;30:751-63.
- 3 - Critz FA. A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: Undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. J Urol 2002;167:1310-3.
- 4 - Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASDTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:559-66.
- 5 - Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P et al. Dose escalation with three-dimensional-conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.
- 6 - Crook J, Malone S, Perry G et al. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:355-67.
- 7 - Pollack A, Zagars G, Antolak J et al. prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. Int.J Radiat Oncol Phys 2002;54:677-85.
- 8 - Lee W, Hanks G, Hanlon A. Increasing PSA profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. J Clin Oncol 1997;15:230-8.
- 9 - Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol 2000;164:1998-2001.
- 10 - Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol. 2005;23:8198-203.
- 11 - Grado G, Collins J, Kriegshauser J. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. Urology 1999;53:2-10.
- 12 - Battermann JJ. Feasibility of permanent implant for prostate cancer after previous radiotherapy in the true pelvis. Radiother Oncol 2000;57:297-300.
- 13 - Gheiler E, Tefilli M, Tiguert R et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer. Urology 1998;51:789-95.

Seksuele Gezondheid

Seksuele Gezondheid

De module seksuele gezondheid is geschreven vanuit een seksuologisch-psychologisch perspectief. Tot nu toe ontbrak deze benadering in de diverse richtlijnen mbt seksuele disfuncties bij prostaat kankerpatiënten. Voor de medisch urologische behandeling van seksuele disfunctie als gevolg van een prostaatkankerbehandeling verwijzen we naar Hoofdstuk 5 ([Sexual and Reproductive Health - MANAGEMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION - Uroweb](#)) van de EAU guideline Sexual and Reproductive Health, voor meer specifiek een therapieresistente erectiestoornis naar het NVU Standpunt Indicatie-en kwaliteitsvoorwaarden implantatie erectieprothese. ([leidraden – NVU](#)). De module seksuele gezondheid is bedoeld als aanvulling op de EAU richtlijn en het NVU standpunt.

Uitgangsvraag (NL)

Hoe om te gaan met seksuele gezondheid bij patiënten die behandeld worden en behandeld zijn voor prostaatcarcinoom?

Deze uitgangsvraag bevat drie subvragen:

1. Hoe dient seksuele gezondheid bij patiënten met prostaatkanker te worden bevorderd?
2. Wat is de plaats van een seksueel revalidatieprogramma bij prostaatkankerpatiënten na de kankerbehandeling om de seksuele gezondheid te verbeteren? (gedefinieerd als een revalidatieprogramma met medische en psychologische interventies)
3. Wanneer moeten mannen met prostaatcarcinoom verwezen worden naar een seksuologisch geschoolde hulpverlener?

Clinical questions (ENG)

How should sexual health be considered in patients that are treated or were treated for prostate cancer?

This clinical question includes the following underlying questions:

1. How should sexual health in prostate cancer patients be addressed and improved?
2. What is the role of a sexual rehabilitation program in prostate cancer patients after cancer treatment to improve sexual health? (defined as a rehabilitation program with medical and psychological interventions)
3. When should patients with prostate cancer be referred to a sexual health professional?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Bevorderen seksuele gezondheid

Uitgangsvraag

Hoe dient seksuele gezondheid bij patiënten met prostaatkanker te worden bevorderd en welke onderwerpen ten aanzien van seksuele gezondheid moeten besproken worden met de patiënt met prostaatcarcinoom en zijn partner?

Clinical question (ENG)

How should sexual health in prostate cancer patients be addressed and improved and what topics have to be discussed with the patient and his partner?

Aanbeveling

- Bespreek veranderingen en mogelijke problemen in seksuele gezondheid bij prostaatkankerpatiënten, in relatie tot het ziektestadium en/of de behandeling (ook bij actieve surveillance), afhankelijk van de behoefte van de patiënt en de partner.
- Zorg voor waardevolle en accurate informatie en begeleiding tijdens de diagnose, behandeling en follow-up conform de PLISSIT .
- Bied diverse vormen van voorlichting aan zoals lotgenotencontact, mondelinge voorlichting door behandelend artsen en/of specialistisch verpleegkundigen en schriftelijke voorlichting.
- Sluit aan bij de wensen en behoeften van de patiënt met prostaatkanker en de partner. Betrek de partner bij de informatievoorziening.
- Bied psychosociale en/of psychoseksuele counseling aan voor alle patiënten met prostaatkanker, gericht op:
 - het verbeteren van seksuele respons,
 - lichaamsbeeld, zelfvertrouwen en gevoel van mannelijkheid
 - relatieproblemen, en
 - algemeen seksueel functioneren en tevredenheid.
- Identificeer medische en bijdragende factoren die seksuele gezondheid aantasten eerst en behandel deze.
- Overweeg verwijzing van patiënten met aanhoudende zorgen naar de juiste zorgprofessional (zoals bijvoorbeeld een erectiestoornis naar een uroloog-seksuoloog FECSM of uroloog androloog of voor passend aanvullend onderzoek, relatieproblemen en/of stressklachten-de geestelijke gezondheidszorg, seksuele problemen- consulent seksuele gezondheid NVVS of seksuoloog-NVVS).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen systematische literatuurstudie gedaan naar de vraag welke onderwerpen ten aanzien van seksuele gezondheid besproken moeten worden met de patiënt met prostaatcarcinoom en zijn partner en hoe de seksuele gezondheid bij patiënten met prostaatkanker dient te worden bevorderd.

Diagnose en behandeling van prostaatkanker kan zowel lichamelijke als psychologische en relationele gevolgen hebben. De meest voorkomende lichamelijke gevolgen zijn: urine-incontinentie, darmstoornissen, seksuele problemen en seksuele disfunctie met als voornaamste klacht erectiestoornissen (Chambers, 2017; Grondhuis Palacios, 2018). Veel voorkomende mentale problemen die optreden na de diagnose en behandeling van prostaatkanker zijn: angst en depressie (Watson, 2016), maar ook problemen met lichaamsbeeld, zelfbeeld, zelfvertrouwen en gevoel van mannelijkheid (Eymech, 2022) Daarom is het belangrijk om het behandeltraject ook op de lange(re) termijn psychoseksuele gevolgen af te stemmen.

Bij de patiënten waar actieve surveillance van toepassing is kunnen de impact van de diagnose prostaatkanker en de onzekerheid en spanningen rondom controles ook invloed hebben op de seksuele gezondheid (zowel op het seksueel verlangen, als op de functie en beleving) van patiënt en partner (Vanderbos, 2022).

Van alle bijwerkingen van de behandeling van prostaatkanker hebben problemen op het gebied van seksualiteit de grootste invloed op de kwaliteit van leven (Vanderbos, 2020). Deze problemen hebben niet alleen betrekking op lichamelijke aspecten (bijvoorbeeld erectieproblemen) maar hebben ook gevolgen voor de betreffende persoon, zijn relatie en intimiteit. Verschillende onderzoeken laten zien dat 40-90% van de mannen die behandeld zijn voor prostaatkanker seksuele disfunctie ervaart en dit als een redelijk groot tot groot probleem benoemt (Watson, 2021; Europe-uomo, 2020). De mate waarin mannen dit als probleem ervaren kan voor sommige subgroepen (jonge mannen, mannen zonder partner, mannen die seks hebben met mannen (MSM) groter zijn dan voor andere (Matheson, 2017).

Veranderingen in seksuele gezondheid treffen niet alleen de patiënten zelf, maar ook hun eventuele en toekomstige partners. In opdracht van de ProstaatKankerStichting heeft Saxion Hogeschool een vragenlijst-onderzoek uitgevoerd naar de invloed van prostaatkanker op intimiteit en seksualiteit (Saxion, 2017). De vragenlijst is door 1008 donateurs en partners ingevuld. Van hen wist 28% voorafgaand aan de behandeling niet dat (de behandeling van) prostaatkanker invloed zou hebben op het seksueel functioneren. Zowel tevredenheid over intimiteit en seksualiteit als kwaliteit van leven nam af na de diagnose, in het bijzonder bij uitgezaaide prostaatkanker. Met name verminderd seksueel verlangen, erectiestoornissen, lichamelijke klachten en moeite met het omgaan met de diagnose prostaatkanker werden als verklaring voor afname in kwaliteit van het leven genoemd. Een goede voorlichting door artsen, verpleegkundig specialisten en verpleegkundigen lijkt significant bij te dragen aan het verkleinen van de impact van prostaatkanker op intimiteit, seksualiteit, lichamelijke gezondheid en kwaliteit van leven. Het is essentieel dat het onderwerp intimiteit en seksualiteit wordt geborgd in het behandeltraject, waarbij een persoonsgerichte benadering cruciaal is (Saxion, 2017; V&VN richtlijn 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten en hun partners

De meeste patiënten en partners voelen zich niet op hun gemak om zelf zo'n gevoelig onderwerp ter sprake te brengen, zelfs als hun seksuele gezondheid ernstig verstoord is (Gilbert, 2016; King, 2015; Watson, 2021). Daarnaast is het voor de man met prostaatkanker en zijn partner zelf ook lastig om onderling een gesprek aan te gaan over de impact van de diagnose en behandeling op hun emotionele welzijn en relatie (Badr, 2009; Naeyart, 2021). Partners geven er de voorkeur aan om informatie over seksuele gezondheid en intimiteit te ontvangen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als standaardzorg. De informatie moet

praktische adviezen en ervaringen van anderen bevatten. Geschikte informatie, aangepast aan de sociale en cognitieve toestand van de patiënt, kan partners en patiënten ondersteunen bij het omgaan met veranderde seksualiteit en intimiteit na kanker en is belangrijk om te worden opgenomen in ondersteunende kankerzorg (Saxion, 2017; Albers, 2021).

Ook uit de studie van Grondhuis Palacios (2018) blijkt dat er behoefte is aan eerlijke en goede informatievoorziening, voor zowel de patiënt als zijn partner, op diverse momenten in het zorgtraject, waarbij er gebruik moet worden gemaakt van verschillende vormen van informatievoorziening (bijvoorbeeld lotgenotencontact, mondelinge en schriftelijke voorlichting).

Recente onderzoeken tonen aan dat bij prostaatkanker, MSM veel van dezelfde zorgen hebben als niet-MSM met prostaatkanker. Echter, seksuele disfuncties kunnen hun gevoel van mannelijke identiteit beïnvloeden en er is behoefte aan specifieke informatie (Matheson, 2017). Aandacht moet gericht zijn op het bespreken van de zorgen van MSM en het aanbieden aan patiënten van relevante en geschikte informatie en middelen voor sociale steun (Martin-Tuite & Shindel, 2021).

Welke onderwerpen ten aanzien van seksuele gezondheid moeten besproken worden met de patiënt met prostaatcarcinoom en zijn partner?

- *Bijwerkingen*

Seks is een belangrijk onderdeel van het dagelijks leven en het is redelijk om seksuele veranderingen te bespreken bij het bespreken van mogelijke behandeling en voordat de therapie wordt gestart. Voorafgaand aan de keuze van de behandeling moeten van iedere optionele behandeling de mogelijke behandelinggerelateerde bijwerkingen besproken worden, ook psychosociaal en op het gebied van seksuele gezondheid. Dit betreft zowel fysieke gevolgen (bijvoorbeeld erectiestoornissen, veranderingen van de penis zoals verkromping of lengte verlies, orgasme-gerelateerde incontinentie of minder intens of pijnlijk orgasme) als gevolgen op het gebied van seksueel verlangen en de relatie met de partner. Zowel frequentie van voorkomen als ook de mate waarin een gevolg reversibel is moet besproken worden.

- *Behandeldoelen en voorkeuren van de patiënt*

Zowel patiënten als urologen noemden de effectiviteit van de behandeling het belangrijkste behandeldoel, maar patiënten gaven aan dat eventuele gevolgen voor de kwaliteit van leven (zoals seksuele functie; 45%) belangrijke factoren waren bij het selecteren van een behandeling. Voor veel mannen is het behoud van de seksuele functie belangrijker dan andere neveneffecten van de behandeling, ze geven aan sterke behoefte te hebben aan informatie over seksuele gezondheid tijdens het besluit over de behandeling (Knight & Latini, 2009).

- *Verwachtingen, zorgen en vragen van patiënten en partners*

Wanneer zorgprofessionals de kwestie van seksuele gezondheid niet aan de orde hebben gesteld, zijn patiënten ontevreden en voelen ze zich niet gehoord door zorgprofessionals. Zorgprofessionals moeten mogelijkheden bieden om seksuele gezondheid te bespreken en het is belangrijk om te zorgen voor goede communicatieve vaardigheden, kennis en training.

- *Mogelijkheid van psychoseksuele begeleiding en seksuele revalidatie*

Psychoseksuele begeleiding door daarvoor geschoolde en getrainde professionals moet worden aangeboden aan alle prostaatkankerpatiënten, met als doel het verbeteren van seksuele respons, lichaamsbeeld, intimiteit en relatieproblemen, en algemeen seksueel functioneren en tevredenheid. Een gesprek tussen de patiënt en de zorgverlener over seksuele revalidatie is vereist, ongeacht de leeftijd of de relatiestatus van de patiënt. Vanzelfsprekend moeten medische of andere behandelbare factoren die bijdragen aan eventuele seksuele problemen en stoornissen behandeld worden.

Kosten (middelenbeslag)

Om aan de bestaande behoefte aan hulpverlening op het gebied van seksuele gezondheid te voldoen, zijn goede voorzieningen en goed opgeleide zorgverleners, zoals consultants seksuele gezondheid NVVS en seksuologen NVVS noodzakelijk. Dit kan leiden tot toename in zorgkosten maar waarschijnlijk ook tot verbetering in kwaliteit van zorg met als gevolg betere kwaliteit van leven.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Diagnose en behandeling van prostaatkanker kunnen ernstige lichamelijke en psychische gevolgen hebben. De meest voorkomende lichamelijke bijwerkingen zijn urine-incontinentie, darmstoornissen en seksuele stoornissen en problemen. De aard en mate van seksuele disfunctie zijn afhankelijk van veel factoren: de seksuele functie voor de diagnose, het communicatiepatroon van het koppel, het verloop van de behandeling, de fysieke en mentale veranderingen en emotionele gevolgen van een kankerdiagnose, prognose en behandelingsmogelijkheden, of een combinatie van deze factoren. Seksuele problemen hebben niet alleen betrekking op de feitelijke mogelijkheid van penetratie gerichte seks, maar ook op het individu, de relatie en intimiteit. Veranderingen in de seksuele gezondheid hebben niet alleen invloed op mannen, maar ook op hun partners.

Professionele steun ontbreekt vaak op dit gebied. De behandelend specialist besteedt meestal alleen aandacht aan de fysieke aspecten van deze problemen en niet of weinig aan de psychoseksuele en relationele gevolgen. Seksuele gezondheid speelt een belangrijke rol bij de kwaliteit van leven en moet een structureel onderdeel zijn in het behandeltraject. Veel patiënten en partners vinden het belangrijk dat dit onderwerp proactief wordt besproken, vooral door zorgverleners. Het is belangrijk dat op verschillende momenten in het behandeltraject deze langetermijngevolgen en de invloed hiervan op de kwaliteit van het leven van de patiënten en hun partners worden besproken. Hierbij moet betrouwbare en op het individu en de situatie toegesneden informatie worden verstrekt. Het is van belang dat oncologische zorgprofessionals opgeleid worden op het gebied van (het bespreken van) seksuele gezondheid. Daarnaast is het belangrijk dat alle patiënten met prostaatkanker en hun partners toegang krijgen tot ondersteuning in hun seksuele gezondheid en indien nodig verwezen kunnen worden naar gespecialiseerde zorg. Hierbij is het PLISSIT-model een goede leidraad als gespreksmodel. PLISSIT vormt een acronym van Permission, Limited Information, Specific Suggestions en Intensive Therapy. Het is een stepped care model waarbij de interventies worden onderscheiden van eenvoudig (die door alle disciplines kunnen worden uitgevoerd) naar complex (die voorbehouden zijn aan medisch specialisten en seksuoloog NVVS) en het verenigt zowel preventieve als curatieve elementen in zich. Het PLISSIT-model is inmiddels 40 jaar oud en heeft zijn robuustheid als waardevol gespreksmodel internationaal bij uiteenlopende doelgroepen bewezen (zie bijlage).

Onderbouwing

Achtergrond

Momenteel is er discussie gaande over de behoefte aan informatie over en behandeling van seksuele gezondheid van patiënten met prostaatcancer en hun partners. De aangeboden hulp door zorgverleners (zoals seksuologen NVWS, medisch psychologen, artsen, verpleegkundig specialist, etc) is nog niet ingebed in richtlijnen en niet georganiseerd. Voor een juiste inschatting van de benodigde omvang en soort hulp die nodig is, moet de behoefte vastgesteld worden.

Conclusies

Not applicable.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

Level of evidence of the literature

Not applicable.

Zoeken en selecteren

No systematic analysis of the literature was performed for this clinical sub-question.

The guideline working group based their answers on expert opinion and consensus of the guideline working group (elaborated under the tab Considerations/'Overwegingen').

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Albers LF, van Belzen MA, van Batenburg C, Engelen V, Putter H, den Ouden MEM, Pelger RCM, Elzevier HW. Sexuality in Intimate Partners of People with Cancer: Information and Communication Needs: A Brief Communication. *J Sex Marital Ther.* 2021;47(2):197-203. doi: 10.1080/0092623X.2020.1828206.
- 2 - Badr, H., & Taylor, C. L. C. Sexual dysfunction and spousal communication in couples coping with prostate cancer. *Psycho-Oncology.* 2009;18(7):735-746
- 3 - Chambers, S.K., Hyde, M.K., Smith, D.P., Hughes, S., Yuill, S., Egger, S., O'Connell, D.L., Stein, K., Frydenberg, M., Wittert, G., & Dunn, J. New challenges in psycho-oncology Research III: A systematic review of psychological interventions for prostate cancer survivors and their partners: Clinical and research implications. *Psycho-Oncology.* 2017;26(7):273-913

- 4 - Europa Uomo <https://www.europa-uomo.org/who-we-are/quality-of-life-2/the-euproms-study/#section-7> 2020
- 5 - Eymecheh, Omar, et al. "The impact of radical prostatectomy on the social well-being of prostate cancer survivors: A qualitative meta-synthesis." *European Journal of Cancer Care* 31.4 (2022): e13630.
- 6 - Fennell R, Grant B. Discussing sexuality in health care: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2019;28:3065-3076.
- 7 - Gilbert E, Perz J, Ussher JM. Talking about sex with health professionals: the experience of people with cancer and their partners. *Eur J Cancer Care* 2016;25(2):280-293. doi:10.1111/ecc.12216
- 8 - Grondhuis Palacios LA, Krouwel EM, den Oudsten BL, den Ouden MEM, Kloens GJ, van Duijn G, Putter H, Pelger RCM, Elzevier HW. Suitable sexual health care according to men with prostate cancer and their partners. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4169-4176. doi: 10.1007/s00520-018-4290-2.
- 9 - Grondhuis Palacios LA, den Ouden MEM, den Oudsten BL, Putter H, Pelger RCM, Elzevier HW. Treatment-Related Sexual Side Effects From the Perspective of Partners of Men With Prostate Cancer. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(5):440-451. doi:10.1080/0092623X.2018.1549636
- 10 - King A.J.L., Evans M., Moore T.H.M., Paterson C., Sharp D., Persad R. & Huntley A.L. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. *European Journal of Cancer Care* 2015: 24, 618634
- 11 - Knight SJ, Latini DM. Sexual side effects and prostate cancer treatment decisions: patient information needs and preferences. *Cancer J*. 2009;15(1):41-44. doi:10.1097/PPO.0b013e31819764cc
- 12 - Martin-Tuite PJ, Shindel AW. Prostate cancer and sexual consequences among men who have sex with men. *Int J Impot Res*. 2021 May;33(4):473-479. doi: 10.1038/s41443-020-00392-6
- 13 - Matheson, L., et al., A qualitative metasynthesis exploring the impact of prostate cancer and its management on younger, unpartnered and gay men. *European Journal of Cancer Care*, 2017. 26(6).
- 14 - Naeyaert, S., Van Coillie, M., & Keygneart, I. (2021) Ondersteuning van de communicatie bij koppels omtrent seksualiteit en intimiteit na een prostaatkankerbehandeling. *Tijdschrift voor Seksuologie* 2021;45(4):200-208
- 15 - Richtlijnen-database https://richtlijnen-database.nl/index.php/gerelateerde_documenten/bijlage/14855/1/100/PLISSIT-model.html
- 16 - Saxion. Prostaatkanker verstoort intimiteit en seksualiteit: Maak het bespreekbaar! In opdracht van Prostaatkankerstichting, 2017. <https://www.saxion.nl/binaries/content/assets/onderzoek/health-and-wellbeing/verpleegkunde/prostaatkanker-verstoort-intimiteit-en-seksualiteit.pdf>
- 17 - Venderbos LDF, et al. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. *Eur Urol Focus*. 2020;3:S2405-4569(20)30297-2. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.11.002>
- 18 - Venderbos LDF et al. Sexual Function of Men Undergoing Active Prostate Cancer Treatment Versus Active Surveillance: Results of the Europa Uomo Patient Reported Outcome Study touchREVIEWS in Oncology & Haematology. 2022;18(1):88-94. <https://doi.org/10.17925/OHR.2022.18.1.88>
- 20 - V&VN.nl <https://www.venvn.nl/media/3x1nhca4/v-vn-richtlijn-seksuele-gezondheid-versie-februari-2022.pdf>
- 21 - Wang K, Ariello K, Choi M, Turner A, Wan BA, Yee C, Rowbottom L, Macdonald R, Lam H, Drost L, Chow E. Sexual healthcare for cancer patients receiving palliative care: a narrative review.
- 22 - Watson E, Shinkins B, Frith E, et al. Symptoms, unmet needs, psychological well-being and health status in survivors of prostate cancer: implications for redesigning follow-up. *BJU Int*. 2016 ;117(6B):E10-9. Doi: 10.1111/bju.13122
- 23 - Watson E, Wilding S, Matheson L, Brett J, McCaughan E, Downing A, Wright P, Cross W, Selby P, Butcher H, Glaser A, Gavin A, Wagland R. Experiences of Support for Sexual Dysfunction in Men With
- 24 - Prostate Cancer: Findings From a U.K.-Wide Mixed Methods Study. *J Sex Med*. 2021 Mar;18(3):515-525. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.12.017.

Seksuologisch revalidatieprogramma

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een seksueel revalidatieprogramma bij prostaatankerpatiënten na de kankerbehandeling om de seksuele gezondheid te verbeteren? (gedefinieerd als een revalidatieprogramma met medische en psychologische interventies)

1.6 Clinical question (ENG)

What is the role of a sexual rehabilitation program in prostate cancer patients after cancer treatment to improve sexual health? (defined as a rehabilitation program with medical and psychological interventions)

Aanbeveling

- Start penisrevalidatie bij patiënten met behoefte zo vroeg mogelijk na de behandeling door middel van PDE5i, vacuümpomp en/of injectietherapie.
- Zorg voor seksuele gezondheid ook gedurende de follow-up periode
- Overweeg het aanbieden van seksuele revalidatie aan patiënten met prostaatanker waarbij aan de volgende voorwaarden kan worden voldaan:
 - de counseling start vóór de behandeling van prostaatanker;
 - de behandeling van seksuele klachten moeten worden geleid door de voorkeuren en doelen van de patiënt en zijn partner;
 - er zijn zorgverleners in het behandelteam van de patiënt geëquipeerd om seksuele revalidatiezorg te verlenen;
 - heb naast aandacht voor erectiele disfunctie ook aandacht voor andere seksuele stoornissen en seksuele beleving.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Ten aanzien van het beantwoorden van de vraag naar de waarde van een seksueel revalidatie programma (gedefinieerd als een programma dat medische en psychoseksuele interventies omvat) bij prostaatankerpatiënten na de behandeling van prostaatanker, werd 1 observationele studie geïncludeerd. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat seksueel functioneren was zeer laag (afwaardering voor imprecisie en risico op bias). Er was geen data beschikbaar betreffende de cruciale uitkomstmaat seksuele tevredenheid. Bovendien was er geen data beschikbaar betreffende de belangrijke uitkomstmaten (kwaliteit van leven; partner relatie; depressie). De overall bewijskracht was dan ook zeer laag: er is sprake van een kennislacune.

Duidelijke richtlijnen over therapiekeuze, timing en regime voor penisrevalidatie na behandeling voor gelokaliseerde prostaatkanker zijn niet eenvoudig te leveren op basis van de huidige RCT's beschikbaar in de literatuur. Vroeg begin van penisrevalidatie na behandeling voor lokale prostaatkanker levert betere resultaten dan uitgestelde therapie. (Philippou, 2018) Over het algemeen is er heel weinig bekend uit de literatuur over de lange termijn resultaten van penisrevalidatie na RP en RT en de gepresenteerde data is voornamelijk gericht op de erectiele functie (Nicolai, 2021). Andere frequent voorkomende seksuele bijwerkingen worden onderbelicht (Frey, 2014; Liu, 2017; Sari Motlagh, 2021). Er is een hoge graad van bewijs voor het positieve effect van PDE5i voor bevorderen van erectiele functie en seksuele tevredenheid zowel na RP als RT (Liu, 2017; Philippou, 2018; Sari Morlagh, 2021). Echter het effect op herstel van erectiele functie naar de preoperatief niveau ontbreekt. Dit wordt ook ondersteund door een Cochrane review (Philippou, 2018). Volgens systematische reviews behoren vacuümpomp en intracavernosale injecties ook tot de mogelijkheden van penisrevalidatie (Nicolai, 2021; Frey, 2014). Echter, PDE5i hebben mogelijk een positief effect op verandering van de penislengte en verkromping na RP (Frey, 2014).

In het geval van ED bij niet oncologische patiënten, is de combinatie van psychoseksuele interventies en PDE5is een veelbelovende strategie voor een gunstig resultaat en kan worden beschouwd als een belangrijk keuze optie voor ED-patiënten. Er zijn meerdere RCT's nodig om deze eerste bevinding te bevestigen (Schmidt, 2014). Vanuit deze gedachte en vele seksuele bijwerkingen, behalve ED, van de prostaatkankertherapie werd gedacht aan de betrokkenheid van een klinisch seksuoloog bij een postoperatieve gecombineerde penis- en seksuele revalidatie programma na RP.

Postoperatieve seksuele revalidatie programma's na RP lijken een positief effect te hebben op de mogelijkheid van een acceptabel seksueel leven en penetratie gericht seksuele activiteit een jaar na de operatie. Deze resultaten lijken ook houdbaar te zijn op de lange termijn (Stroberg, 2020).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun partners)

Om de kwaliteit van leven en seksuele relatie te verbeteren, zijn naast nieuwe interventies en zorgmodellen, ook strategieën nodig voor het identificeren van die mannen met aanhoudende seksuele en relationele problemen, afgestemd op de individuele behoeften.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten-batenanalyse van penis- en seksuele revalidatie werden tot heden niet verricht.

Er is een toename te verwachten van zorgkosten, zowel door geschoolde en getrainde zorgaanbieders als tijd van de medische specialisten. Tot heden worden de behandeling van seksuele revalidatie en erectiele dysfunctie niet vergoed door de zorgverzekeraars.

Echter, de behoefte aan zorg voor de seksuele gezondheid is bewezen aanwezig zowel bij patiënten als hun partners. Seksueel welzijn wordt gezien als een van de graadmeters voor kwaliteit van het leven en is van invloed op de stemming en het fysieke en mentale welzijn van oncologie patiënten. In het kader van de huidige recente gepubliceerde "Cancers beating Plan" van de Europese Commissie is seksueel welzijn onderdeel van kwaliteit van het leven en de zorg voor oncologie patiënten en hun partners in het algemeen (EU, 2021).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De meerderheid van de prostaatkankerpatiënten en hun partners hebben behoefte aan ondersteuning op gebied van intimiteit en seksuele gezondheid. Daarom is seksuele revalidatie een mogelijk onderdeel van de behandeling. Deze moet nog wetenschappelijk gedefinieerd en bewezen worden.

Implementatie van seksuele gezondheidszorg, begint al bij keuze van de behandeling en vraagt zowel een toename in kennis en training van de betrokkenen hulpverleners, als aanwezigheid van de juiste financiële en ondersteunende voorzieningen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is hoge graad van bewijs voor de positieve effect van PDE5i voor bevorderen van erectiele functie en seksuele tevredenheid zowel na RP als RT. Echter, duidelijke richtlijnen over therapiekeuze, timing en regime voor penisrevalidatie na behandeling voor gelokaliseerde prostaatkanker zijn niet eenvoudig te leveren op basis van de huidige beschikbaar literatuur. Vroeg begin van penisrevalidatie na behandeling voor lokale prostaatkanker levert beter resultaten dan uitgesteld therapie.

De beschikbare data zijn voornamelijk gericht op ED en er is relatief weinig bekend over andere seksuele gevolgen van de behandeling en over de lange termijn resultaten van penisrevalidatie na RP en RT. Hoewel de bewijskracht gering is, lijken postoperatieve gecombineerde penis- en seksuele revalidatie programma's na RP met aandacht voor erectiele functie en andere seksuele bijwerkingen een positief effect te hebben op de mogelijkheid van een acceptabel seksueel leven en penetratie gerichte activiteit een jaar na de operatie. Deze resultaten lijken ook houdbaar te zijn op de lange termijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Seksuele revalidatie waarbij aandacht wordt gegeven aan alle seksuele gevolgen van de behandeling inclusief emotionele, relationele en psychosociale gevolgen krijgt minder aandacht. Toch lijkt meer behoefte te bestaan aan deze vorm van revalidatie. Een penisrevalidatieprogramma, waarbij alleen wordt gekeken naar het revalideren van erectie en in literatuur het meest wordt bestudeerd, kan aangeboden worden aan patiënten na radicale prostatectomie (RP) en na radiotherapie (RT). Er bestaat geen bewezen standaardprotocol voor penisrevalidatie en de adherente is in het algemeen beperkt, onder andere wegens financiële redenen.

Conclusies

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a combined penile and sexual rehabilitation program on <i>having regular sexual activity with penetrating sex</i>, compared to a penile rehabilitation program in men one year after robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer.</p> <p><i>Sources: Ljunggren, 2015</i></p>
- GRADE	<p>No data was available on the outcome measures sexual satisfaction, quality of life, partner relationship, and depression.</p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Ljunggren (2015) evaluated in a prospective observational study a combined penile and sexual rehabilitation program with a clinical sexologist (study group) compared to a penile rehabilitation program alone (reference group) one year after robot-assisted radical prostatectomy. Patients were preoperatively potent (International Index of Erectile Function-short version, IIEF-5 >21) and sexually active. The prostatectomy was performed regarding localized prostate cancer (tumour stage: T1c, T2, pT3, PSA <10 and Gleason score <8) with or without preservation of the neurovascular bundles.

The aim of the penile rehabilitation program (since 2007) was to restore post-operative erectile dysfunction for all men that were preoperatively fully potent. Based on the outcome of the procedure (bilateral nerve-sparing; unilateral nerve-sparing; non nerve-sparing) and the recorded Erection Hardness Score at one month, patients received either: 1) no treatment; 2) oral PDE-5 inhibitors; 3) intraurethral PGE-1 gel; 4) intracavernous PGE-1 injections or 5) any combination of 2, 3, and 4. Participants of the penile rehabilitation program were 28 Caucasian men with a mean age of 61 years (range 47-69). In 16 cases the bundles were preserved bilaterally (57.1%), in 9 unilaterally (32.1%) and in 3 no preservation was possible (10.7%). All operations were performed by one surgeon alone.

In 2009 a clinical sexologist was included in the penile rehabilitation program and the program was extended to become a combined penile and sexual medicine rehabilitation program. The clinical sexologist saw the patient and his partner before surgery and at 1, 3, 6 and 12 months postoperatively and on additional visits when needed during the first postoperative year. During the study period, only one clinical sexologist was involved in the management of all the patients. Various counselling methods were used in the sexual rehabilitation process, usually psycho-dynamic therapies for a relation perspective (i.e.; Motivation Interviewing, Cognitive Behaviour Therapy, Coaching, Coping, and Biofeedback). Participants of the combined program consisted of 79 Caucasian men with a mean age of 61 years (range 45-74). In 36 cases the bundles were preserved bilaterally (46.0%), in 34 unilaterally (43.0%) and in 9 no preservation was possible (11.4%). All operations were performed by one surgeon alone. The main outcome measure in this study was having regular sexual activity (at least 1-2 times/month) with penetrating sex.

Results

Outcome measure 1: sexual functioning

Ljunggren (2015) defined erectile function as having regular sexual activity (at least 1-2 times/month) with penetrating sex. Being sexually active with penetrating sex was reported by 66 of 79 (84%) men participating in the combined penile and sexual rehabilitation program versus 17 of 28 (61%) men that participated in the penile rehabilitation program ($p=0.02$).

Outcome measure 2: sexual satisfaction

No studies reported on sexual satisfaction.

Outcome measure 3: quality of life

No studies reported on quality of life.

Outcome measure 4: partner relationship

No studies reported on partner relationship.

Outcome measure 5: depression

No studies reported on depression.

Level of evidence of the literature

Observational studies for intervention questions start at a low GRADE. The following outcome measures were not reported: sexual satisfaction, quality of life, partner relationship, and depression.

The level of evidence regarding the outcome measure having regular sexual activity with penetrating sex was downgraded by three levels to a very low GRADE because of imprecision (-2) (only one study was included for this outcome measure with a small sample size: 79 men in the intervention group and 28 men in the control group) and risk of bias (-1) (differences in follow-up between intervention and control group; instrument for outcome assessment was not mentioned; few baseline characteristics of the study sample were reported).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)favourable effects of sexual rehabilitation in prostate cancer patients after cancer treatment?

P: patients: Patients with prostate cancer after cancer treatment

I: intervention: Sexual rehabilitation (defined as a rehabilitation program with a combination of medical and psychological interventions)

C: control: No intervention targeting sexual rehabilitation

O: outcome measure: Sexual functioning (e.g., erectile function), sexual satisfaction, quality of life, partner relationship, depression

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sexual functioning and sexual satisfaction as critical outcome measures for decision making; and quality of life, partner relationship, and depression as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures sexual functioning, sexual satisfaction, quality of life, partner relationship, depression, but used the definitions used in the studies.

The working group defined a relative risk ≤ 0.8 or ≥ 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for all the outcome measures.

Search and select (Methods)

An exploratory search was performed on prostate cancer and penile/sexual rehabilitation in the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) with relevant search terms from 2005 to March 2021. This systematic literature search on reviews and RCTs resulted in 714 hits. In addition, a more focused search on sexual rehabilitation in prostate cancer patients, defined as a sexual rehabilitation program with a combination of medical and psychological interventions, was performed in the databases Medline (via OVID)

and Embase (via Embase.com) with relevant search terms from 2005 to July 2021. This systematic literature search on observational studies resulted in 79 hits. The detailed search strategies are depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria: 1) the study population consisted of prostate cancer patients; 2) the intervention to improve sexual health involved a combination of medical and psychological elements; 2) at least one of the predefined outcome measures was reported. 10 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 9 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One study (Ljunggren, 2015) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Europe's Beating Cancer Plan https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer_plan_en.pdf
- 2 - Frey AU, Sønksen J, Fode M. Neglected side effects after radical prostatectomy: a systematic review. *J Sex Med.* 2014;11(2):374-385. doi:10.1111/jsm.12403
- 3 - Liu C, Lopez DS, Chen M, Wang R. Penile Rehabilitation Therapy Following Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *J Sex Med* 2017;14:14961503.
- 4 - Ljunggren C, Ströberg P. Improvement in sexual function after robot-assisted radical prostatectomy: A rehabilitation program with involvement of a clinical sexologist. *Cent European J Urol.* 2015;68(2):214-20. doi: 10.5173/cej.2015.484. Epub 2015 May 4. PMID: 26251748; PMCID: PMC4526602.
- 5 - Nicolai M, Urkmez A, Sarikaya S, et al. Penile Rehabilitation and Treatment Options for Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy and Radiotherapy: A Systematic Review. *Front Surg.* 2021;8:636974. Published 2021 Mar 2. doi:10.3389/fsurg.2021.636974
- 6 - Nguyen DD, Berlin A, Matthew AG, Perlis N, Elterman DS. Sexual function and rehabilitation after radiation therapy for prostate cancer: a review. *Int J Impot Res.* 2021;33(4):410-417. doi:10.1038/s41443-020-00389-1
- 7 - Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O'Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, Dahm P. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD012414. DOI: 10.1002/14651858.CD012414.pub2.
- 8 - Sari Motlagh R, Abufaraj M, Yang L, et al. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol.* 2021;205(4):1018-1030. doi:10.1097/JU.0000000000001584
- 9 - Schmidt HM, Munder T, Gerger H, Frühauf S, Barth J. Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: a narrative review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(6):1376-1391. doi:10.1111/jsm.12520
- 10 - Stroberg P, Ljunggren C, Sherif A. Sustainable long-term results on postoperative sexual activity after radical prostatectomy when a clinical sexologist is included in the sexual rehabilitation process. A retrospective study on 7 years postoperative outcome. *Cent European J Urol.* 2020;73(4):551-557. doi: 10.5173/cej.2020.0079R. Epub 2020 Oct 31. PMID:

33552583; PMCID: PMC7848825.

Verwijzing naar seksuologisch geschoolde hulpverlener

Uitgangsvraag

Wanneer zouden mannen met prostaatacarcinoom verwezen moeten worden naar de geschoolde seksuologisch hulpverlener?

Clinical question (ENG)

When should patients with prostate cancer be referred to a sexual health professional?

Aanbeveling

Verwijs naar een geschoolde seksuologisch hulpverlener NVVS, bij onvoldoende effect van voorlichting en verdere initiële behandeling op de seksuele gezondheid door de direct betrokken zorgverleners, of op verzoek van de patiënt.

Verwijs naar een uroloog met expertise op gebied van implantatie erectieprothese indien de patiënt een functioneel herstel van de erectie wenst.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Patiënten dienen goed geïnformeerd te worden over de impact van de behandeling op seksuele functies en seksuele beleving zoals erectiele functie, orgasme/ejaculatie en zin in vrijen voordat ze behandeld worden. Deze informatie kan door de uroloog/radiotherapeut gegeven worden, maar ook door de verpleegkundig specialist/physician assistent. Bij erectiele disfunctie na de behandeling van prostaatkanker worden in de praktijk vaak eerst fosfodiesterase type 5 remmers (PDE-5 remmers) al dan niet in combinatie met een vacuümpomp/ intracavernosale injectietherapie geadviseerd. Als er naast de technische aspecten nog meer problemen spelen op het gebied van de seksuele gezondheid, zoals rouw, een veranderd zelfbeeld of relatieproblematiek dan is verwijzing naar een GZ- psycholoog /seksuoloog-NVVS op zijn plaats (White, 2015). Bij radiotherapie wordt een vroegtijdige start van penisrevalidatie aanbevolen om radio-geïnduceerde fibrose van de corpora cavernosa zwellichamen te voorkomen of te verminderen (White, 2015). Dit geldt ook voor patiënten die prostatectomie ondergaan. Jo (2018) heeft in een gerandomiseerde studie met 120 patiënten laten zien dat het vroeg starten van PDE-5 remmers na prostatectomie (meteen na het verwijderen van urinekatheter) een gunstiger effect op het herstel van erectiele functie na 12 maanden follow-up heeft dan starten na 3 maanden na de prostatectomie. De resultaten waren vergelijkbaar met eerdere studie van Mullhal (2010).

Bij behandeling met ADT wordt altijd een effect op het seksueel verlangen gezien en is het verkrijgen van een spontane dan wel geassisteerde erectie nog lastiger. Derhalve dienen patiënten en hun partners voor de start van hormonale behandeling goed geïnformeerd te worden over de impact van ADT op hun seksuele leven.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun partners)

Ongeacht de behandeling die patiënten hebben ondergaan, hebben counseling en psychoseksuele interventies een positieve impact op het seksuele functioneren en de tevredenheid (Chisholm, 2012; Corona, 2012; Wittmann, 2009; Wootten, 2014). Voor complexe vraagstukken, waarin zowel biologische, psychologische als sociaal-relatieve factoren interacteren, is verwijzing naar een seksuoloog-NVVS vereist. Het achtervoegsel NVVS is de enige in Nederland geldende certificering, die de kwaliteit van de seksuoloog / seksuologische hulpverlening waarborgt. Indien functioneel herstel van de erectie is gewenst dan is een verwijzing naar uroloog met expertise op het gebied van de implantatie van een erectieprothese nodig.

Kosten (middelenbeslag)

Nicolai (2021) laat zien dat niet alleen medicijnen aangeboden kunnen worden voor penisrevalidatie na prostatectomie maar ook niet-medische interventies (vacuümpomp, constricteringen, yoga, oefeningen voor de bekkenbodemspieren). Bij zenuwsparende RP is start van PDE-5 remmers, vacuümpomp of intracavernosal injecties geadviseerd als patiënten gemotiveerd zijn (Nicolai, 2021). Helaas kunnen niet alle patiënten PDE-5 remmers en andere medicamenteuze of niet medicamenteuze interventies veroorloven aangezien deze medicijnen niet vergoed worden door de meeste zorgverzekeraars voor de indicatie erectiele disfunctie als gevolg van behandeling prostaatkanker.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Literatuur over het belang en de positieve effecten van seksuele revalidatie en seksuele counseling voor, tijdens en na behandeling van prostaatkanker is uitgebreid aanwezig. Er zijn weinig gerandomiseerde studies en veel kwalitatieve studies maar deze beantwoorden niet de uitgangsvraag wanneer mannen met prostaatkarcinoom naar de seksuoloog-NVVS verwezen moeten worden. Wel wordt het aanbevolen om seksuele counseling en penisrevalidatie zo snel mogelijk te starten na radiotherapie en prostatectomie (White, 2015; Nicolai, 2021). Patiënten en partners moeten goed geïnformeerd zijn over het effect van alle vormen van behandeling voor de start van de behandeling. De medisch specialist (uroloog/radiotherapeut) kan deze informatie geven en wordt tegenwoordig daarin veelal gesteund door een gespecialiseerde verpleegkundige of verpleegkundig specialist. De medisch specialist en verpleegkundig specialist moeten patiënten laagdrempelig naar een seksuoloog-NVVS/ medisch psycholoog of naar een uroloog met expertise op het gebied van implantatie erectieprothese kunnen verwijzen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Alle behandelingen van prostaatkanker hebben invloed op de erectiele functie en de seksualiteit. Patiënten en eventuele partners moeten voorafgaand aan de behandeling voorzien worden van specifieke informatie over de mogelijke effecten van behandeling van prostaatkanker op seksualiteit / seksuele gezondheid, en over de mogelijkheid van seksuele revalidatie als onderdeel van de gebruikelijke zorg. Het wordt aanbevolen om seksuele en/of penisrevalidatie zo snel mogelijk na de behandeling te starten. Seksuele gevolgen van de behandeling kunnen niet los gezien worden van andere biologische functies zoals urine- of darmproblemen en motorische en sensorische functies. In die context is het belangrijk om met de patiënt en een eventuele partner individuele wensen en doelen te bespreken. Indien voorlichting, adviezen en initiële behandeling onvoldoende resultaat opleveren of de patiënt last houdt van fysieke, psychologische, functionele, relationele en seksuele problemen of disfuncties ten gevolge van de behandeling die een negatieve invloed hebben op seksualiteit en intimiteit is verwijzing naar een

geschoolde seksuologische hulpverlener (seksuoloog-NVVS / consulent seksuele gezondheid NVVS) aan te bevelen.

Onderbouwing

Achtergrond

Informatievoorziening over de mogelijke gevolgen van een prostaatkankerdiagnose en verschillende behandelingen ten aanzien van seksuele gezondheid, kan gegeven worden door medisch specialisten betrokken bij de diagnose en behandeling en ook door Physician Assistenten, Verpleegkundig Specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen. Alle behandelingen voor prostaatkanker kunnen een impact op de seksuele functie en beleving hebben. Bij niet of beperkte zenuwsparende prostatectomie is het negatieve effect op erectiele functie meteen aanwezig, in tegenstelling tot andere behandelingen zoals radiotherapie zonder hormonen (brachytherapie en externe radiotherapie) waarbij de afname van erectiele functie gedeeltelijk is en later (een paar maanden tot 2 jaar na behandeling) kan optreden. Bij hormonale behandeling kan de impact op het seksueel verlangen gepaard gaan met een daling van het testosterongehalte.

Meerdere medische en niet medische interventies zijn mogelijk om te proberen een herstel van de seksuele gezondheid te bereiken (PDE-5 remmers, vacuümpomp, intra-caverneuze injecties, psychoseksuele counseling en therapie). Er zijn geen richtlijnen of protocollen die aangeven wanneer patiënten, als ze dat wensen, verwezen kunnen worden naar een seksuoloog-NVVS of consulent seksuele gezondheid-NVVS voor psychoseksuele zorg of een uroloog-seksuoloog FECSM. Voor het implanteren van een erectieprothese wordt patiënt verwezen naar een uroloog met expertise op dit gebied. Psychosociale zorg wordt tevens weinig aangeboden aan patiënten na hun behandeling voor prostaatkanker (Goonewardene, 2015).

Conclusies

Not applicable.

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

Level of evidence of the literature

Not applicable.

Zoeken en selecteren

No search question was formulated to answer the clinical question 'When should patients with prostate cancer be referred to a sexual health professional?' This clinical question was answered by expert opinion and consensus of the guideline working group (elaborated under the tab Considerations/'Overwegingen').

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-12-2023

Laatst geautoriseerd : 22-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Chisholm KE, McCabe MP, Wootten AC, Abbott JA. Review: psychosocial interventions addressing sexual or relationship functioning in men with prostate cancer. *J Sex Med.* 2012 May;9(5):1246-60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02687.x. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22458946.
- 2 - Corona G, Gacci M, Baldi E, Mancina R, Forti G, Maggi M. Androgen deprivation therapy in prostate cancer: focusing on sexual side effects. *J Sex Med.* 2012 Mar;9(3):887-902. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02590.x. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22248394.
- 3 - Goonewardene SS, Persad R. Psychosexual care in prostate cancer survivorship: a systematic review. *Transl Androl Urol.* 2015 Aug;4(4):413-20. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.04. PMID: 26816840; PMCID: PMC4708596.
- 5 - Jo JK, Jeong SJ, Oh JJ, Lee SW, Lee S, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Effect of Starting Penile Rehabilitation with Sildenafil Immediately after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy on Erectile Function Recovery: A Prospective Randomized Trial. *J Urol.* 2018 Jun;199(6):1600-1606. doi: 10.1016/j.juro.2017.12.060. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307683
- 9 - Mulhall JP, et al. The timing of penile rehabilitation after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy affects the recovery of erectile function. *BJU Int.* 2010 Jan;105(1):37-4
- 10 - Nicolai M, Urkmez A, Sarikaya S, et al. Penile Rehabilitation and Treatment Options for Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy and Radiotherapy: A Systematic Review. *Front Surg.* 2021;8:636974. Published 2021 Mar 2. doi:10.3389/fsurg.2021.636974
- 11 - White ID, Wilson J, Aslet P, Baxter AB, Birtle A, Challacombe B, Coe J, Grover L, Payne H, Russell S, Sangar V, Van As N, Kirby M. Development of UK guidance on the management of erectile dysfunction resulting from radical radiotherapy and androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Clin Pract.* 2015 Jan;69(1):106-23. doi: 10.1111/ijcp.12512. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25283500; PMCID: PMC4309408
- 16 - Wittmann D, Northouse L, Foley S, Gilbert S, Wood DP Jr, Balon R, Montie JE. The psychosocial aspects of sexual recovery after prostate cancer treatment. *Int J Impot Res.* 2009 Mar-Apr;21(2):99-106. doi: 10.1038/ijir.2008.66. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19158798.
- 17 - Wootten AC, Abbott JM, Farrell A, Austin DW, Klein B. Psychosocial interventions to support partners of men with prostate cancer: a systematic and critical review of the literature. *J Cancer Surviv.* 2014 Sep;8(3):472-84. doi: 10.1007/s11764-014-0361-7. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24752701

Prostaatcarcinoom - Informatie en nazorg

Het betreft hier een deels consensus based, deels evidence based nieuw hoofdstuk, mede gebaseerd op een aantal na versie 1.0 (2007) van de richtlijn Prostaatcarcinoom verschenen niet tumorspecifieke richtlijnen, zoals de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (juni 2010), de richtlijn Herstel na kanker (februari 2011), de richtlijn Oncologische revalidatie (oktober 2011) en de handreiking Slecht-nieuwsgesprek (oktober 2012). Ook in versie 1.0 (2007) van de richtlijn Prostaatcarcinoom (destijds verspreid over verschillende hoofdstukken) opgenomen paragrafen over organisatie van zorg, verpleegkundige zorg, ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie alsmede het hoofdstuk Psychosociale zorg zijn in dit nieuwe hoofdstuk (gereviseerd) verwerkt.

In andere modules van deze richtlijn komen vooral (medisch-technische aspecten van) diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom aan bod. In deze module wordt aandacht besteed aan de verpleegkundige zorg en nazorg bij prostaatcarcinoom patiënten.

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan op de onderliggende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Informatie en voorlichting

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de informatie en voorlichting aan de patiënt met (mogelijk) prostaatkanker en zijn naasten?

Aanbeveling

De informatie aan de patiënt en zijn naasten is inhoudelijk juist, volledig en actueel. Het wordt hem via diverse bronnen aangeboden (mondeling, folder, online, persoonlijk behandelplan). De patiënt wordt geïnformeerd over alle behandelopties waarvoor de patiënt in aanmerking komt (ook als deze niet in het eigen ziekenhuis beschikbaar zijn) en de eigen resultaten met de mogelijke gevolgen daarvan op de kwaliteit van leven. De mondelinge voorlichting wordt met schriftelijke informatie ondersteund. De brochure 'Prostaatcarcinoom' van KWF Kankerbestrijding of een folder van het eigen ziekenhuis wordt meegegeven.

Tijdens het gesprek wordt gewezen op de meerwaarde van de patiëntenorganisatie voor mannen met prostaatcarcinoom en hun naasten: ProstaatKankerStichting.nl (Lotgenotencontact, Voorlichting, Prostaatkankerlogboek, enz.) of andere websites, bv van eigen ziekenhuis, NvU etc. Naast de behandelend arts speelt ook een verpleegkundig specialist of een gespecialiseerde verpleegkundige een belangrijke rol bij de voorlichting en begeleiding.

Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandel mogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn. Zie voor aanbevelingen voor het voeren van slecht-nieuws gesprekken de desbetreffende handreiking op www.oncoline.nl.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat hulp bij besluitvorming de kennis over therapiekeuze en de deelname aan besluitvorming kan verbeteren en daardoor de spanning/stress van het maken van een beslissing verminderen.

Niveau 3 Stacey 2011

Bij meerdere therapiekeuzen is een gezamenlijk besluitvormingsproces [shared decision making] tussen artsen en patiënten aanbevolen.

Niveau 3 Davison 2011

Er zijn aanwijzingen dat de partner van de patiënt een actieve rol wil spelen bij besluitvorming.

Niveau 3 Zeliadt 2010

Er zijn aanwijzingen dat een verpleegkundig specialist of een oncologie verpleegkundige een rol kan spelen in de ondersteuning bij de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze.

Niveau 3 Allen 2011

Samenvatting literatuur

Bij gelokaliseerd prostaatcarcinoom bestaat er geen standaard behandelvorm en vaak geen 'beste' behandeling. Daarom is het van belang om de patiënt bij de beslissing te betrekken. Het kan voor de patiënt moeilijk zijn om een behandelkeuze te maken. Dit is een bron van stress voor de meeste patiënten (63%) [Steginga 2003; Gwede 2005]. Daarom zijn er keuzehulpen ontwikkeld. In een keuzehulp wordt gestandaardiseerde informatie aangeboden over de voor- en nadelen van verschillende behandel mogelijkheden.

Hoewel informatie over diagnose en behandeling meestal goed voorhanden blijkt, is er geen uniformiteit bij het geven van deze informatie door artsen. Factoren die de beslissing beïnvloeden zijn: overlevingskansen, totale verwijdering van kanker, impact van de behandeling op de continëntie, op erectiele functie en op de darm, aanbeveling van de uroloog of radiotherapeut en de invasiviteit van de behandeling [Davison 2011, Zeliadt 2010]. Ter ondersteuning van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met prostaatcarcinoom kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandel mogelijkheden.

Uit een onderzoek van S.D. Ramsey et al. [2009] blijkt dat de meeste patiënten informatie vanuit tenminste 5 verschillende bronnen zoeken. Hoe jonger de patiënt is hoe groter is het aantal informatiebronnen. De meest gebruikte bronnen zijn: de arts (97%), folders of brochures die gegeven werden door de arts (76%), ander gezondheidspersoneel (71%), familieleden of vrienden die prostaatcarcinoom hebben (67%) en het internet (58%). De patiënten vinden in het algemeen de informatie die ze van deze bronnen krijgen behulpzaam [Ramsey 2009]. Echter het is de vraag hoe betrouwbaar deze informatie is. Buiten het feit dat de informatie uit deze bronnen niet altijd accuraat en adequaat kan zijn, kan deze informatie ook niet goed worden geïnterpreteerd en leiden tot verkeerde ideeën over de oorzaak van kanker en de behandeling [Denberg 2006]. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door bijvoorbeeld het gebruik van keuzehulpen, nazorg plannen en het verwijzen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntfolders van KWF).

Een Cochrane review [Stacey 2011] van 86 gerandomiseerde studies over keuzehulpen liet zien dat deze hulp de kennis en de patiënt participatie kan verbeteren en de spanning van het maken van een beslissing kan verminderen. Er is geen consensus over de manier hoe keuzehulpen gegeven moet worden [Stacey 2011]. De verpleegkundigen spelen een belangrijke rol bij het informeren van patiënten, bij het ontwikkelen van hulpmiddelen en bij het evalueren van besluitvorming [Allen 2011]. Een recente gerandomiseerde studie liet zien dat keuzehulpen een effect hebben op de keuze van de behandeling, de kennis verhoogt en de patiënt meer actief doet deelnemen aan de besluitvorming [van Tol-Geerdink 2013].

De partners van de patiënten willen ook bij de besluitvorming worden betrokken. Uit onderzoek bleek dat de meeste partners (91%) met de patiënt hierover hebben gesproken en 69% van hen gaf aan dat hun rol bedoeld was om patiënten te helpen in hun beslissing. De partners waren tevreden als ze aangemoedigd werden door de specialist om vragen te stellen en actief te zijn in het besluitvorming [Zeliadt 2010].

Voor patiënten-informatie is hier de KWF-kankerbestrijding folder 'prostaatkanker' te downloaden.

Bij de patiëntenorganisatie (ProstaatKankerStichting) kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - Organisatie van zorg vóór behandeling

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de organisatie van zorg vóór de behandeling van een patiënt met prostaatcarcinoom?

Aanbeveling

Patiënten met prostaatcarcinoom moeten voor het vastleggen van het behandelplan standaard in een multidisciplinair overleg (MDO) besproken worden, waarbij over het algemeen een uroloog, een radiotherapeut en een medisch-oncoloog aanwezig zijn. Bij voorkeur kunnen ook andere specialisten uitgenodigd worden (bv patholoog, radioloog etc). De gemaakte afspraken worden vastgelegd in het dossier.

Ook op het moment van het vaststellen van CPRC situatie moet een patiënt opnieuw multidisciplinair worden besproken in MDO om het optimale behandelplan te formuleren en vast te leggen.

Afgesproken wordt wie als hoofdbehandelaar / contactpersoon voor de patiënt fungeert. Dit kan per fase van het zorgproces verschillen. Leg ook deze afspraken vast in het dossier. Een medisch specialist is hoofdbehandelaar.

De huisarts moet geïnformeerd worden over de diagnose en behandeling van patiënt.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De diagnostiek, behandeling, (na)zorg en follow-up van prostaatcarcinoom vereist een multidisciplinaire benadering. Het IGZ rapport 'Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren' (Inspectie voor de Gezondheidszorg, maart 2009) onderstreept het belang van een multidisciplinair overleg voor de afstemming en optimalisering van de kwaliteit van de oncologische zorg. Bij het overleg zijn in elk geval de uroloog en de radiotherapeut en desgewenst ook de internist/medisch-oncoloog, radioloog, patholoog en gespecialiseerd verpleegkundige/verpleegkundig specialist aanwezig.

Naast aandacht voor het MDO, formuleerde het IGZ rapport nog een aantal organisatorische maatregelen om de kwaliteit van de zorgketen te verbeteren zoals één duidelijk aanspreekpunt (contactpersoon) voor de patiënt. Het IGZ rapport geeft niet aan wie het vast aanspreekpunt kan zijn. Dit kan de hoofdbehandelaar, maar bijvoorbeeld ook een case manager (gespecialiseerd verpleegkundige, verpleegkundig specialist) zijn. Patiënten hebben behoefte om snelle duidelijke ingang naar de zorg. Een case manager kan fungeren als aanspreekpunt, coördinator en kan een vaste structuur aan de patiënt geven waarbij een overzicht over de gehele keten inclusief psychosociale zorgverlening intra/extramuraal. Uit de visie van V&VN oncologie moeten de patiënten kunnen rekenen op één aanspreekpunt in de keten. Er moet één persoon in de keten

zijn die overzicht heeft over het gehele behandeltraject. Er moet één duidelijk geactualiseerd behandelplan zijn en er moet worden voorzien in geïntegreerde dossiervoering rond de behandeling. Daarnaast wordt aandacht gevraagd voor verbetering van de psychosociale zorgverlening, deze moet structureel verankerd zijn in de keten en de samenwerking op teamniveau moet de oncologische ketenzorg ondersteunen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - (na)Zorg bij hormonale therapie

Uitgangsvraag

Wat zijn de somatische en/of psychische problemen in het eerste jaar na hormonale therapie voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Het is aannemelijk dat behandeling met intermitterende androgeen blokkade minder gepaard gaat met opvliegers dan continue androgeen blokkade.

Niveau 2 B Zhu 2012, De Conti 2012

Het is aannemelijk dat behandeling met androgeen blokkade leidt tot een toename in gewicht en BMI van ongeveer 2% in het eerste jaar tijdens of na behandeling.

Niveau 2 B Haseen 2010

Het is aannemelijk dat behandeling met intermitterende androgeen blokkade minder gepaard gaat met gynaecomastie dan continue androgeen blokkade.

Niveau 2 B Zhu 2012, De Conti 2012

Samenvatting literatuur

De meest voorkomende bijwerkingen van hormonale therapie zijn onder andere erectiele disfunctie, opvliegers, pijnlijke gynaecomastie, gewichtstoename en osteoporose. Er is een systematisch literatuuronderzoek verricht met de uitgangsvraag: Wat zijn de somatische en/of psychische problemen in het eerste jaar na hormonale therapie voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Er werden voor sommige secundaire problemen geen bruikbare reviews (gewrichtsklachten, osteoporose) of alleen reviews van gerandomiseerde studies gevonden (opvliegers, depressie, pijnlijke gynaecomastie). Cijfers uit gerandomiseerde studies geven een vertekend beeld van incidentie en prevalentie aangezien het om een geselecteerde populatie gaat.

Opvliegers

Uit 2 systematische reviews blijkt dat opvliegers bij intermitterende androgeen blokkade (IAB) minder vaak en minder significant voorkomen dan bij continue androgeen blokkade (CAB) [De Conti 2012, Zhu 2012]. De Conti et al. lieten zien dat in een studie waarbij ongeveer 80% van de patiënten een gemetastaseerd prostaatcarcinoom had 51% van de patiënten behandeld met IAB versus 59% van de patiënten behandeld met CAB opvliegers hadden [De Conti 2012].

Zhu et al.² lieten ook zien dat met IAB behandelde patiënten significant minder opvliegers hadden dan patiënten behandeld met CAB (15.4% versus 64.9%).

Gewichtstoename

Eén systematische review die het effect van androgeen blokkade op het gewicht en/of de BMI (Body Mass Index) evalueerde liet zien dat de gemiddelde toename van gewicht en BMI tussen 2.1% en 2.2% was in het eerste jaar van de behandeling [Haseen 2010].

Depressie

In de Cochrane review van De Conti et al. [2012] rapporteerde 1 studie bruikbare cijfers over depressie. Depressie deed zich voor in 6% van de patiënten behandeld met IAB versus 11% van de patiënten behandeld met CAB. In een 'narrative review' wordt een incidentie van ongeveer 6% gerapporteerd [Pfitzenmaier 2009].

Pijnlijke gynaecomastie

De reviews van De Conti et al. en Zhu et al. rapporteerden ook gegevens over gynaecomastie na IAB versus CAB. De Conti et al. lieten gynaecomastie zien in 4% van de patiënten behandeld met IAB versus 7% van de patiënten behandeld met CAB (RR 0.57, 95%BI: 0.17-1.87). Zhu et al. includeerden 5 recentere gerandomiseerde studies in een meta-analyse, met een totaal van 1259 patiënten. Gynaecomastie deed zich significant minder voor bij patiënten behandeld met IAB dan met CAB (9.6% versus 25.2%; odds ratio 0.31, 95%BI: 0.22-0.42).

Voor meer informatie: zie [literatuursearch](#)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatcarcinoom - (na)Zorg bij castratie-resistent

Uitgangsvraag

Zorg en nazorg bij castratie-resistent prostaatcarcinoom?

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Chemotherapie kan een behandoptie bieden voor mannen met een CRPC. Deze behandeling kan gepaard gaan met bijwerkingen als vermoeidheid en perifere neuropathie. Het is belangrijk dat de patiënt in deze fase begeleid wordt. De internist/medisch-oncoloog heeft de regie over de zorg. De verpleegkundig specialist of de oncologie verpleegkundige kan een aanspreekpunt zijn voor de patiënt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-07-2007

Laatst geautoriseerd : 23-07-2007

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - (na)Zorg in de palliatieve fase

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de organisatie van zorg, nazorg, informatie en voorlichting aan de patiënt met prostaatkanker in de palliatieve fase en zijn naasten?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat multidisciplinaire aanpak van palliatieve zorg bij prostaatacarcinoom van belang is. Een goede communicatie en coördinatie tussen zorgverleners (inclusief huisarts, thuiszorg) is essentieel voor de coördinatie van de zorg.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Alle betrokken disciplines kunnen de richtlijnen palliatieve zorg, [algemene inleiding](#) [2006], [pijn in de palliatieve fase](#) [2008], [palliatieve sedatie](#) [2006] en [euthanasie en hulp bij zelfdoding](#) (2006) volgen. De samenwerking met de huisarts en met de verschillende zorgverleners moet optimaal zijn.

Slecht nieuws gesprek

Op de site van Pallialine van IKNL www.pallialine.nl is een landelijke samenvattingskaart Slecht-Nieuwsgesprek te downloaden.

Organisaties en richtlijnen voor de ondersteunende zorg bij gelokaliseerde en gemetastaseerde prostaatacarcinoom

Veranderd seksueel functioneren

Verstoord lichaamsbeeld

Machteloosheid

Ineffectieve coping

Obstipatie

Vermoeidheid

Pijn bij kanker

Richtlijnen Osteoporose, hoofdstuk antihormonale middelen bij prostaatkanker

De patiëntenorganisaties zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor prostaatacarcinoom is dat de [ProstaatKankerStichting](#)

- Voor patiëntinformatie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'prostaatkanker' te downloaden
- Voor patiëntinformatie over hormonale therapie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'hormonale

therapie' te downloaden.

- Voor patiëntinformatie over chemotherapie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'chemotherapie' te downloaden.
- Voor patiënten in de palliatieve fase is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding brochure "Kanker....als je weet dat je niet beter wordt"

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - Psychosociale begeleiding

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de nazorg van een patiënt met prostaatacarcinoom?

Aanbeveling

Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde)signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose
- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie

Individueel nazorgplan

- Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften
- Het nazorgplan wordt tenminste ingezet op de volgende momenten: bij ontslag uit het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij heroverweging van de nazorg 1 jaar na afronding van de behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg

Heroverweging na 1 jaar en informatie over late gevolgen

- Verken 1 jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af
- Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan
- Zorg voor overdracht naar de huisarts

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Signalering

Goede nazorg begint met het vroegtijdig [al vanaf de diagnose] systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard regelmatig toegepast te worden. Vele prostaatcarcinoom patiënten zeggen behoefte te hebben aan enige vorm van psychologische ondersteuning vanaf het moment van de diagnose.

De richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' beveelt aan daartoe in eerste instantie gebruik te maken van de Lastmeter en geeft daarbij ook suggesties hoe dat te doen.

De Lastmeter is een op de Amerikaanse "Distress Thermometer" gebaseerd signaleringsinstrument dat, door middel van een korte vragenlijst, problemen inventariseert op praktisch, sociaal, emotioneel, spiritueel en lichamelijk gebied. Afhankelijk van de uitkomst van de Lastmeter kunnen (op indicatie) aanvullende signaleringsinstrumenten worden ingezet, zoals bijvoorbeeld de Visuele Analoge Schaal (VAS) voor kankergerelateerde vermoeidheid. Gebruik van de Lastmeter kan als communicatie hulpmiddel ook de kwaliteit van de gespreksvoering tussen zorgverleners en patiënten met kanker verbeteren.

Behandeling c.q. verwijzing

Tijdige behandeling van gesignaleerde klachten kan de ziektelast van vroege gevolgen (gevolgen die de patiënt direct na diagnose, tijdens behandeling of in het eerste jaar daarna ervaart) verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts, maar afhankelijk van de specifieke klachten kunnen hierbij andere hulpverleners worden ingeschakeld.

Naast (medische) behandeling van specifieke klachten zijn ook psychologische behandeling en oncologische revalidatie [bijvoorbeeld het programma Herstel en Balans] in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. De richtlijn 'Oncologische revalidatie' bevat beslisbomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De blauwdruk 'Kanker en werk' [NVAB, 2009] geeft aanbevelingen voor arbeidsre-integratie.

Sommige patiënten hebben naast professionele behandeling behoefte aan lotgenotencontact. Contact met lotgenoten kan tot stand komen via de landelijke patiëntenorganisatie (ProstaatKankerStichting.nl).

Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over de oncologische voorgeschiedenis, de oncologische diagnose en de gegeven behandeling. Daarnaast is er een follow-up plan met daarvoor patiënt en betrokken zorgverleners duidelijke informatie over wie wanneer wat doet. Tevens omvat dit informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten.

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van ongenoegen af in de loop van één tot twee jaar [Stanton 2006², Parker 2007³]. Het advies is dan ook om 1 jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

1 - Kankerregistratiegegevens via www.iknl.nl

2 - Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.

Prostaatacarcinoom - TNM classificatie

TNM classificatie 2009

T - Primaire Tumor

Tx	Primaire tumor kan niet worden vastgesteld.
T0	Geen bewijs van primaire tumor.
T1	Klinisch onduidelijke tumor niet palpabel of zichtbaar met beeldvorming:
1a	tumor incidenteel histologisch gevonden in 5% of minder van gereseceerd weefsel
1b	tumor incidenteel histologisch gevonden in meer dan 5% van gereseceerd weefsel
1c	tumor geïdentificeerd via naald biopt (b.v. wegens verhoogd PSA)
T2	Tumor beperkt tot de prostaat ¹ :
2a	tumor beslaat de helft van een lob of minder
2b	tumor beslaat meer dan de helft van een lob, maar niet beide lobben
2c	tumor beslaat beide lobben
T3	Tumor strekt zich uit buiten de prostaat ² :
3a	extracapsulaire uitbreiding (unilateraal or bilateraal), inclusief 'microscopic bladder neck involvement'
3b	invasie van zaadblaasje(s)
T4	Tumor zit vast of groeit door in nabijgelegen structuren anders dan de zaadblaasjes: externe sfincter, rectum, levator spieren en/of bekkenwand.

¹ Tumor gevonden in een of beide lobben via naald biopt, maar niet palpabel of zichtbaar via beeldvorming wordt geclassificeerd als T1c.

² Invasie in de prostaat apex of in (maar niet buiten) de prostaatkapsule, wordt niet geclassificeerd als T3, maar als T2.

N - Regionale lymfeklieren³

Nx	Regionale lymfeklieren kunnen niet bestudeerd worden
N0	Geen metastasen in regionale lymfeklieren
N1	Metastasen in regionale lymfeklieren

M - Metastasen op afstand⁴

M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand
1a	Niet-regionale lymfeklieren
1b	Bot(ten)
1c	Andere plaats(en)

³ The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which are essentially the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. Laterality does not affect the N-classification.

⁴ When more than once site of metastasis is present, the most advanced category should be used.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 16-04-2014

Laatst geautoriseerd : 16-04-2014

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.