

Module

Lymfeklierdissectie of

bekkenbestraling bij cTxN1M0

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Seksuologie

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

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

Colofon

MODULE LYMFELIERDISSECTIE OF BEKKENBESTRALING BIJ cTXN1M0 VOOR DE RICHTLIJN
PROSTAATCARCINOOM

©2018

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

Alle rechten voorbehouden.

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

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Verantwoording.....	5
Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	14
Bijlagen bij module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0	25

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Dr. M. Tascilar, internist-oncoloog, werkzaam in Isala, NIV
- Drs. R.J. van Alphen, internist-oncoloog werkzaam in het ETZ
- Drs. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus MC, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Prof. Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Dr. I.M. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- Dr. D.M. Somford, uroloog, werkzaam bij CWZ Nijmegen, NVU
- Dr. Y. Reisman, uroloog, seksuoloog NVVS, Flare-Health, Amstelveen, NVVS
- Drs. I. Zantingh, gz-psycholoog – seksuoloog NVVS, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, NVVS
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, werkzaam bij Antoni van Leeuwenhoek, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam bij het UMCG, radiotherapeut-oncoloog. NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Erasmus MC, NVNG

Met ondersteuning van:

- Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. J. Boschman, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M. van Son, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid en onderhoud

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

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: (datum wordt na autorisatiefase ingevoegd)

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Urologie
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
Prostaatkankerstichting

(Deze organisaties zal verzocht worden de definitieve richtlijn te autoriseren of accorderen)

Belangrijkste wijzigingen

ten opzichte van vorige versie: (INVULLEN)

Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Urologie

Algemene gegevens

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

Belangenverklaringen

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

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
* Van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC	Advisory board: Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme: Betaald Incoming president European Board of Urology: onbetaald Board member European School of Urology: onbetaald	geen	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, AstraZeneca Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Jeroen ook al in deze adviescommissies (alleen AstraZeneca is erbij gekomen)
Reisman	Directeur en Seksuoloog Flare-Health, Amstelveen (0.5 fte) Hoofdopleider Seksuologie, RINO Amsterdam (zfp contract)	Past-President European Society for Sexual Medicine (ESSM) - ddelen nemen aan het bestuur Bestuurlid en Past-President Multidisciplinary Joint Committee for Sexual Medicine of the European Union for Medical Specialists (UEMS) Co-director ESSM School and Advanced Course of Sexual Medicine Voorzitter network workinggroup HPV information and education van European Cancer Organisation (ECCO) Honorary Professor of Urology, Federal State Institute of Urology, Moscow Visiting Professor of Andrology, Shanghai Jiao Tong University, China Allemaal vrijwillig	Adviseur Besins Health Care Spreker: Lundbeck, Lilly, Coloplast en Berlin-Chemie Expertise op gebied van Onco-Seksuologie Editor "Cancer, Intimacy and Sexuality"	Geen actie.
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie NKI-AVL, Amsterdam	EAVN Board member (onbetaald) Consultant IPSEN bij het schrijven van informatief boekje voor patienten over hormonale behandeling bij prostaatkanker	Geen.	Geen actie.

Schoots	Radioloog, Radiologie & Nucleair Geneeskunde, Erasmus MC (0.8 fte betaald)	Research appointment, Radiologie, AVL-NKI (0.2 fte betaald)	Advies functie - Quantib NV: radiologische software als hulp voor radiologische beoordeling van prostaat MRI - (betaald - aan werkgever Erasmus MC)	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op de prostaat MRI.
Van der Giessen	Lid Kwaliteits Groep Prostaatkanker Stichting (vrijwilliger) Lid Overleggroep NWO (Erasmus- vrijwilliger)	Geen.	Geen.	Geen actie.
Vegt	Nucleair geneeskundige - Erasmus MC Rotterdam	Geen.	Deelname aan de studie "ROTOR registry" naar uitkomsten van Ra-223-therapie bij prostaatkarcinoom, gefinancierd door Bayer.	ROTOR registry heeft mogelijk enige betrekking op UV1 hormoongevoelig prostaatkarcinoom. Werkgroep lid is niet als trekker/meelezer betrokken bij deze UV.
Van Oort	Oncologisch Uroloog, Radboudumc Nijmegen	Geen.	adviseurschap bij Astellas, Sanofi, Janssen, Roche, Bayer gefinancierd onderzoek door: Astellas, Janssen, Bayer Radboudumc heeft de SelectMdx urinetest ontwikkeld, eigendom ligt nu extern	Geen actie. In transparantieregister diverse keren honoraria genoemd voor Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi-Genzyme (2018-2020). Bij herziening RL 2017 zat Inge ook in deze adviescommissies. Onderzoek gefinancierd door de industrie (was bij 2017 werkgroep ook zo).
Incrocci	Radiotherapeut-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen.	Geen.	Geen actie.
Barentsz	Hoogleraar Radiologie Radboudumc	Geen.	onbetaald adviseur van SPL Medical en Soteria Medical	Geen actie.
Bergman	Internist-Oncoloog, Nederlands Kanker Instituut, Antoni van Leeuwenhoek	'Bezoldigde sprekers/organisatie vergoedingen van Bayer, Astellas, Sanofi	Participatie Advisory boards: Astellas, Jansen, Bayer, Sanofi. Financiering Investigator Initiated Studies door: Astellas, Sanofi, Bayer, Amgen Participatie industry sponsored Studies van: Merck,	Geen actie. Vergoedingen industrie en onderzoek gefinancierd door industrie

			Astellas, Jansen, Bayer, Astra Zeneca. Bestuurslid Dutch Uro Oncology Study Group.	
Vanhauten	Radiotherapeut oncoloog UMCG	Bestuurslid Prostaatcentrum Noord-Nederland, onbetaald. Enkele malen per jaar lezing/panellid Astellas, Jansen, Prevents waarvoor sprekersvergoeding.	Geen.	Geen actie.
Tascilar	Internist-Oncoloog	Commissie COM (NVMO), aanvragen van off label indicaties voor oncologische middelen, vacatiegelden Lid cieBOM, vacatiegelden Bestuurslid DRCG, onbetaald lid Raad van Advies Prostaatcancerstichting, onbetaald DUOS werkgroep gemetastaseerd prostaatcarcinoom, onbetaald	Geen.	Geen actie.
Mensink	Vrijwilliger, Belangenbehartiger Kwaliteit van Zorg bij Prostaatcancerstichting	Geen.	Geen.	Geen actie.
Janssen	nucleair geneeskundige Radboudumc	Voorzitter onderwijscommissie NVNG (onbetaald) lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) lid commissie wetenschappelijke ontmoetingen NVNG docent landelijk differentiatieonderwijs nucleaire radiologie (onkostenvergoeding)	PROPER-ABX studie, vergelijkende studie waarin Axumin en PSMA-1007 woren vergeleken qua diagnostische waarbij bij patiënten met biochemische recidief prostaatcarcinoom, gefinancierd door ABX.	Geen actie. De UV's die we updaten hebben geen betrekking op Axumin en PSMA-1007.
Van Alphen	internist oncoloog bij ETZ te Tilburg fulltime bestuurslid NVMO 3 uur per week (betaald aan het MSB)	Bestuurslid NVMO vacatie gelden 3 uur per week aan MSB NIV platform kwaliteit 4 avonden per jaar vacatie -> MSB Richtlijnen commissie NVMO 2 uur per maand vacatie -> MSB	ja, Studies met Pfizer, Bayer, Astellas, eigenlijk alle firma's die met prostaatcancer werken. Ik ken geen oncoloog in een groter perifeer ziekenhuis of academie die hier	Geen actie???

		Richtlijnen commissie NIV 1 uur per maand vacatie -> MSB Commissie kwaliteit NVMO: 1 uur per maand vacatie MSB Inval vanuit NIV voor module hormoonsensitief prostaat carcinoom.	nee kan invullen. Hooguit neutraal als je voor alle firma's studies hebt lopen.	
Zantingh	gz-psycholoog / seksuoloog NVVS Antoni van Leeuwenhoek Centrum kwaliteit van leven docent cursus Seksuologie in de GZ opleiding RINO Amsterdam eigenaar / praktijkhouder Seksuologie Praktijk Utrecht	onbetaald lid mediacommissie NVVS onbetaald voorzitter NVVS Special Interest Group oncoseksuologie	Geen.	Geen actie.
Van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Bestuurslid Nederlandse Expertgroep Urologische Pathologie (NEUP), European Network of Urology (ENUP), International Society of Urological Pathology (ISUP) Wetenschappelijke raad ProstaatKankerStichting (PKS) en stichting Egidius Lidmaatschap EAU guideline committee prostate cancer, en International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) prostate cancer	Geen	Geen actie.
Somford	Uroloog CWZ en Prosper (1.0 FTE) Uroloog Radboudumc (detachering)	Voorzitter Werkgroep Oncologische Urologie (WOU) van de NVU Voorzitter Clinical Audit Board (CAB) Multidisciplinaire Kwaliteitsregistratie Prostaatkanker (DICA) Voorzitter Lokale Toetsingscommissie CWZ	Research Grants (CWZ): KWF, Besins Health Care Contracted research (CWZ): Janssen, Eli Lilly, Astellas, Blue Earth Diagnostics, Bayer, SPL Medical, QED Therapeutics Advisory Boards: Astellas, Janssen, MSD, Bayer	Geen actie. Research grants hebben geen betrekking op herziene uitgangsvragen.

		Lid Wetenschappelijke Commissie (NVU)	Consultancy: Patient+	
		Associate Editor Frontiers in Oncology	Lectures: Bayer, Janssen	

Inbreng patiëntenperspectief

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

Implementatie

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

Werkwijze

AGREE

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

Knelpuntenanalyse

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

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

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

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases

waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijndatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

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

- AMSTAR – voor systematische reviews.

Samenvatten van de literatuur

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

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

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

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

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

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een

van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

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

Formuleren van aanbevelingen

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

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

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

Kennislacunes

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

Commentaar- en autorisatiefase

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

Literatuur

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

Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0

NVU-herziening richtlijn Prostaatacarcinoom

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?

Achtergrond van de vraag:

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).

Search and select

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 cTxN1M0 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.

Summary of literature

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 ± 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 ± 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 ± 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 LT. 342 patients underwent EBRT and 453 received no LT. 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.

Conclusions

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

-	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. <i>Sources: None.</i>
---	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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 lymfogeen 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 lymfogeen 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 lymfklierdissectie. 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.

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.

Aanbeveling

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 Prostaatanker. Wat betreft de lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij cN1 prostaatcarcinoom 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.

Stel het klinisch N-stadium vast middels een PSMA-PET/CT.

Overweeg lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij beperkt cN1 prostaatcarcinoom (opties hiervoor zijn: radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT).

Weeg bij de keuze voor lokale behandeling de voor- en nadelen zorgvuldig af met medenemen van patiëntvoorkeuren.

Kennislacunes

Er is behoefte aan gerandomiseerde studies met de volgende onderzoeksvraag: wat is de meerwaarde van in opzet curatieve locoregionale therapie (radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT) bij patiënten met een cN1 prostaatcarcinoom in vergelijking met watchfull waiting of ADT alleen.

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.

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.

Bijlagen bij module Lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij cTxN1M0

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Stel het klinisch N-stadium vast middels een PSMA-PET/CT.	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Beschikbaarheid PSMA-PET scan	Geen Kennis van richtlijn module Geen beschikbaarheid PSMA-PET scan	Verspreiding richtlijn	NVU en andere autoriserende verenigingen	
Overweeg lokale behandeling van de primaire tumor en de klieren bij cN1 prostaatcarcinoom (opties hiervoor zijn: radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie óf radiotherapie op prostaat en bekkenklieren in combinatie met ADT). Weeg bij de keuze voor lokale behandeling de voor- en nadelen zorgvuldig af met medenemen van	<1 jaar	Onduidelijk, waarschijnlijk geen noemenswaardig effect	Kennis van richtlijn module Adequate patientvoorlichting	Geen Kennis van richtlijn module	Verspreiding richtlijn Ontwikkeling keuzehulpen voor cN1 prostaatcarcinoom	NVU en andere autoriserende verenigingen	

patiëntvoorkuren.							
-------------------	--	--	--	--	--	--	--

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

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

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

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Bhindi, 2017	Wrong study population
Fonteyne, 2013	No comparison between intervention groups
Gandaglia, 2019	Prediction study
Grimm, 2020	Wrong comparison between intervention
Guerrero, 2010	Dose escalation study
Hayman, 2019	No comparison between intervention groups
Ieiri, 2020	Prognostic study
Kuefer, 2004	Wrong comparison between intervention
Lilleby, 2015	No comparison between intervention groups
Mallick, 2019	No comparison between intervention groups
Morris, 2001	Wrong comparison between intervention
Patel, 2020	Association study
Steuber, 2011	Prognostic study
Tsuchida, 2020	No comparison between intervention groups
Wiegand, 2011	Wrong comparison between intervention
Buskirk, 2001	No comparison between intervention groups
Fischer-Valuck, 2020	Wrong comparison between intervention
Fonteyne, 2009	No comparison between intervention groups
Moon, 2018	A study on description of treatment patterns
Murthy, 2018	Wrong comparison between intervention
Gratzke, 2014	No systematic review
Matulay, 2017	No systematic review
Baker, 2015	No systematic review
Goldner, 2008	Unclear study population
Ristau, 2016	Not conform PICO
Fahmy, 2017	Wrong study population
Gakis, 2014	Unclear study population
Marra, 2020	Wrong study population
Verhagen, 2010	Not conform PICO
Zincke, 2001	No systematic review

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

Research 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 cTxN1M0 prostate cancer?

Study reference	Study characteristic	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ventimiglia, 2019 PS., study characteristics and results are extracted from the SR	Type of study: Systematic Review Literature search between 1999 and 2018 5 comparative retrospective studies included A: Seisen (2017) B: James (2016) C: Rusthoven (2014) D: Tward (2013) E: Lin (2005) Setting and country: A: US B: England/Switzerland C: US D: US E: US	<u>Inclusion criteria:</u> -Adult patients (>18 yr of age) diagnosed with cN+ PCa treated with either any form of LT (including RP or RT) ADT or ADT alone - Studies with at least 50 patients with a minimum follow-up of 36 months <u>Exclusion criteria:</u> Lymphadenectomy-proven pelvic nodal metastases after RP for cN0M0 disease as well as those including cM+ patients <u>N total at baseline:</u> 4696	Describe intervention (treatment/procedure/test): A: LT ± ADT (n=1987) LT = RP (37.8%) or RT (62.2%) B: RT+ADT (n=78) C: EBRT (n=340) D: RT (EBRT n=377, EBRT+brachy n=20) E: RT+ADT (n=318)	Describe comparison (treatment/procedure/test): A: ADT alone (n=980) B: ADT alone (n=99) C: no local therapy (n=456) D: no RT (n=703) E: ADT alone (n=318)	<u>Length of follow-up:</u> A: 30.5 – 74.1 months B: C: 5.2 years D: 90 months (median) E:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): HR (95%CI) All-cause mortality A: 0.31 (0.13-0.74) B: C: D: E: 0.50 (0.37-0.67) Overall survival A: B: C: 0.58 (0.48-0.71) D: 0.70 (0.59-0.81) E: Cancer-specific survival A: B: C: 0.61 (0.47-0.80) D: 0.66 (0.54-0.82) E: Prostate cancer-specific death	The use of RT and, any form of LT was associated with an overall survival as well as a cancer specific benefit over ADT alone Note: no data on ADT use by study C and D B: population is selection of control arm of STAMPEDE trial. C: 796 cN+ patients 340 EBRT (external beam radiation therapy), 456 NLT (no local therapy) SEER database 1995-2005 D: Seer database 1988-2006 E: Analytic study population (n = 3540) ADT alone: 1141 ADT+RT: 1818 RT alone: 220 No ADT/No RT: 361

	Funding and conflicts of interest: None	<u>Important prognostic factors</u> ² : <i>age ± SD:</i> <i>mean/median</i> 64.1 to 69 yr				A: B: 0.51 (0.31-0.84) C: D: E:	Propensity score matching: The final matched sample consisted of 318 patients treated with ADT alone and 318 patients treated with ADT+RT.
Bryant, 2018	Type of study: Observational study Setting and country: US Funding and conflicts of interest: None	<u>Inclusion criteria</u> : Veterans with cNþ, nonmetastatic prostate cancer treated with either ADT alone or ADT-RT <u>Exclusion criteria</u> : Patients who received other treatment modalities (eg, surgery) or no treatment, had >6 months between diagnosis and the start of ADT, had >6 months between the start of ADT and the start of RT, were treated with palliative radiation intent, or had missing covariate data <u>N total at baseline (%)</u> : Intervention: 198 (30) Control:450 (70) <u>Important prognostic factors</u> ² :	Describe intervention (treatment/procedure/test): ADT + RT	Describe comparator (treatment/procedure/test): ADT alone	<u>Length of follow-up</u> : 5.2 years	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): HR (95% CI) Prostate cancer-specific death ADT-RT PSA level <26 ng/ml 0.5 (0.28-0.88) PSA level ≥26 ng/ml 1.15 (0.67-1.96) All-cause mortality PSA level <26 ng/ml 0.38 (0.25-0.57) PSA level >26 ng/ml 0.91 (0.60-1.38)	Treatment with ADT-RT is associated with improved prostate cancer specific mortality and all cause mortality among patients with clinically node-positive prostate cancer and lower baseline PSA levels.

		<p><i>age ± SD:</i> <i>I: 65 (8)</i> <i>C: 68 (9.4)</i></p> <p>Groups comparable at baseline? <i>Pretreatment PSA level higher in ADT, median (IQR) 33 (15-92) vs 14 (8-40) in RT-ADT</i></p>					
Sarkar, 2019	<p>Type of study: Observational study</p> <p>Setting and country: US</p> <p>Funding and conflicts of interest: None</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> veterans with cN+ nonmetastatic PC and treated with no therapy, ADT, ADT/RT, or RP with or without additional therapy</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Patients with >6 mo between diagnosis and the start of ADT or between the start of ADT and the start of RT - Patients who received palliative radiation and patients with missing covariate data</p> <p><u>N total at baseline:</u> 741 (RP= 78 pts RT+ADT= 193 ADT= 445)</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): RP</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): RT + ADT, ADT alone or observation</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 4.3 years</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>SHR (95% CI)</p> <p>Prostate cancer-specific death Compared to ADT alone RP 0.32 (0.16-0.66)</p> <p>Compared to RT + ADT RP 0.47 (0.19-1.17)</p> <p>All-cause mortality Compared to ADT alone RP 0.36 (0.21-0.61)</p> <p>Compared to RT + ADT RP 0.88 (0.46-1.17)</p>	<p>Clinically node-positive prostate cancer, radical prostatectomy was associated with a cancer-specific and overall survival benefit compared to nondefinitive therapy.</p>

		I: 78/193 C:445 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> ? Groups comparable at baseline? ?					
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ventimiglia (2019)	Yes This systemic review seeks to report oncologic outcomes of local	Yes Search period and strategy were described.	Yes Reason for exclusion was described.	Yes Relevant study characteristics were included.	Yes Different adjustment strategies were performed in the included studies.	Yes ROBINS-I scale were used.	No Data were not pooled. Heterogeneity in exposure	Yes publication bias could not be assessed.	No Sources are only reported for the systematic

	therapy with/without androgen deprivation therapy versus androgen deprivation therapy alone.				assessment, selection criteria, and outcome of interest.		review, not for/in the individual studies.
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Bryant (2018)	Unlikely	Unclear Length of follow-up was adequate, differences in follow-up between treatment groups was not reported.	Unlikely	Likely No correction for baseline group differences.
Sarkar (2019)	Unlikely	Unlikely Length of follow-up was adequate, differences in follow-up between treatment groups was not big.	Unlikely	Likely No correction for baseline group differences.

Literature search strategy

Richtlijn: Prostaatcarcinoom	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van pelviene lymfeklierdissectie of bekkenbestraling bij mannen met een primair gediagnosticeerd cTxN1M0 prostaatcarcinoom?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 04-05-2021
Periode: >2000	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	30	26	34
RCTs	111	108	129
Observationeel	270	216	324
Totaal	411	350	487

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	<i>No. Query</i>	
	#1 'prostate cancer'/exp/mj OR 'oligometastatic prostate cancer'/exp OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti OR mpca:ti OR mhspc:ti	171328
	#2 n1m0:ti,ab,kw OR n1:ti,ab,kw OR cn1:ti,ab,kw OR ((node NEAR/3 positive*):ti,ab,kw)	46951
	#3 'lymph node dissection'/exp OR 'prostatectomy'/exp OR 'radiotherapy'/exp OR 'multimodality cancer therapy'/exp OR ((lymph NEAR/3 node NEAR/3 dissect*):ti,ab,kw) OR radiotherap*:ti,ab,kw OR 'radiation therap*':ti,ab,kw OR irradiation:ti,ab,kw OR prostatectom*:ti,ab,kw OR multimodal*:ti,ab,kw	920400
	#4 #1 AND #2 AND #3 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2021]/py NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	493
#5 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR	723324	

	'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3278881
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6023286
#8	#4 AND #5 – SR's	30
#9	#4 AND #6 NOT #8 – RCT's	111
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9) – observationale studies	270
#11	#8 OR #9 OR #10	411

<p>Medline (OVID)</p>	<p>1 exp *Prostatic Neoplasms/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinoma)).ti. or (PCa or mPCa or mHSPC).ti. (132350)</p> <p>2 (n1m0 or n1 or cn1 or (node adj3 positive)).ti,ab,kf. (46613)</p> <p>3 exp Lymph Node Excision/ or exp Prostatectomy/ or exp Radiotherapy/ or (lymph adj3 node adj3 dissect*).ti,ab,kf. or (radiotherap* or 'radation therap*' or irradiation or prostatectom* or multimodal*).ti,ab,kf. (591786)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (674)</p> <p>5 limit 4 to ((english or dutch) and yr="2000 -Current") (540)</p> <p>6 5 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (513)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (490203)</p> <p>8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2105819)</p> <p>9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3706854)</p> <p>10 6 and 7 (26) – SRs</p>

	11 (6 and 8) not 10 (108) - RCTs
	12 (6 and 9) not (10 or 11) (216)
	13 10 or 11 or 12 (350)