

## Conceptrichtlijn

### **Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling**

maart 2007

#### **Initiatief**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

#### **Organisatie**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO  
Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

#### **Mandaterende verenigingen/instanties**

Nederlandsche Internisten Vereeniging  
Nederlandse Vereniging voor medische Oncologie  
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en laboratoriumgeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie  
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie  
Stichting Contactgroep Prostaatkanker  
Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen

#### **Financiering**

De richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijnontwikkeling' (EBRO).

## Colofon

Richtlijn Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling

© 2007

Vereniging van Integrale Kankercentra

Postbus 19001

3501 DA Utrecht

Tel. (030) 234 37 80

Fax. (030) 234 36 32

E-mail: [vikc@vikc.nl](mailto:vikc@vikc.nl)

[www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg  
CBO

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

Tel: (030) 284 39 00

Fax: (030) 294 36 44

E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)

[www.cbo.nl](http://www.cbo.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, met toestemming van de VIKC of het CBO.

De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) is het landelijke samenwerkingsverband van de Integrale Kankercentra in Nederland. Integrale Kankercentra zijn regionale netwerkorganisaties in de oncologische zorgverlening die samenwerken met instellingen in de eerste- en tweedelijnszorg. De Integrale Kankercentra ondersteunen zorgverleners in de diagnostiek, behandeling, nazorg en verzorging van patiënten met kanker.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

## **INHOUDSOPGAVE**

Samenstelling van de werkgroep

Uitgangsvragen

Samenvatting aanbevelingen

Inleiding

Hoofdstuk 1: Diagnostiek

Hoofdstuk 2: Behandeling gelokaliseerd prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 3: Behandeling lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 4: Follow-up

Hoofdstuk 5: Diagnostiek en behandeling van een lokaal recidief prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 6: Behandeling gemetastaseerd prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 7: Psychosociale problemen, begeleiding en voorlichting bij prostaatcarcinoom

Hoofdstuk 8: Implementatie en indicatoren

Definities en afkortingen

## **Samenstelling van de werkgroep**

### **Kernredactie en voorzitters subwerkgroepen**

- Dr. Th.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, vice-voorzitter tot september 2004; voorzitter vanaf september 2004
- Prof. Dr. J.J. Battermann, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht, vice-voorzitter vanaf september 2004
- Prof.dr. S. Horenblas, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam, voorzitter tot september 2004
- Dr. I.J. de Jong, uroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. G.O.N. Oosterhof, uroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- W. IJzerman, uroloog, Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn
- Dr. P.F.W.M. Rosier, arts, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, adviseur tot januari 2005
- Dr. J.S. Burgers, programmaleider, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, adviseur vanaf januari 2005
- Mw. Dr. P.J.J. Wauben-Penris, hoofd patiëntenzorg, Integraal Kankercentrum Limburg, Maastricht, procesbegeleider namens de VIKC
- Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, Integraal Kankercentrum Limburg, Maastricht namens de VIKC

### **Overige werkgroepleden**

- Dr. G. van Andel, uroloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam
- Mw. J. Arnts, oncologieverpleegkundige radiotherapie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen
- Prof.dr. J.O. Barentsz, radioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen
- Dr. A.C.M. van de Bergh, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. R.F.M. Bevers, uroloog, Leids Universitair Medisch Centrum Leiden
- Prof.dr. M.A. Blankenstein, hoofd klinische chemie, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Mw. Dr. F.C.J.M. van Gils, radiotherapeut, Maastricht Clinic, Heerlen
- Dr. A.J.M. Hendriks, uroloog, Catharina ziekenhuis Eindhoven
- Drs. S.W.T.P.J. Heijmink, radioloog i.o, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw. Dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw. Drs. H.K. de Jager-Nowak, radiotherapeut, Haga ziekenhuis, Den Haag
- Dr. P.C.M. Koper, radiotherapeut, Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam (tot juni 2005)
- Prof.dr. Th. van der Kwast, patholoog, University Toronto, Canada (tot oktober 2004)
- Dr. R.C.M. Pelger, uroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- J.A. van Spil, nurse practitioner, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Drs. Th. Twerda, contactpersoon Stichting Contactgroep Prostaatcancer Utrecht (vanaf september 2005)
- Dr. A.P. Visser, psycholoog, namens NVPO, Helen Dowling Instituut, Utrecht
- Mw. Drs. E.M. de Wit, radiotherapeut, Ziekenhuis Medisch Spectrum, Enschede
- Dr. R. de Wit, medisch oncoloog, Daniel den Hoed kliniek, Rotterdam

## **Uitgangsvragen**

### **Hoofdstuk 1. Diagnostiek**

- Welke elementen uit de anamnese zijn relevant voor de diagnose prostaatcarcinoom?
- Welk lichamelijk onderzoek is relevant voor de diagnostiek en staging?
- Kan het rectaal toucher voorafgaand aan de PSA-bepaling worden uitgevoerd?
- Bij welke patiënten is het zinvol om voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening de volgende onderzoeken te verrichten:
  - transrectale grijswaarde echografie?
  - color Doppler, power Doppler en contrastversterkte transrectale ultrasonografie (TRUS)?
  - CT-scan?
  - magnetische resonantie imaging (MRI)?
  - skeletscan?
- Op welke manier moet een prostaatbiopt worden verricht en bewerkt voor de diagnostiek en de gradering van prostaatcarcinoom?
- In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?
- Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatcarcinoom?

### **Hoofdstuk 2. Behandeling gelokaliseerd prostaatcarcinoom**

- Wat zijn de te verwachten uitkomsten en de kans op bijwerkingen en complicaties bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom van
  - een afwachtend beleid?
  - radicale prostatectomie?
  - uitwendige radiotherapie?
  - brachytherapie?
  - (neo)adjuvante hormonale therapie?
- Wat is de invloed van de risicogroep waartoe de patiënt behoort op de uitkomst van diverse behandelingen met betrekking tot de tumorcontrole?
- Wat is de kans op bijwerkingen en complicaties van de diverse behandelingen?
- Wat is de beste behandeling voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom T1-T2, rekening houdend met de risicogroep en de kans op schade door de behandeling?

### **Hoofdstuk 3. Behandeling lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom**

- Wanneer bestaat er een indicatie voor lymfeklierdissectie?
- Wat zijn de resultaten van radicale prostatectomie bij cT3 tumoren?
- Wat is de waarde van neoadjuvante hormonale therapie bij radicale prostatectomie voor cT3 prostaatcarcinoom?
- Voor welke patiënten is adjuvante radiotherapie na radicale prostatectomie voor pT3 tumoren zinvol?
- Wat is de waarde van adjuvante hormonale therapie na radicale prostatectomie voor pT3 prostaatcarcinoom?
- Wat zijn de resultaten van uitwendige radiotherapie bij cT3 tumoren?
- Voor welke patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom is (neo)adjuvante hormonale therapie bij radiotherapie zinvol?
- Wat zijn de resultaten van alleen hormonale behandeling bij cT3 tumoren?
- Wat zijn de resultaten van actief volgen zonder behandeling bij cT3 tumoren?

### **Hoofdstuk 4. Follow-up**

- Wat is de beste frequentie en duur van de follow-up?
- Welke onderzoeken dienen uitgevoerd te worden?
- Welke verpleegkundige, ondersteunende zorg en leefstijladviezen dienen gegeven te worden?
- Welke eisen worden gesteld aan organisatie, samenwerking en communicatie?
- Kan (een deel van) de follow-up worden uitgevoerd door oncologieverpleegkundigen?

### **Hoofdstuk 5. Behandeling lokaal recidief prostaatacarcinoom**

- Hoe wordt de diagnose 'PSA-recidief' vastgesteld na in opzet radicale prostatectomie, na externe radiotherapie en na brachytherapie?
- Welk aanvullend onderzoek is aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie, na externe radiotherapie en na brachytherapie?
- Welke behandeling is het beste bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie?
- Welke behandeling is het beste bij patiënten met een PSA- of lokaal recidief na externe radiotherapie?
- Wat is de beste behandeling voor patiënten met een PSA- of lokaal recidief na brachytherapie?

### **Hoofdstuk 6. Behandeling gemetastaseerd prostaatacarcinoom**

- Wat is het beste type hormonale behandeling?
- Wat is de beste timing voor hormonale behandeling?
- Wat is het beste schema van hormonale behandeling?
- Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij patiënten met een hormoon resistent prostaatacarcinoom (HRPC)?
- Dient de hormonale behandeling gecontinueerd te worden als zich een HRPC heeft ontwikkeld?
- Is secundaire hormonale behandeling zinvol bij patiënten met een HRPC?
- Is radiotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?
- Is chemotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?
- Is behandeling met bisfosfonaten zinvol bij patiënten met een HRPC?

### **Hoofdstuk 7. Psychosociale problematiek, begeleiding en voorlichting bij prostaatacarcinoom**

- Welke psychosociale begeleiding en voorlichting zijn nodig voor patiënten met prostaatacarcinoom?

## Aanbevelingen uit de richtlijn prostaatcarcinoom

<b>Hoofdstuk 1 – diagnostiek</b>
<b>1.1.1. Welke elementen uit de anamnese zijn relevant voor de diagnose prostaatcarcinoom?</b>
Bij iedere patiënt met verdenking op prostaatcarcinoom wordt de familie-anamnese afgenomen. Als er op basis van de familieanamnese aanwijzingen zijn voor erfelijk prostaatcarcinoom dan wordt periodiek onderzoek verricht volgens de adviezen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren.
<b>1.1.2. Welk lichamelijk onderzoek is relevant voor de diagnostiek en staging?</b>
Bij mannen met verdenking op prostaatcarcinoom 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 prostaatcarcinoom, vooral in een ongeselecteerde (screenings-) populatie.
<b>1.2.1 Kan het rectaal toucher voorafgaand aan de PSA worden uitgevoerd?</b>
Aangezien het effect van het rectaal toucher op het serum totaal PSA gering is, kan het rectaal toucher voorafgaand aan de vena punctie worden uitgevoerd.
<b>1.3.1.1. Bij welke patiënten is het zinvol om transrectale grijswaarde echografie te verrichten voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?</b>
Bij de geleiding van prostaatbipten moet transrectale grijswaarde echografie worden toegepast.
<b>1.3.1.2. Wat is de aanvullende diagnostische waarde van color Doppler, power Doppler en contrastversterkte transrectale ultrasonografie (TRUS) voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?</b>
Contrastversterkte echografie met gerichte bipten uit gebieden met hypervasculariteit kan nog niet algemeen worden aanbevolen voor de diagnostiek en staging van het prostaatcarcinoom.
<b>1.3.2. Bij welke patiënten dient een CT-scan te worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor de staging van de aandoening?</b>
Het gebruik van een CT-scan wordt niet aanbevolen voor de diagnostiek en lokale- en lymfeklierstaging van het prostaatcarcinoom.
Een CT-scan kan van waarde zijn bij de geleiding van punctie van voor metastase verdachte lymfeklieren.
<b>1.3.3.1. Bij welke patiënten moet een magnetische resonantie imaging (MRI) worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?</b>
Bij patiënten met een negatief prostaatbiopt en een blijvende klinische verdenking op prostaatcarcinoom kan, indien beschikbaar, voorafgaand aan een volgend biopt, gebruik gemaakt worden van een endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla.
Bij patiënten met een intermediair tot hoog risico op uitgroei van prostaatcarcinoom buiten de prostaat kan, indien beschikbaar, voorafgaand aan de therapie een endorectale MRI bij een veldsterkte van ten minste 1,5 tesla plaatsvinden. Vanwege de hogere sensitiviteit (bij gelijkblijvende specificiteit) valt het bij het beschikbaar zijn van een 3 tesla MRI, te overwegen deze techniek ook bij laag-risico-patiënten toe te passen.
Lymfeklierstaging door middel van conventionele MRI wordt alleen bij patiënten met een

a-priori risico hoger dan 40% uitgevoerd.
De lokalisatie van het carcinoom binnen de prostaat ten behoeve van de therapie wordt bij voorkeur bepaald op basis van MRI-onderzoek.
<b>1.3.4. Bij welke patiënten is het zinvol om een skeletscan te verrichten voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?</b>
Routinematige skeletscintigrafie bij de primaire diagnostiek van het prostaatcarcinoom wordt ontraden. Alleen bij patiënten met een PSA van 20 ng/mL of hoger, een lokaal gevorderde tumor, Gleasons score 8 en hoger of botpijnklachten wordt skeletscintigrafie aanbevolen voor het vaststellen of uitsluiten van botmetastasen.
<b>1.4.2. In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?</b>
Uitbreiding van de sextantbiopten met beiderzijds een extra biopt, bij voorkeur uit de anterolaterale perifere zone, wordt aanbevolen. Dit valt onder de primaire diagnostiek
Bij klinische verdenking op maligniteit wordt ten minste één keer de serie biopten herhaald. Verdere herhaling is afhankelijk van de mate van de verdenking.
In prostaatnaaldbiopten zonder prostaatcarcinoom wordt het vermelden van de aanwezigheid van high grade PIN aanbevolen. Herbiopteren na een diagnose van multifocaal HGPIN wordt aanbevolen. Bij de PA diagnose 'verdacht maligne' wordt ten minste eenmaal een serie biopten herhaald met extra biopten uit het verdachte gebied.
Lokalisatie van de prostaatnaald biopten is wenselijk, niet alleen links – rechts, maar ook naar segment (apex, midden, basis).
<b>1.4.2.1. De Gleasons score</b>
De Gleasons score (inclusief de samenstellende componenten) wordt gebruikt bij de gradering van het prostaatcarcinoom en bij de beoordeling van prostaatnaaldbiopten.
<b>1.4.2.2. Overige histopathologische prognostisch factoren</b>
In het pathologieverslag worden het aantal biopten met tumor en de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) links en rechts aangegeven.
<b>1.4.2.3. Beoordeling van biopten, TURP materiaal en prostatectomiepreparaat</b>
Aansnijding geschiedt op ten minste drie niveaus . Van elk niveau worden blanco lintjes en/of coupes voor immunohistochemie 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.
Als het praktisch mogelijk is, wordt de prostaat in zijn geheel histologisch onderzocht .
In het radicale prostatectomie preparaat wordt de gradering van het prostaatcarcinoom gedaan met behulp van de Gleasons score. Aanbevolen wordt om een Gleasons score per individuele tumor af te geven en de aanwezigheid van een hogere graad (4 of 5) de tertiaire component apart te vermelden.
Berekening van het tumor volume wordt niet aanbevolen. Om een indicatie van de tumorgrootte te krijgen wordt aanbevolen om afmetingen van de tumor te vermelden in het pathologieverslag.
Het prostaatcarcinoom wordt gestageerd volgens de meest recente TNM versie (2002 of later). Daarbij wordt aanbevolen om de mate van uitbreiding buiten de prostaat te



vermelden.
Bij de radicale prostatectomie voor prostaatacarcinoom worden aanwezigheid, lokalisatie en uitgebreidheid van positieve resectieranden vermeld.
Een positieve resectierand waar het kapsel ontbreekt wordt niet als pT3a maar als pT2X of pT2+ gestageerd, hetgeen betekent dat er geen zekerheid bestaat over uitbreiding buiten de prostaat.
<b>1.5 Verpleegkundige, ondersteunende zorg en voorlichting</b>
Ter ondersteuning van de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met prostaatacarcinoom kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandelmogelijkheden van de eigen kliniek.
Naast de behandelende arts speelt ook een gespecialiseerde verpleegkundige een belangrijke rol bij de voorlichting en begeleiding van mannen met prostaatacarcinoom.
Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.
Bij de behandeling van patiënten met prostaatkanker is een gestructureerd, multidisciplinair overleg gewenst.
<b>Hoofdstuk 2 – Behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom</b>
<b>2.1.1. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van actief volgen bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?</b>
Bij patiënten met een laag risico (T1c-2a, Gleason<7, PSA<10 ng/mL) en een gevorderde leeftijd (>75 jaar) verdient actief volgen de voorkeur. Daarbij legt men uit dat de levensverwachting niet wordt bepaald door het prostaatacarcinoom en dat elke behandeling een kans heeft op bijwerkingen. Ook bij patiënten met een matig of hoog risico wordt actief volgen overwogen indien er naast de leeftijd sprake is van duidelijke co-morbiditeit die de levensverwachting negatief beïnvloedt.
<b>2.1.2.1 Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot prostatectomie</b>
Voor het bepalen van de plaats van radicale prostatectomie als behandeloptie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom worden de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties, waaronder ook uitwendige radiotherapie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen.
Radicale prostatectomie wordt bij voorkeur verricht in instellingen waar deze ingreep regelmatig wordt uitgevoerd.
Om goede resultaten te verkrijgen en te behouden is het zaak dat de laparoscopische procedure regelmatig door een vast team wordt verricht .
<b>2.1.3. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van uitwendige radiotherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?</b>
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, waaronder ook radicale prostatectomie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen.
De werkgroep kan geen aanbeveling doen over het minimale aantal patiënten dat met uitwendige bestralingen jaarlijks behandeld moet worden voor een gelokaliseerd

prostaatacarcinoom.
<b>2.1.4. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van brachytherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?</b>
Voor het bepalen van de plaats van brachytherapie als behandeloptie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom worden de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties, waaronder ook radicale prostatectomie en uitwendige radiotherapie, afgewogen tegenover actief volgen.
<b>2.1.4.1 Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot brachytherapie</b>
De werkgroep adviseert dat brachytherapie regelmatig wordt verricht om voldoende ervaring te behouden en om te kunnen gaan met eventuele complicaties na de behandeling.
<b>2.1.5. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van (neo)adjuvante hormonale therapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?</b>
(Neo)adjuvante hormonale therapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom met een laag of matig risico wordt niet aanbevolen.
<b>2.3. Wat is de beste behandeling voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom T1-T2, rekening houdend met risicogroep en kans op schade door de behandeling?</b>
Op grond van de beschikbare evidence over de behandeling van patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom kan de werkgroep geen uitspraak doen welke behandeling de voorkeur verdient. Evenmin kan de werkgroep op grond van de opgegeven bijwerkingen en complicaties aanbevelingen doen voor een bepaalde behandeling.
De keuze van behandeling wordt bepaald in overleg met de patiënt die volledig en zo objectief mogelijk door de arts geïnformeerd is over de resultaten en de bijwerkingen van de verschillende behandelingsmodaliteiten. De leeftijd en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken, met name bij het overwegen van de mogelijkheid af te zien van behandeling.
<b>2.4 Verpleegkundige, ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie</b>
De voorlichting en begeleiding na behandeling van het gelokaliseerde prostaatacarcinoom wordt afgestemd op de individuele voorkeuren en wensen van de patiënt.
Specifieke aandacht behoeft de aanwezigheid van postoperatieve pijn, plasklachten, katheterzorg, incontinentie en erectiele disfunctie.
In de status wordt vermeld wie welke voorlichting heeft gegeven en wat met de patiënt is besproken. Ook wordt verslag gelegd van welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld en wat de te verwachten bijwerkingen zijn
<b>Hoofdstuk 3 – Behandeling lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom</b>
<b>3.1. Wanneer bestaat er een indicatie voor lymfeklierdissectie?</b>
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 onder andere de Kattan nomogrammen.
<b>3.2.1. Wat zijn de resultaten van radicale prostatectomie bij cT3 tumoren?</b>
Radicale prostatectomie wordt in het algemeen niet aangeboden bij een cT3 tumor. Alleen in specifieke gevallen kan een operatie worden toegepast.
<b>3.2.2. Neoadjuvante hormonale therapie bij radicale prostatectomie voor cT3 prostaatacarcinoom</b>
Neoadjuvante hormonale therapie vóór radicale prostatectomie wordt niet ingezet bij

patiënten met een cT3 prostaatcarcinoom.
<b>3.2.3. Voor welke patiënten is adjuvante radiotherapie na radicale prostatectomie voor pT3 tumoren zinvol?</b>
Adjuvante radiotherapie kan worden aangeboden aan patiënten met een pT3 prostaatcarcinoom.
<b>3.2.4. Adjuvante hormonale therapie na radicale prostatectomie voor pT3 prostaatcarcinoom</b>
Adjuvante hormonale therapie wordt niet aanbevolen bij pT3 tumoren.
<b>3.3.1. Wat zijn de resultaten van uitwendige radiotherapie bij cT3 tumoren?</b>
Aan patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom wordt radiotherapie aangeboden.
Patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom worden behandeld met uitwendige radiotherapie waarbij tenminste 70 Gy op de prostaat gegeven wordt.
<b>3.3.2 Voor welke patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom is (neo)adjuvante hormonale therapie bij radiotherapie zinvol?</b>
Hormonale therapie in combinatie met radiotherapie wordt met name aangeboden aan patiënten met een Gleason 7-10 tumor.
De keuze voor het startmoment en de duur van hormonale adjuvante therapie wordt in overleg met de goed geïnformeerde patiënt gemaakt. Hierbij zal aan de orde komen dat het optimale schema nog niet bekend is en dat voor een voor de patiënt zo aanvaardbaar mogelijk schema wordt gekozen .
<b>3.4. Hormonale therapie</b>
Hormonale therapie is een behandeloptie voor patiënten met een cT3 prostaatcarcinoom indien de patiënt geen externe radiotherapie wil ondergaan of bij contra-indicaties voor externe radiotherapie. Gezien de kans op bijwerkingen van de hormonale therapie geniet late start van de therapie de voorkeur.
<b>Wat zijn de resultaten van actief volgen zonder behandeling bij cT3 tumoren?</b>
Actief volgen en starten van hormonale therapie bij klachten of bij het ontstaan van metastasen kan worden overwogen bij patiënten met een beperkte levensverwachting (< 10 jaar).
<b>Hoofdstuk 4 Follow-up</b>
<b>4.1.2. Duur van de follow-up</b>
In het algemeen wordt na behandeling van het prostaatcarcinoom een follow-up schema geadviseerd van 6 weken, 3, 6, 9 en 12 maanden en daarna halfjaarlijks tot jaarlijks gedurende 5 tot 10 jaar. In een 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 prostaatcarcinoom is ten minste 10 jaar follow-up na bereiken van het PSA-nadir nodig.
<b>4.2.1. PSA-bepaling</b>
Bij de follow-up van mannen met prostaatcarcinoom wordt altijd het PSA bepaald.
<b>4.2.2. Andere onderzoeken in de follow-up</b>

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.
<b>4.3. Welke verpleegkundige, ondersteunende zorg en leefstijladviezen dienen gegeven te worden?</b>
Aan mannen met prostaatcarcinoom wordt geadviseerd gezond en gevarieerd te eten, voldoende lichaamsbeweging te nemen en niet te roken.
<b>4.4. Welke eisen worden gesteld aan organisatie, samenwerking en communicatie?</b>
Bij de follow-up kunnen verschillende disciplines, zoals oncologie-, urologie- of radiotherapeutisch verpleegkundigen, diëtisten, fysiotherapeuten, psychologen en seksuologen, worden ingezet afhankelijk van de specifieke problematiek, klachten en behoeften van de individuele patiënt.
Bij een stabiel PSA (of bij slechts zeer geringe stijging) kan de huisarts en/of een gespecialiseerd verpleegkundige gevraagd worden om jaarlijks het PSA te laten bepalen na het nadir.
Bij de aanvang van de follow-up wordt besproken wat het doel is van de vervolgspraken, wat de frequentie is, voor hoe lang en wie de follow-up uitvoert (uroloog, radiotherapeut, anderen).
De patiënt moet weten wat voor specifieke klachten kunnen optreden en tot welke zorgverlener hij zich dan kan wenden.
<b>Hoofdstuk 5 Behandeling lokaal recidief prostaatcarcinoom</b>
<b>5.1.1. Hoe wordt de diagnose 'PSA-recidief' na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?</b>
Voor het stellen van de diagnose 'PSA-recidief' na radicale prostatectomie dienen twee PSA-bepalingen > 0,2 ng/mL met een interval van 2-3 maanden te zijn.
Bij een PSA verdubbeling binnen tien maanden, is het bestaan van (micro)metastasen waarschijnlijk.
<b>5.1.2. Welk aanvullend onderzoek is aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie?</b>
Biopt van de prostaatloge, echografie van het prostaatlogegebied of rectaal toucher hoeven bij lage PSA-waarden (< 2,0 ng/mL) niet te worden uitgevoerd na radicale prostatectomie 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 bedraagt.
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.
MRI wordt niet aanbevolen voor het aantonen van een lokaal recidief.
<b>5.1.3. Welke behandeling is het beste bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie?</b>

Bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie en verdenking van een lokaal recidief, kan externe radiotherapie overwogen worden, mits de PSA < 1,0 ng/mL is.
Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen.
<b>5.2.1 Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na externe radiotherapie vastgesteld?</b>
Het PSA-belooft na EBRT moet vanwege het bestaan van de PSA-bounce voorzichtig worden geïnterpreteerd. Pas bij een driemaal achtereenvolgend gemeten PSA-stijging, met een minimum interval van 3 maanden, wordt gesproken van een PSA-recidief na EBRT.
<b>5.2.2. Welk aanvullend onderzoek is aangewezen bij PSA-recidief na external beam radiation therapy (EBRT)?</b>
Rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan worden niet geadviseerd bij een PSA-recidief na EBRT.
Bij een patiënt met een PSA-recidief na EBRT zonder specifieke symptomen en een PSA < 20 ng/mL is een botscan niet zinvol.
Een prostaatbiopsie na EBRT is aangewezen als een ingrijpende behandeling, zoals een salvage prostatectomie, overwogen wordt.
<b>5.2.3.2. Radicale salvage prostatectomie na lokaal recidief na EBRT</b>
De keuze voor een salvage prostatectomie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep. Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.
<b>5.2.3.2. Radicale salvage prostatectomie na lokaal recidief na EBRT</b>
De keuze voor salvage brachytherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep. Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.
<b>5.2.3.4. Hormonale therapie</b>
Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen. Indien de patiënt toch hormonale therapie wenst, dienen de voor- en nadelen van de aanvullende behandeling te worden afgewogen tegen actief volgen.
<b>5.3.1. Hoe wordt de diagnose van een PSA-recidief na brachytherapie vastgesteld?</b>
Het PSA-belooft na brachytherapie moet vanwege het bestaan van de 'PSA-bounce' voorzichtig worden geïnterpreteerd. Pas bij een driemaal achtereenvolgens gemeten PSA-stijging, met een minimum interval van 3 maanden, wordt gesproken van een PSA-recidief na brachytherapie.
<b>5.3.2. Wat is de beste behandeling voor patiënten met een lokaal recidief na brachytherapie?</b>
Salvage behandelingen na brachytherapie kunnen alleen na een lang interval (4-5 jaar) overwogen worden.
De keuze van de behandeling bij patiënten met een lokaal recidief na brachytherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumorkarakteristieken waarbij de voor- en nadelen van de behandeling worden afgewogen tegen actief volgen.
<b>Hoofdstuk 6 Behandeling gemetastaseerd prostaatacarcinoom</b>

<b>6.1.1. Wat is het beste type hormonale behandeling?</b>
Hormonale behandeling is de therapie van eerste keuze bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Hiervoor wordt bij voorkeur gekozen voor een bilaterale orchidectomie, LHRH analoog of een parenteraal oestrogeen.
Maximale androgeen blokkade wordt niet aanbevolen als 1 <sup>e</sup> lijns behandeling.
<b>6.1.2. Wat is de beste timing van hormonale behandeling?</b>
Op individuele basis wordt besloten wanneer gestart wordt met hormonale therapie.
<b>6.1.3. Wat is het beste schema van hormonale behandeling?</b>
Intermitterende hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom is een experimentele therapie en wordt bij voorkeur alleen in studieverband toegepast .
<b>6.2.1. Dient de hormonale behandeling gecontinueerd te worden als zich een HRPC heeft ontwikkeld?</b>
Bij patiënten met een hormoon resistent prostaat carcinoom (HRPC) wordt de hormonale behandeling gecontinueerd.
<b>6.2.2. Is secundaire hormonale behandeling zinvol bij patiënten met een HRPC?</b>
Bij patiënten met een HRPC in een, symptomatisch, verder gevorderd stadium dient in ieder geval behandeling met 2dd 5 mg prednison overwogen te worden.
<b>6.2.3. Is radiotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?</b>
Een eenmalige bestraling van 8 Gy wordt aanbevolen bij patiënten met een beperkt aantal (1-3) pijnlijke botmetastasen.
Het gebruik van radionucliden wordt overwogen bij multipale pijnlijke botmetastasen waarbij conventionele analgetica onvoldoende zijn, lokale radiotherapie niet mogelijk is en chemotherapie geen optie meer is.
<b>6.2.4. Is chemotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?</b>
Patiënten met een HRPC kan behandeling met docetaxel in een driewekelijks schema 75 mg/m <sup>2</sup> gecombineerd met prednison 2dd5 mg worden aangeboden.
De combinatie van docetaxel met estramustine wordt ontraden vanwege de hogere kans op toxiciteit.
Bij asymptomatische patiënten die een HRPC ontwikkelen en die geen behandeling met docetaxel/prednison willen, verdient een expectatief, symptomatisch beleid de voorkeur.
<b>6.2.5 Is behandeling met bisfosfonaten zinvol bij patiënten met een HRPC?</b>
Bij HRPC kunnen intraveneus toegediende stikstofbevattende bisfosfonaten ingezet worden bij botpijn ten gevolge van metastasen in het skelet.
<b>Hoofdstuk 7 Psychosociale begeleiding</b>
Het verdient aanbeveling bij de behandeling van mannen met prostaatcarcinoom er vanuit te gaan dat deze groep mannen specifieke psychosociale problemen heeft in verband met hun hogere leeftijd, de aan prostaatcarcinoom en de behandeling daarvan gerelateerde erectiestoornissen, incontinentie, plasproblemen en darmproblemen, en het langzame beloop van deze ziekte.
Mannen met prostaatcarcinoom dienen voldoende voorlichting te krijgen over de ziekte, behandel mogelijkheden en mogelijke bijwerkingen van behandeling.
Mannen en hun partners worden geïnformeerd over welk voorlichtingsmateriaal

beschikbaar is, waar en wanneer er voorlichtingsbijeenkomsten zijn, wat de patiëntenvereniging voor hen kan doen, en waar gespreksgroepen zijn.
Het wordt aanbevolen mannen en partners met prostaatcarcinoom te betrekken bij de besluitvorming over de behandeling.
Gespecialiseerde (oncologie of urologie) verpleegkundigen kunnen een belangrijke rol spelen in het signaleren van psychosociale problemen en in de voorlichting aan de mannen en hun partners over de ziekte en de behandeling.
De emotionele verwerking en het functioneren van de partner van mannen met prostaatcarcinoom verdient expliciete aandacht in de begeleiding.
Deelname aan groepsbijeenkomsten of steungroepen van mannen met prostaatcarcinoom kan worden aangeboden voor het verkrijgen van meer sociale steun en de emotionele verwerking van de ziekte en de gevolgen van de behandeling
<b>Hoofdstuk 8 Implementatie en indicatoren</b>
De werkgroep adviseert aan alle betrokken verenigingen om een implementatieplan op te stellen en vervolgens ook een evaluatie van de implementatie te initiëren.
De werkgroep adviseert – waar relevant – delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.

## Inleiding

### Probleemstelling

Prostaatcarcinoom is, naast longcarcinoom, de meest voorkomende kanker bij mannen. Het prostaatcarcinoom heeft in Nederland een incidentie van ongeveer 95 op de 100.000 mannen per jaar (Kankerregistratiegegevens 2003). Dit betekent dat in Nederland jaarlijks meer dan 7900 nieuwe patiënten met prostaatcarcinoom worden gediagnosticeerd. Opvallend is de toename van het incidentiecijfer van prostaatcarcinoom in het begin van de jaren negentig. De toename tussen 1989 en 1994 bedroeg ongeveer 40%. Daarna volgde een stabilisatie van het incidentiecijfer op een hoog niveau, maar in 2003 is het incidentiecijfer opnieuw met 6% gestegen. De meest voorkomende vorm is het adenocarcinoom, uitgaande van de klierbuisjes. Vooral de diagnose van een gelokaliseerd prostaatcarcinoom wordt steeds vaker gesteld. Dit gaat samen met een daling van de gemiddelde leeftijd waarop de ziekte wordt vastgesteld. Een en ander wordt in verband gebracht met het op steeds ruimere schaal toepassen van onderzoek naar de prostaatspecifieke merkstof 'prostaat specifiek antigeen' (PSA), waarmee vroege stadia van prostaatcarcinoom kunnen worden opgespoord. Er is dus waarschijnlijk nauwelijks sprake geweest van een reële stijging van de incidentie. De sterfte ten gevolge van prostaatcarcinoom daalde vanaf de tweede helft van de jaren '90. De laatste jaren is vooruitgang geboekt bij de detectie en de behandeling van prostaatcarcinoom, dat kan verklaren dat de sterfte aan prostaatcarcinoom een dalende trend vertoont.

Vanaf het veertigste jaar neemt de incidentie per leeftijdscategorie geleidelijk toe. Op hoge leeftijd komt het prostaatcarcinoom zeer frequent voor. Op basis van vergrijzing en groei van de bevolking is de verwachting dat het aantal mannen bij wie prostaatcarcinoom wordt geconstateerd in de periode 2000-2020 zal toenemen met circa 64% (Van Oers 2002).

Een rationele behandeling van prostaatcarcinoom wordt in zekere zin bemoeilijkt door het veelal ontbreken van goed uitgevoerd onderzoek. De meeste informatie over de behandeling wordt ontleend aan analyses van de behandelingsresultaten van een enkel instituut. Er is nogal wat verschil van mening over de waarde van de diverse behandelingsmogelijkheden. In verband met de hoge incidentie van prostaatcarcinoom en ook vanwege de vele behandelingsmogelijkheden, bestaat de noodzaak om tot een gezamenlijke nationale richtlijn te komen.

Voor de diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom bestond in Nederland nog geen nationale richtlijn. Derhalve heeft de Nederlandse Vereniging voor Urologie het initiatief genomen een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn te ontwikkelen over zowel de diagnostiek als de behandeling van het prostaatcarcinoom. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hieraan methodologische expertise en logistieke steun. De Vereniging van Integrale Kankercentra coördineerde het proces en voerde het secretariaat.

### Doelstelling

Deze richtlijn geeft aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, gericht op optimaal medisch handelen en gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met prostaatcarcinoom.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, de behandeling, de follow-up en begeleiding van patiënten met prostaatcarcinoom. Er worden geen uitspraken en aanbevelingen gedaan over screening vanwege het ontbreken van voldoende wetenschappelijk bewijsmateriaal. De richtlijn beoogt vooral een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk en is van toepassing op alle patiënten met prostaatcarcinoom, ongeacht het stadium. De richtlijn kan ook worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Daarnaast biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale (instituuts of regio-) protocollen en/of transmurale zorgafspraken, ter bevordering van de implementatie.



### **Doelgroep**

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met prostaatcarcinoom, zoals urologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, IKC-consulenten, pathologen, maatschappelijk werkers, psychologen, radiologen en nucleair-geneeskundigen. Tevens kan de richtlijn houvast bieden aan patiënten en hun naasten.

### **Samenstelling werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom te maken hebben. Er werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden waren gemandateerd door hun vereniging en hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend. De samenstelling van de werkgroep als geheel is goedgekeurd door alle deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Bij het opstellen van aanbevelingen werd ook een afgevaardigde van de patiëntorganisatie (Stichting Contactgroep Prostaatkanker) betrokken. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de tekst van deze richtlijn.

### **Werkwijze werkgroep**

De richtlijn werd onderverdeeld in zeven hoofdstukken. Per hoofdstuk formuleerde de werkgroep uitgangsvragen. Voor de uitwerking van de hoofdstukken werden subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Deze subgroepen hebben vanaf januari 2003 gedurende twee jaar gewerkt aan een concepttekst die betrekking heeft op een bepaald deel van de richtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens de plenaire vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, en discussieerden mee over andere hoofdstukken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd verspreid voor commentaar onder de relevante beroepsgroepen en de regionale werkgroepen urologische tumoren en is op 18 oktober 2006 op een landelijke richtlijnbijeenkomst gepresenteerd. Voor deze bijeenkomst zijn alle leden van alle relevante beroepsgroepen uitgenodigd, persoonlijk of via een aankondiging in een vaktijdschrift. De commentaren van deze bijeenkomst zijn verwerkt in de definitieve richtlijn.

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase en handmatige zoekacties. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van de opgevraagde literatuur en werd gebruikgemaakt van literatuur die al in bezit was van de werkgroepleden. Ook werden andere richtlijnen over prostaatcarcinoom geraadpleegd. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engels- of Nederlandstalige publicaties en (b) zoveel mogelijk gepubliceerd als 'full paper'. De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren ([www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding\\_ebro](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro)). Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt.

### **Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht**

---

Niveau: Voor **artikelen** betreffende: interventie (preventie of therapie)

- A1 systematische reviews die ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
  - A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang;
  - B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
  - C niet-vergelijkend onderzoek;
  - D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
- 

Niveau: Voor **artikelen** betreffende: diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
  - A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
  - B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
  - C niet-vergelijkend onderzoek;
  - D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
- 

Niveau van de **conclusies** op basis van het bewijs

- 1 Onderzoek van A1-niveau of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 met consistent resultaat.
- 2 Onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B met consistent resultaat.
- 3 Onderzoek van niveau B of onderzoek van niveau C
- 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje '*bespreking literatuur*'. Het wetenschappelijke bewijs is vervolgens samengevat in '*conclusies*', waarbij het niveau van bewijs is weergegeven.

### **Totstandkoming van de aanbevelingen**

Om te komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden, voorzover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje '*overige overwegingen*'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de integratie van het beschikbare bewijs met deze overwegingen, waarin de expertise en mening van de werkgroepleden is meegenomen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in een format waarin 'feiten' en 'meningen' gescheiden worden weergegeven,

biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot de transparantie van de richtlijn voor de lezer.

### **Implementatie en evaluatie**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn. Conceptversies van de richtlijn werden voorgelegd aan de regionale urologische werkgroepen ter beoordeling van de haalbaarheid en toepasbaarheid. De richtlijn werd ter goedkeuring voorgelegd aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en verspreid onder ziekenhuizen, oncologiecommissies, wetenschappelijke verenigingen en leden van regionale werkgroepen van de integrale kankercentra. Een elektronische versie van de richtlijn wordt gepubliceerd op Oncoline.nl. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn, worden indicatoren ontwikkeld (zie ook hoofdstuk 8). De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in verschillende IKC-regio's middels documentatieprojecten.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zich zouden moeten houden om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

### **Herziening**

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een (nog samen te stellen) multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met CBO en VIKC om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2008 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

### **Literatuur**

Kankerregistratiegegevens: [http://www.ikcnet.nl/page.php?id=1880&nav\\_id=114](http://www.ikcnet.nl/page.php?id=1880&nav_id=114)  
Van Oers JAM (eindred). Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. RIVM rapportnr. 270551001. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2002.  
Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV), Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\  
Kanker\ Prostaatkanker, 12 mei 2003.

## Hoofdstuk 1: Diagnostiek

### 1.1. Anamnese en lichamelijk onderzoek

#### Algemeen

In dit hoofdstuk wordt de primaire diagnostiek en staging van patiënten met prostaatkarcinoom besproken. Voor de diagnostiek bij patiënten met een recidief prostaatkarcinoom wordt verwezen naar de hoofdstukken 5 en 6.

#### 1.1.1. Welke elementen uit de anamnese zijn relevant voor de diagnose prostaatkarcinoom?

Prostaatkarcinoom 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 voor prostaatkarcinoom. Bij de meeste mannen wordt de diagnose prostaatkarcinoom dan ook vermoed op basis van een verhoogd PSA en/of een afwijkend rectaal toucher.

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

#### Bespreking literatuur

In een review van de literatuur (Hamilton et al. 2004) worden twee studies gevonden in de eerstelijns praktijk, waarbij LUTS niet vaker blijkt voor te komen bij patiënten met prostaatkarcinoom dan bij controle patiënten. Gegevens uit screening en de tweedelijns praktijk laten zien dat een vroeg stadium van prostaatkarcinoom symptomeloos is. Er wordt niet significant meer prostaatkarcinoom gevonden in de groep patiënten die een langere tijd behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie (BPH), ten opzichte van mannen zonder BPH (Chokkalingam et al. 2003).

Wat betreft de risicofactoren is vooral een positieve familie anamnese voor prostaatkarcinoom van belang (Walsh 1997, Gronberg 1996). Er zijn op basis van de familie anamnese een tweetal groepen met een verhoogd risico op het ontstaan van prostaatkarcinoom te definiëren (Johns 2003):

##### 1. Erfelijk prostaatkarcinoom

Hiervan spreekt men als er sprake is van prostaatkarcinoom vastgesteld bij drie naaste familieleden of bij twee eerste- of tweedegraads verwanten, met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger. Bij twee eerstegraads verwanten is het risico 2,6 - 4,8 maal hoger ten opzichte van het algemene bevolkingsrisico.

##### 2. Familiaal prostaatkarcinoom

Hiervan wordt gesproken als er meerdere gevallen van prostaatkarcinoom in de familie voorkomen, maar niet voldaan wordt aan de criteria van erfelijk prostaatkarcinoom. Iemand met een aangedane broer heeft een relatief risico op de tumor van 1,8 - 5,3 en bij een aangedane vader is het relatieve risico 1,2 - 2,5. Deze kans loopt verder op naarmate er meer aangedane verwanten zijn.

Voor het familiale prostaatkarcinoom gelden momenteel in Nederland geen adviezen. Voor het erfelijk prostaatkarcinoom worden adviezen opgesteld door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET). Een periodiek onderzoek wordt in dat kader geadviseerd 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 70-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 doorverwijzing naar een uroloog geïndiceerd. Er is in de literatuur beperkt bewijs om de screening van deze groep mannen met een verhoogd risico te onderbouwen. Gronberg (1998) vond geen verschil in totale en ziektespecifieke overleving tussen familiale, erfelijke- en spontane casus in een cohortstudie van 600 mannen.

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat prostaatacarcinoom bij mannen met plasklachten niet vaker voorkomt dan bij mannen zonder plasklachten. <i>C: Hamilton 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de aard en de frequentie van klachten van de lage urinewegen of enige andere klacht nauwelijks bijdragen aan de diagnose prostaatacarcinoom. <i>C: Hamilton 2004</i>
<b>Niveau 4</b>	Botpijn en lymfoedeem aan de onderste extremiteit(en) kunnen aanwijzingen zijn voor gevorderd prostaatacarcinoom.
<b>Niveau 1</b>	Een positieve familieanamnese is een risicofactor voor het krijgen van prostaatacarcinoom. <i>A1: Johns 2003</i>

### Overige overweging

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.

### Aanbeveling

Bij iedere patiënt met verdenking op prostaatacarcinoom wordt de familie anamnese 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.

### Referenties

- Hamilton W, Sharp D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *Br J Gen Pract* 2004;54:617-21.
- 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.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91:789-94.
- Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1871-4.
- Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation wide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-43.
- Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 1998;82:564-7.

### 1.1.2. Welk lichamelijk onderzoek is relevant voor de diagnostiek en stagering?

In het algemeen wordt na de anamnese bij een verdenking op prostaatacarcinoom een oriënterend algemeen en een specifiek urologisch lichamelijk onderzoek uitgevoerd. De relevantie van het rectaal toucher wordt hier besproken in relatie tot de bovenstaande uitgangsvraag.

### Bespreking literatuur

De positief voorspellende waarde (PPV) van het rectaal toucher voor de detectie van prostaatacarcinoom is afhankelijk van leeftijd, ras en hoogte van het serum PSA. In een screeningspopulatie varieert de PPV van 4 tot 11% bij mannen met een serum PSA tussen 0 en 2,9 ng/mL en van 33 tot 83% bij mannen met een serum PSA van 3 ng/mL of hoger (Schröder 1998, Ritchie 1993).

Op basis van het rectaal toucher alleen wordt 23 tot 45% van de tumoren gemist bij patiënten waarbij prostaatacarcinoom wordt ontdekt bij prostaatbiopten op basis van een verhoogd serum PSA of een afwijkende transrectale echografie van de prostaat. Van de tumoren die wel met een rectaal toucher worden ontdekt zijn 50% lokaal gevorderde

tumoren.

De reproduceerbaarheid en de interobserver overeenstemming zijn beperkt (Phillips 1991). Freedland et al. (2004) rapporteren in hun studie dat 22% van de doorverwezen patiënten met een afwijkend rectaal toucher bij tweede beoordeling een normaal rectaal toucher hadden. Het rectaal toucher is niet goed reproduceerbaar (zowel wat betreft onder- als overstagering) en heeft een beperkte betrouwbaarheid in het vaststellen van lokale uitbreiding van de tumor (Huland 1994). Obek et al. (2005) vonden met name onderstagering bij 60% van de patiënten. Wanneer het rectaal toucher wordt vergeleken met het pathologische T-stadium na radicale prostatectomie voor een verondersteld gelokaliseerd prostaatcarcinoom wordt een sensitiviteit van 52% en een specificiteit van 81% voor het aantonen van een beperkt prostaatcarcinoom gevonden. De betrouwbaarheid voor het vaststellen van extracapsulaire uitbreiding neemt toe bij een PSA boven 15 ng/mL (Ravery 1997).

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

### Conclusies

Niveau 2	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. <i>B: Schröder 1998, Ritchie 1993</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het rectaal toucher voor de stagering van het T stadium een beperkt voorspellende waarde heeft. <i>B: Huland 1994, Obek 1999</i> <i>C: Ravery 1997</i>
Niveau 4	Bij een afwijkend rectaal toucher is vaak sprake van een meer gevorderd tumorstadium.
Niveau 4	Lichamenlijk onderzoek heeft geen waarde voor de diagnostiek van lymfeklier- of skeletmetastasen.

### Overige overwegingen

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

In een voorgeselecteerde patiëntengroep zal de sensitiviteit en vooral de specificiteit van het onderzoek beter zijn dan op grond van screeningsstudies te verwachten is.

Een rectaal onderzoek wordt in de regel als niet erg belastend of tijdrovend beschouwd.

### Aanbeveling

Bij mannen met verdenking op prostaatcarcinoom wordt een rectaal toucher verricht als onderdeel van een oriënterend lichamenlijk onderzoek. Hierbij wordt rekening gehouden met de lage sensitiviteit en beperkte voorspellende waarde van het rectaal toucher bij de detectie van prostaatcarcinoom, vooral in een ongeselecteerde (screenings-)populatie.

### Referenties

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

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.

Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy

results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999;161:494-8.  
 Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991;18:459-65.  
 Ravery V, Boccon-Gibod L. T3 prostate cancer: how reliable is clinical staging? *Semin Urol Oncol* 1997;15:202-6.  
 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.  
 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.

## 1.2. Laboratorium onderzoek

Na het lichamelijk onderzoek wordt de patiënt met een verdenking op prostaatkarcinoom meestal doorgestuurd naar het laboratorium voor een PSA-bepaling en eventueel andere onderzoeken. De vraag luidt of het rectaal toucher de PSA-bepaling verstoort en welke andere laboratoriumonderzoeken zinvol zijn.

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

#### Bespreking literatuur

Het rectaal toucher verhoogt het serumtotaal PSA significant, doch de absolute mediane stijging van 0,4 ng/mL is klinisch niet relevant (Chybowski 1992). De toename van het PSA wordt vooral gevormd door het serumvrije PSA (Lechevallier 1999). Deze toename is afhankelijk van de initiële hoogte. Hoge percentages serumvrij PSA hebben voor de detectie van prostaatkarcinoom echter beperkte waarde. Serumgebonden (complex) PSA is minder gevoelig voor het rectaal toucher.

Drukverhoging op de prostaat zoals ten gevolge van fietsen leidt niet tot noemenswaardige verhoging van het PSA-gehalte bij gezonde mannen (Lubolt 2003).

In een poging om de sensitiviteit en specificiteit van het serum totaal PSA bij de diagnostiek van prostaatkarcinoom te verbeteren zijn leeftijdsafhankelijke drempelwaardes beschikbaar (bv 40-49 jaar: 2,5 ng/mL; 50-59: 3,5 ng/mL; 60-69: 4,5 ng/mL en 70-79 6,5 ng/mL (Oesterling et al 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 de individuele counseling.

Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges *JAMA*. 1993;270:860-4.

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het effect van het rectaal toucher en andere drukverhogende momenten op het serum totaal PSA verwaarloosbaar is. <i>C: Chybowski 1992, Lubolt 2003</i>
<b>Niveau 3</b>	Het effect van het rectaal toucher op het serum vrije PSA lijkt vooral aantoonbaar bij hoge vrije fracties. <i>C : Lechevallier 1999</i>

#### Overige overwegingen

PSA is geen optimale "marker" voor de diagnostiek van het prostaatkarcinoom. Er wordt onderzoek gedaan naar meer specifieke markers en met name naar markers welke kunnen aantonen of de prostaatkarcinoom agressief is of niet. Een urinetest, die in Nederland ontwikkeld werd, is de PCA3 bepaling die zeer specifiek lijkt te zijn voor prostaatkarcinoomcellen welke in de urine worden gevonden na een prostaatmassage. Op dit moment zijn er nog geen grote studies bekend om deze test routinematig aan te

bevelen.

Voor de initiële bepaling voor het doen van nader onderzoek naar de aanwezigheid van prostaatacarcinoom wordt afgegaan op de totale PSA-fractie; bij een negatieve uitkomst kan overwogen worden om naast het totale PSA ook het vrije PSA te laten bepalen. Er dient dan wel rekening gehouden te worden met de instabiliteit van het vrije PSA. De bepaling van PSA-density en PSA transition zone density zijn eveneens niet geschikt om de indicatie te bepalen of een prostaatbiopt genomen dient te worden.

### **Aanbeveling**

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

### **Referenties**

Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-6.

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.

Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, et al. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology* 2003;61:1177-180.

Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003;62:34-43.

Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182-6.

### **1.2.2 Overig laboratoriumonderzoek**

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 de aanwezigheid van 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 hormonaal resistent prostaatacarcinoom heeft, dan dient ook de beenmergreserve te worden bepaald middels trombocyten, leukocyten en hemoglobine. Ook zal in deze gevallen vaak het serumcalcium worden bepaald.

### **1.3. Beeldvormend onderzoek**

#### **1.3.1. Echografie**

##### **1.3.1.1. 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?**

#### **Bespreking literatuur**

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-echogene laesie alleen wordt aangetoond afgenomen. Onur et al. (2004) beschrijven in een prospectieve studie ruim 3900 patiënten. Ondanks de hogere prevalentie van prostaatacarcinoom in prostaten waarin een hypo-echogene laesie werd gezien, bleek deze laesie niet frequenter maligne en werd per biopt een identiek percentage tumoren aangetoond in hypo- en iso-echogene gebieden (respectievelijk 9,3% en 10,4%). Heijmink et al. (2006) vonden in een systematische review met een gemiddelde prostaatacarcinoomprevalentie van 25-33% waarbij hypo-echogene foci werden gebiopteerd, een positief voorspellende waarde tussen 18 en 53%.



## Conclusies

Niveau 1	Prostaatcarcinoom heeft geen typische kenmerken bij grijswaarde echografie. <i>A2: Onur 2004; Heijmink 2006</i>
Niveau 1	De positief voorspellende waarde van biopten uit hypo-echogene laesies is laag. <i>A2: Onur 2004; Heijmink 2006</i>
Niveau 1	Grijswaarde echografie heeft geen toegevoegde waarde voor het detecteren van niet-palpabele tumoren. <i>A2: Onur 2004; Heijmink 2006</i>

## Overige overwegingen

Aangezien de meeste patiënten zich tegenwoordig presenteren zonder dat er afwijkingen gevoeld worden bij het rectaal toucher, zullen de biopten transrectaal, echogeleid dienen te worden genomen, aangezien op deze wijze de perifere zone het best kan worden geïdentificeerd. Indien er een uitgebreide tumorgroei aanwezig is, kan ook een biopt genomen worden zonder de echografie. Echografie is echter in iedere urologische praktijk aanwezig en er is dan ook geen reden om ook in dit geval geen echogeleide biopten te nemen. Voor het nemen van biopten dienen antibiotica gegeven te worden, welke 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.

## Aanbeveling

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

## Referenties

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.  
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.

### 1.3.1.2. Wat is de aanvullende diagnostische waarde van color Doppler, power Doppler en contrastversterkte transrectale ultrasonografie (TRUS) voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?

#### Bespreking literatuur

*Diagnose.* Doppler beeldvorming, met of zonder contrastversterkende middelen, kan mogelijk helpen prostaatcarcinoomfoci te identificeren aangezien Doppler de doorbloeding van het weefsel zichtbaar maakt. Prostaatcarcinoom kenmerkt zich door een toegenomen aantal nieuwe bloedvaten of een toegenomen capaciteit van reeds bestaande bloedvaten (Wilson, 2004). 'Color 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. (2000) vonden met color Doppler beeldvorming een grote overlap tussen hypo-echogeniciteit en Doppleraankleuring.

Kravchick et al. (2003) stelden dat hoogsensitiviteitsinstellingen een beter resultaat halen dan hoogsensitieve Dopplerinstellingen en dat Doppler een aanvulling kan zijn op de sextantbiopsie. Kravchick et al. (2004) onderzochten vervolgens 120 opeenvolgende patiënten met color Doppler gerichte biopt en vergeleken dit met sextantbiopsie. Alle focale laesies op grijswaardebeeldvorming en alle gebieden met verhoogd color Dopplersignaal werden gebiopteerd. Bij 71 patiënten werd een hypervasculaire focus gevonden en bij 43 patiënten werd prostaatcarcinoom gediagnosticeerd.

Sextantbiopsieën detecteerden kanker bij 23 patiënten, color Doppler bij 30 patiënten. Van de 37 hypo-echogene laesies in 32 patiënten waren 14 biopten positief. Met color Doppler werden 13 patiënten meer gedetecteerd dan met sextantbiopsie. Er werd geen kanker gedetecteerd in hypo-echogene laesies die geen abnormale flow bij color 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 nieuwe ontwikkeling bij prostaatbiopten is het gebruik van echocontrastmiddel om met name kleinere tumorvaten beter zichtbaar te maken. Frauscher et al. (2002) 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 voor contrastgeleide biopten dan voor systematische biopten (10,4% respectievelijk 5,3%).

Pelzer et al. (2005) vergeleken 10 systematische biopten met een contrastversterkt color Doppler geleide 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 (Gleasonscore <6) werden niet gedetecteerd door contrastgeleide biopten.

Halpern et al. (2005) vergeleken diverse typen contrastversterkte geleide TRUS-biopten met serie biopten 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: 15,5% respectievelijk 10,4%. Op patiëntniveau was er echter geen significant verschil. Met name in de apex werden met contrastversterkte biopten veel tumoren gemist.

*Stagering.* Voor lokale stagering met behulp van color Doppler beeldvorming en contrastversterkte beeldvorming zijn nog geen studies gepubliceerd. Power Doppler beeldvorming kan mogelijk hulp bieden bij het bepalen van het lokale stadium door de bloedvaten die door het kapsel naar de tumoren lopen zichtbaar te maken (Sauvagnet al. 2003).

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het gebruik van niet-contrastversterkte Doppler beeldvorming geeft slechts een geringe verbetering van de detectie en het positief bioptpercentage. <i>A2: Kravchick 2003</i> <i>C : Remzi 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	Het gebruik van contrastversterkte echografie leidt tot een significant hoger percentage positieve biopten vergeleken met systematische biopten en detecteert relatief meer agressieve prostaatacarcinoomfoci. <i>A2 : Frauscher 2002, Halpern 2005, Pelzer 2005</i>
<b>Niveau 4</b>	Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar de toegevoegde waarde van Doppler beeldvorming bij de lokale stagering van prostaatacarcinoom om hieruit conclusies te trekken.

## Overige overweging

Doppler en contrastversterkte echografie zijn niet algemeen beschikbaar in Nederland.

## Aanbeveling

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

## Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

### 1.3.2. Computer tomografie (CT)

#### **Bij welke patiënten dient een CT-scan te worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor de staging van de aandoening?**

##### **Bespreking literatuur**

*Diagnose.* Prando en Wallace (2000) toonden bij 25 patiënten met prostaatcarcinoom aan dat van alle met TRUS-geleide bipten bevestigde foci van prostaatcarcinoom, contrastmiddelversterkte CT slechts 58% van de tumoren in de perifere zone aantoonde. Prostaatcarcinoomfoci in de transitie zone konden niet van benigne prostaathyperplasie onderscheiden worden.

De meest recente studie over CT-gebaseerde lokale staging dateert uit 1996. Tarcan et al. (1996) voerden een pre-operatieve CT-scan zonder contrastmiddel uit bij 30 patiënten met middels TRUS-geleide bipten vastgesteld prostaatcarcinoom. Eén radioloog beoordeelde alle CT-scans. De sensitiviteit voor detectie van lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom was laag (29%). Het grootste probleem van CT bij lokale staging in deze studie was de onderstaging: 50% van de patiënten werd ondergestageerd.

*Lymfeklierstaging.* Tiguert et al. (1999) beschreven in een retrospectieve studie dat bij prostaatcarcinoom de grootte van een lymfeklier niet correleerde met de aanwezigheid van een metastase. De onderzoekspopulatie bestond uit 980 patiënten die een radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie hadden ondergaan waarvan bij 63 patiënten lymfekliermetastasen waren vastgesteld. Lymfeklierdissectie was de referentie-standaard. Bij 48 patiënten was histopathologisch materiaal beschikbaar voor onderzoek. Bij geen enkele patiënt met lymfekliermetastasen werd met behulp van CT-onderzoek een vergrote (>15 mm) lymfeklier gevonden. Histopathologisch onderzoek wees uit dat driekwart (74%) van de lymfeklieren die metastasen bevatten kleiner was dan 10 mm, een kwart (26%) was zelfs kleiner dan 5 mm. Bovendien bleek 12% van de patiënten zonder lymfekliermetastasen klieren groter dan 15 mm te hebben. In slechts 13 van de 48 patiënten was de grootste lymfeklier ook daadwerkelijk de lokalisatie van de metastase.

Door de "stage shift" ten gevolge van het gebruik van de PSA-test als screenings-instrument wordt prostaatcarcinoom steeds eerder ontdekt (Derweesh 2004). Ook lymfekliermetastasen zullen daardoor in een eerder stadium worden aangetroffen. In het algemeen bevinden zich lymfekliermetastasen van prostaatcarcinoom niet in vergrote lymfeklieren. Derhalve zijn de CT-scan en de grootte criteria die worden gehanteerd

onvoldoende sensitief om deze vroege metastasering aan te tonen. Dit is ondanks het feit dat nieuwe generaties CT-scanners steeds meer gedetailleerde informatie kunnen weergeven.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het weke delen contrast bij een CT-scan, zelfs met gebruik van contrast-middel, is te laag voor goede differentiatie tussen carcinoomweefsel en gezond weefsel in de prostaat. <i>C: Prando 2000</i>
<b>Niveau 3</b>	Voor lokale stagering van prostaatcarcinoom zijn de sensitiviteit (29-50%) en de negatief voorspellende waarde (35-77%) van een CT-scan te laag voor standaard klinisch gebruik. <i>C: Tarcan 1996</i>
<b>Niveau 3</b>	Een CT-scan heeft onvoldoende diagnostische waarde voor detectie van lymfekliermetastasen. <i>C: Tiguert 1999</i>

### Overige overwegingen

Mogelijk is er een toekomstige rol weggelegd voor CT-scan bij gecombineerde PET-CT-scans (Farsad 2005, Schmid 2005). In de algemene (screenings)populatie zal deze techniek echter te arbeids- en kostenintensief zijn.

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 prostaatcarcinoom 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. 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 nauwkeurig worden gebioteerd.

### Aanbevelingen

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

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

### Referenties

- Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
- 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.
- Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:343-6.
- Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623-8.
- 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.
- 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.

### 1.3.3. Magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

#### 1.3.3.1. Bij welke patiënten moet een magnetische resonantie imaging (MRI) worden gemaakt voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?

## Bespreking literatuur

*Diagnose.* Diagnosestelling met een MRI is mogelijk door de karakteristieke laesie met lage signaalintensiteit op T2-gewogen MRI-beelden (Cruz 2002). In een retrospectieve studie van 106 opeenvolgende patiënten die radicale prostatectomie ondergingen vonden Mullerad et al. (2005) dat het gebruik van endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla de lokalisatie van prostaatacarcinoom significant verbeterde vergeleken met rectaal toucher en biopresultaten. MRI was met name superieur aan de biopresultaten in de basis van de prostaat terwijl de resultaten voor de apex gelijk waren. Directe MRI-biopsie is (nog) geen gangbare methode om biopsie te nemen vanwege de matige sensitiviteit van het onderzoek en de omslachtige procedure met endorectale coil en vervolgens zonder endorectale coil (Beyersdorff 2005), dan wel met een open MRI en gluteale weg van biopsie (Zangos 2005).

*Lokale staging.* Een kosteneffectiviteits analyse door Jager et al. (2000) gaf aan dat MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla kosteneffectief is bij patiënten met een a-priori kans van meer dan 39% op uitgroei buiten de prostaat, dat wil zeggen de intermediaire tot hoogrisicogroep. De beste strategie voor het interpreteren van een MRI-scan was 'high specificity reading': het behouden van een hoge specificiteit, desnoods ten koste van de sensitiviteit, om geen patiënten ten onrechte een curatieve behandeling te onthouden.

Cornud et al. (2002) voerden voorafgaand aan radicale prostatectomie een MRI met endorectale spoel bij een veldsterkte van 1,5 tesla uit bij 336 patiënten met klinisch orgaanbeperkt prostaatacarcinoom. De MRI-scans werden geïnterpreteerd door twee radiologen in consensus aan de hand van tevoren opgestelde criteria. Op basis van de histopathologie werden tevens de resultaten bepaald van alleen de groep patiënten met uitgebreide lokale doorgroei buiten de prostaat. In de gehele patiëntengroep werden een sensitiviteit en specificiteit gevonden van respectievelijk 40% (45/113) en 95% (211/223). Voor alleen de detectie van uitgebreide lokale doorgroei waren de uitkomsten 62% (43/69) en 95% (253/267). MRI wist dus slechts twee patiënten die wel uitgroei maar geen uitgebreide uitgroei hadden juist te diagnosticeren. Een beperking van de studie is het ontbreken van de definitie van uitgebreide lokale doorgroei.

Nakashima et al. (2004) onderzochten de waarde van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1,5 tesla voor de bepaling van het lokale stadium bij 95 patiënten met middels TRUS-biopsie vastgesteld prostaatacarcinoom. Radicale prostatectomie was de referentiestandaard. Twee radiologen met 20 jaar ervaring bepaalden het stadium aan de hand van vooraf opgestelde criteria. Zij behaalden een gezamenlijke sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 62% en 82% en een positief en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 60% en 83%. De detectie van zaadblaasjesinvasie had een lage sensitiviteit en positief voorspellende waarde (33% respectievelijk 67%). Kapseldoorbraak was eenvoudiger vast te stellen, met zowel een sensitiviteit als positief voorspellende waarde van 57%.

Hricak et al. (2004) beschreven het gebruik van pre-operatieve endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla bij 135 opeenvolgende patiënten die middels TRUS-biopsie vastgesteld prostaatacarcinoom hadden met speciale aandacht voor tumoruitbreiding richting de neurovasculaire bundel. Op basis van de uitkomsten van de MRI werd het beleid bepaald voor wat betreft het doorsnijden of behouden van de neurovasculaire bundels. Bovendien werd het beleid bepaald zonder kennis van de MRI-uitkomsten. Uit histologisch onderzoek van de radicale prostatectomie preparaten bleek bij 44 van de 270 neurovasculaire bundels resectie noodzakelijk. De MRI-bevindingen veranderde de chirurgische planning in 106 van de 270 gevallen (39%). De oppervlakte onder de ROC-curve voor chirurgische planning steeg significant van 0,741 zonder MRI naar 0,832 met MRI-uitkomsten.

Door Fütterer et al. (2005) werd aangetoond dat het gebruik van een contrastmiddel bij endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla de diagnostische waarde voor bepaling van het lokale stadium kan verbeteren voor relatief onervaren radiologen. Voor een ervaren radioloog had contrasttoediening echter geen effect op de accuratesse. De

sensitiviteit van de onervaren radiologen nam toe van 50% met alleen anatomische plaatjes tot 74% als daarbij de contrastmiddel opnames werden geanalyseerd. De specificiteit bleef hierbij hoog (94%).

In een retrospectieve studie van 106 opeenvolgende patiënten vonden Muller et al. (2005) dat het gebruik van endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla de bepaling van de status van de zaadblaasjes significant verbeterde. De oppervlakte onder de ROC-curve nam toe van 0,64 met rectaal toucher tot 0,90 met MRI.

Fütterer et al. (2006) beschreven de eerste resultaten van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 3 tesla in een groep van 32 opeenvolgende patiënten met klinisch orgaanbeperkt prostaatcarcinoom waarbij een radicale prostatectomie werd verricht. Ervaren radiologen behaalden een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 96%. Ervaring bleek een belangrijke rol te spelen voor het verkrijgen van een hoge sensitiviteit voor het detecteren van lokaal uitgebreide tumor. Zelfs minimale kapsel-penetratie (<2 mm radiale afstand) kon met deze techniek gedetecteerd worden.

In een grote studie met 612 geïncludeerde patiënten en middels TRUS-biopsie vastgesteld prostaatcarcinoom toonden Wang et al. (2006) de significante meerwaarde aan van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1,5 tesla voor het bepalen van het lokale stadium vergeleken met het gebruik van nomogrammen die het PSA-niveau, de Gleasonscore en het rectaal toucher hanteren. Radicale prostatectomie was de referentiestandaard. MRI had een toegevoegde waarde voor de laag risico, intermediair risico en hoog risico patiënten.

Heijmink et al. (2006) vergeleken de staging met en zonder endorectale spoel bij een veldsterkte van 3 tesla en concludeerden dat alleen met endorectale spoel accuraat kon worden gestageerd. Ervaren radiologen konden kapselpenetratie van 0.5 mm alleen met endorectale spoel detecteren. Dit kan van nut zijn bij het verkrijgen van negatieve resectiemarges bij radicale prostatectomie.

Sala et al. (2006) beschreven in een groep van 354 patiënten met middels TRUS-biopsie vastgesteld prostaatcarcinoom de diagnostische waarde van MRI met een endorectale spoel voor het bepalen van zaadblaasjesinvasie. Radicale prostatectomie was de referentiestandaard. Oppervlakten onder de ROC-curve waren 0,81 en 0,93 voor twee radiologen. Het meest voorspellend voor zaadblaasjesinvasie waren tumor in de basis van de prostaat met kapsel-doorbraak en een gebied met lage signaalintensiteit in een zaadblaasje dat de normale architectuur verloren heeft. Endorectale MRI heeft derhalve een grote accuratesse in het bepalen van zaadblaasjesinvasie. Dit kan van belang zijn bij het selecteren van patiënten voor een radicale prostatectomie.

*Lymfeklierstaging.* Bij een conventionele MRI wordt, gelijk aan de CT-scan, gebruik gemaakt van vorm- en groottecriteria (Jager 1996). Een kosteneffectiviteitsstudie van Wolf et al. (1995) bij 174 patiënten toonde aan dat conventionele MRI kosteneffectief is bij patiënten die meer dan 45% a-priori kans hebben op lymfekliermetastasen bij een sensitiviteit van 25%.

De meest recente studie met conventionele MRI op 1,5 tesla werd uitgevoerd door Harisinghani et al. (2003) bij 80 patiënten uit twee klinieken. De criteria voor een positieve lymfeklier waren een diameter van de korte as van >10 mm als de klier langgerekt was of >8 mm in geval van een ronde klier. De resultaten werden op zowel patiënt- als lymfeklierniveau bepaald. Als referentiestandaard werd lymfeklierdissectie of CT-geleid biopsie gebruikt. Op patiëntniveau werd een sensitiviteit van 45,4% met een specificiteit van 78,8% behaald. Op lymfeklierniveau waren deze respectievelijk 35,4% en 90,4%. Naarmate de lymfeklieren kleiner waren daalde de sensitiviteit. Bij lymfeklieren tussen 5 en 10 mm was deze 28,5%, terwijl bij klieren kleiner dan 5 mm de sensitiviteit 0% was.

Een nieuwe methode voor lymfeklierdiagnostiek is het gebruik van een lymfeklierspecifiek contrastmiddel, de ultrasmall superparamagnetic iron-oxide containing particles (USPIO's), waaronder ferumoxtran-10. In dezelfde studie van Harisinghani et al. werd een directe vergelijking gemaakt tussen conventionele MRI en een MRI met ferumoxtran-10 bij een veldsterkte van 1,5 tesla. Zowel op patiënt- als op lymfeklierniveau verbeterde de sensitiviteit significant: van 45,4% naar 100% op patiëntniveau en van 35,4% naar 90,5% op lymfeklierniveau. Bij lymfeklieren met een

diameter tussen 5-10 mm verbeterde de sensitiviteit significant van 28,5% met de conventionele techniek naar 96,4% met ferumoxtran-10. Bij lymfeklieren kleiner dan 5 mm verbeterde de sensitiviteit van 0% naar 41,4%, hoewel dit geen significante verbetering was. Met deze methode kunnen lymfeklieren tot een grootte van 5 mm met grote nauwkeurigheid gediagnosticeerd worden. Gebruik van deze techniek bij een veldsterkte van 3 tesla kan de beeldvorming nog verder verbeteren (Heesakkers, 2006). Een huidige beperking voor het gebruik van ferumoxtran-10 is dat het op dit moment nog niet geregistreerd is. Thans is het middel beperkt beschikbaar in enkele centra.

**Tabel:** Overzicht van de meest recente studies over het gebruik van magnetische resonantie imaging voor lokale staging van prostaatacarcinoom.

<b>Eerste auteur</b>	<b>Jaar</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Sensitiviteit (%)</b>	<b>Specificiteit (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>
<i>Veldsterkte 1,5 tesla</i>						
Cornud	2002	336	40	95	79	76
Nakashima	2004	95	62	82	60	83
Fütterer	2005	99	50-60	93-97	78-91	79-83
<i>Veldsterkte 3 tesla</i>						
Fütterer	2006	32	88	96	88	96
Heijmink	2006	46	73-80	97-100	92-100	88-91

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	De lokalisatie van prostaatacarcinoom verbetert significant door gebruik van MRI met endorectale spoel bij een veldsterkte van 1,5 tesla vergeleken met rectaal toucher of bipten. <i>C: Mullerad 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	De nauwkeurigheid van de chirurgische planning voor het al dan niet reseceren van de neurovasculaire bundel verbetert significant door het pre-operatief gebruik van endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla. <i>C: Hricak 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Vanaf een a-priori kans op lokale doorgroei van 39% is stagering met behulp van MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla kosteneffectief. <i>C: Jager 2000</i>
<b>Niveau 3</b>	Voor lokale stagering bij een veldsterkte van 1,5 tesla wordt een goede specificiteit bereikt, met beperkte sensitiviteit. Voor onervaren radiologen kan de sensitiviteit verhoogd worden door het gebruik van contrast-middelopnames. Bij een veldsterkte van 3 tesla verbetert de sensitiviteit bij een gelijkblijvende specificiteit. <i>C: Fütterer 2006, Heijmink 2006</i>
<b>Niveau 2</b>	De MRI-interpretatie van lymfeklieren op basis van grootte-criteria heeft onvoldoende diagnostische waarde voor detectie van lymfekliermetastasen van prostaatacarcinoom. De sensitiviteit van conventionele MRI voor detectie van positieve lymfeklieren is te laag (27-60%) voor standaard klinisch gebruik in de laag- en intermediaire risicogroepen. <i>A2: Harisinghani 2003</i>
<b>Niveau 2</b>	Gebruik van het lymfeklierspecifieke contrastmiddel ferumoxtran-10 voor detectie van lymfeklieren groter dan 8-10 mm verbetert de sensitiviteit significant (van 30 naar 90%) ten opzichte van conventionele MRI. <i>A2: Harisinghani 2003</i>

### Overige overwegingen

Een functionele MRI-techniek, MR spectroscopie (Kurhanewicz 2002, Coakley 2003) geeft additionele informatie over het metabolisme in de prostaat en heeft toegevoegde waarde bij de diagnosestelling (Van Dorsten 2004, Jung 2004) en lokale stagering (Yu 1999) van prostaatacarcinoom. Deze techniek kan worden toegevoegd aan het reguliere MRI-onderzoek. Echter, gezien het feit dat hiervoor speciale softwarepakketten nodig zijn en de techniek in slechts enkele centra in Nederland op een kwalitatief voldoende hoogstaand niveau kan worden uitgevoerd, is er op dit moment onvoldoende reden om aan te bevelen deze techniek op grote schaal toe te passen.

MRI kan worden toegepast bij de planning van radiotherapie. Door het gebruik van goudmarkers kunnen de CT-scan en MRI gefuseerd worden en kan hierop de radiotherapie worden gepland (Dehnad 2003). Hierdoor kunnen functionele MRI-technieken het bestralingsprotocol beïnvloeden (Van Lin 2006). Derhalve kan MRI een belangrijke factor zijn voor het toepassen van intensiteits-modulated radiation therapy (IMRT).

### Aanbevelingen

Bij patiënten met een negatief prostaatbiopt en een blijvende klinische verdenking op prostaatacarcinoom kan, indien beschikbaar, voorafgaand aan een volgend biopt, gebruik gemaakt worden van een endorectale MRI bij een veldsterkte van 1,5 tesla.

Bij patiënten met een intermediair tot hoog risico op uitgroei van prostaatacarcinoom buiten de prostaat kan, indien beschikbaar, voorafgaand aan de therapie een endorectale MRI bij een veldsterkte van ten minste 1,5 tesla plaatsvinden. Vanwege de hogere sensitiviteit (bij gelijkblijvende specificiteit) valt het bij het beschikbaar zijn van een 3



tesla MRI, te overwegen deze techniek ook bij laag risico patiënten toe te passen.

Lymfeklierstagering door middel van conventionele MRI wordt alleen bij patiënten met een a-priori risico hoger dan 40% uitgevoerd.

De lokalisatie van het carcinoom binnen de prostaat ten behoeve van de therapie wordt bij voorkeur bepaald op basis van MRI-onderzoek.

### Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 2007; In press 2007.
- 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.
- Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1503-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

### **1.3.4. Bij welke patiënten is het zinvol om een skeletscan te verrichten voor het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom en voor het stageren van de aandoening?**

## Bespreking literatuur

Het skelet is de belangrijkste lokalisatie van afstandsmetastasen bij patiënten met prostaatacarcinoom. Botmetastasen bij prostaatacarcinoom hebben meestal een osteoblastisch karakter. Skeletscintigrafie uitgevoerd met <sup>99m</sup>Tc-geïndiceerd 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 hormoon refractair prostaatacarcinoom.

In een systematische review beschrijven Abuzallouf et al. (2004) 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 werd bij respectievelijk 2,3%, 5,3% en 16,2% van de patiënten met PSA van <10, 10,1 tot 19,9 en 20 tot 49,9 ng/mL 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. Verdeeld naar Gleasonscore werd bij respectievelijk 5,6% en 29,9% van de patiënten met Gleasonscore ≤7 en 8-10 botmetastasen aangetoond.

## Conclusie

Niveau 2	Patiënten met een initieel PSA van 20 ng/mL of hoger, lokaal gevorderde tumoren of Gleasonscore 8 en hoger hebben een sterk verhoogde kans op botmetastasen. <i>A2: Abuzallouf 2004</i>
----------	--

## Overige overweging

Naast de skeletscintigrafie worden nieuwe beeldvormende technieken als whole-body MRI en positron emissie tomografie (PET-scan) bij de beoordeling van botmetastasen beschreven. Er ontbreken echter studies met voldoende aantallen patiënten in de literatuur om de plaats van deze technieken te bepalen.

## Aanbeveling

Routinematige skeletscintigrafie bij de primaire diagnostiek van het prostaatacarcinoom wordt ontraden. Alleen bij patiënten met een PSA van 20 ng/mL of hoger, een lokaal gevorderde tumor, Gleasonscore 8 en hoger of botpijnklachten, wordt een skeletscintigrafie aanbevolen voor het vaststellen of uitsluiten van botmetastasen.

## Referentie

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

### 1.4. Pathologisch onderzoek

In deze paragraaf worden de patholoog-anatomische aspecten van prostaatacarcinoom besproken en zal achtereenvolgens ingegaan worden op het verrichten van prostaatbiopten, inclusief herbiopteren en prostaat intra-epitheliale neoplasie (PIN), beoordeling van de biopten en pathologische prognostische factoren, pathologische aspecten bij transurethrale prostaatresectie (TURP) en radicale prostatectomie.

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

'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 (Ruijter 1998). Bij sextant biopten uit de perifere zone is gebleken, dat in 20-35% van de gevallen een aanwezig prostaatacarcinoom wordt gemist (Presti 2000). De trefkans wordt

verhoogd door het nemen van lateraal gerichte biopten (Chang 1998). Miyaka (2004) vond, dat bij herbiopteren 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 bevonden. Abdel-Khalek (2004) 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 (2002) toonde aan dat de lengte van de biopten correleerde met prostaatacarcinoom detectie percentage. Dit demonstreert, dat de biopptechniek van de uroloog van grote invloed is op de prostaatacarcinoomdetectie.

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Bij sextant biopten uit de perifere zone wordt in 20-35% van de gevallen een aanwezig prostaatacarcinoom gemist bij PSA 4-10 ng/mL. Een extra biopt uit de anterolaterale perifere zone beiderzijds verhoogt de kans op detectie van het prostaatacarcinoom. <i>A2: Abdel-Khalek 2004</i>
-----------------	--

### 1.4.2. In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?

Indien de eerste set serie biopten geen afwijkingen toont, wordt bij verdenking op maligniteit in een tweede set biopten in 20-35% van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom gediagnosticeerd (Djavan 2000, Ukimura 1997, Fleshner 1997). De detectiefrequentie is afhankelijk van PSA, verdacht rectaal toucher en echografie, prostaatvolume en verdenking op maligniteit in de eerste serie biopten. Stewart et al. (2001) vonden in 85,7% een klinisch significant prostaatacarcinoom bij deze in tweede instantie ontdekte tumoren. Djavan et al. (2001) vonden in een prospectieve studie van 1051 patiënten met een PSA 4-10 ng/mL en voorafgaande negatieve biopten, dat bij het nemen van extra series 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 pT-stadium  $\leq 2$  werd gevonden in respectievelijk 58%, 61%, 86% en 100%. Bij de eerste twee series herhaalbiopten werden geen verschillen in pT-stadium en Gleasonscore gevonden, maar bij de derde en vierde serie waren pT-stadium en Gleasonscore significant lager ( $p=0,001$ ). Daarom worden bij een PSA 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.

*Prostaat Intra-epitheliale Neoplasie (PIN)*. Hooggradig PIN (HGPN) wordt algemeen beschouwd als het voorstadium van prostaatacarcinoom. Evenals de prevalentie van het carcinoom neemt de prevalentie van HGPN toe met de leeftijd van de patiënt (Sakr 1995). De uitgebreidheid van HGPN is groter in prostaten met dan zonder prostaatacarcinoom (Bostwick 2000).

De gemiddelde incidentie van HGPN in prostaatnaaldbiopten is 7,7% (Epstein 2006). Het gemiddelde risico op prostaatacarcinoom in vervolgbiopten na een initiële diagnose HGPN 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 biopten werden genomen na een benigne diagnose, vonden een significant verhoogd risico op prostaatacarcinoom na een diagnose HGPN 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 (Epstein 2006). Indien de eerste set sextant biopten uitsluitend HGPN bevat wordt in 80-90 % van de gevallen het carcinoom gedetecteerd in de eerste serie herhaalbiopten (Bishara 2004, Kronz 2001). Een aantal studies toont aan dat multifocaal HGPN (gedefinieerd als  $\geq 2$  biopten met HGPN) wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatacarcinoom in herhaalbiopten gaf, maar monofocaal niet (Kronz 2001, Roscigno 2004, Bishara 2004, Abdel-Khalek 2004). Nader onderzoek in grotere studies is nodig om dit te bevestigen.

*Diagnose verdacht voor maligniteit.* Atypische foci verdacht voor maligniteit worden in 3-5% van de prostaatnaaldbiopten aangetroffen (Cheville 1997). Indien in de eerste serie biopten een diagnose verdacht voor maligniteit (ook wel atypical small acinar proliferation genoemd), wordt gesteld, is de kans op een carcinoom in de herhaalbiopten 50% (Epstein 2006, Vis 2001, Cheville 1997). Herbiopten binnen 3-6 maanden wordt aanbevolen. De grootste kans om prostaatacarcinoom in de herhaalbiopten te vinden, is in het segment van eerdere verdenking, gevolgd door aangrenzende segmenten (Allen 1998). 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.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Bij klinische verdenking op maligniteit en een eerste negatieve set serie biopten, wordt in 20-35% van de vervolgbiopten alsnog prostaatacarcinoom gedetecteerd bij PSA 4-10 ng/mL. <i>A2: Djavan 2000; Ukimura 1997; Fleshner 1997; Miyaka 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	De kans op detectie van prostaatacarcinoom in herhaalbiopten na de diagnose high grade PIN (HGPI) in een eerste kanker-negatieve bioptreeks blijkt minder verhoogd dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Er zijn aanwijzingen dat multifocaal HGPI wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatacarcinoom in herhaalbiopten geeft. <i>A2: Kronz 2001</i> <i>B: Rosigno 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	Bij 'verdacht maligne' afwijkingen bestaat 50% kans dat in de herhaalbiopten alsnog prostaatacarcinoom wordt gevonden. <i>A2: Cheville 1997; Vis 2001</i>

### Overige overwegingen

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 herbiopten 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).

### Aanbevelingen

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

Bij klinische verdenking op maligniteit wordt tenminste één keer de serie biopten herhaald. Verdere herhaling is afhankelijk van de mate van de verdenking.

In prostaatnaaldbiopten zonder prostaatacarcinoom wordt het vermelden van de aanwezigheid van high grade PIN aanbevolen. Herbiopten na een diagnose van multifocaal HGPI wordt aanbevolen. Bij de PA diagnose 'verdacht maligne' wordt tenminste eenmaal een serie biopten herhaald met extra biopten uit het verdachte gebied.

Lokalisatie van de prostaatnaaldbiopten is wenselijk, niet alleen links – rechts, maar ook naar segment (apex, midden, basis).

### 1.4.2. Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatcarcinoom?

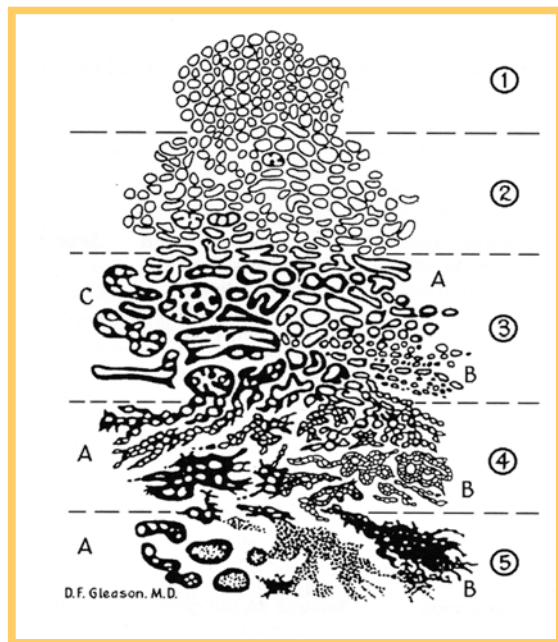
In 1999 werd een categorale rangschikking van prognostische factoren voor het prostaatcarcinoom vastgesteld (Bostwick 2000), gebaseerd op de mate van gepubliceerd bewijs (Tabel 1).

Tabel 1.

Categoriale rangschikking van prognostische factoren volgens de CAP Conference van 1999.
<p>Categorie 1: <i>Factoren waarvan bewezen is, dat ze van prognostisch belang zijn, en nuttig voor de klinische patiëntenzorg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Serum PSA</li><li>Gleason histologische graad</li><li>TNM stadium</li><li>Status van chirurgische snijvlakken</li></ul>
<p>Categorie 2: <i>Factoren die uitgebreid biologisch en klinisch zijn onderzocht, maar waarvan het belang nog gevalideerd moet worden in statistisch verantwoorde studies:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Tumorvolume in naald bipten (aanbevolen)</li><li>Tumorvolume in radicale prostatectomie monsters (aanbevolen)</li><li>Histologisch type</li><li>DNA-ploidie</li></ul>
<p>Categorie 3: <i>Alle andere factoren, die niet voldoende bestudeerd zijn om hun prognostische waarde aan te tonen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Perineurale invasie</li><li>Dichtheid van haarvaatjes</li><li>Rondheid van de kern, chromatine structuur, andere karyometrische factoren</li><li>Proliferatie markers</li><li>Neuroendocriene differentiatie</li><li>PSA-derivaten</li><li>Alle andere factoren (oncogenen, tumor suppressor genen, apoptose genen, etc.)</li></ul>

#### 1.4.2.1. De Gleasonscore

Het Gleason graderingssysteem is gebaseerd op histologische architecturele patronen, mate van tubulaire differentiatie en patroon van stroma invasie (Gleason 1990). Er worden vijf groeipatronen onderscheiden (genummerd 1-5). Zie figuur 1.



Figuur 1. Gleasongraden: standaard schema

De Gleasonscore is de som van de 2 dominante groeipatronen (2-10), waarbij het meest dominante patroon eerst wordt gemeld. Indien slechts één dominant groeipatroon aanwezig is (secundaire component <5 %) bedraagt de score 2x dit enkele patroon. De Gleasonscore moet vermeld worden met de twee Gleason graden, bv. Gleasonscore 3+4=7 of Gleasonscore 7 (3+4).

Bij aspiratie cytologie is het uiteraard niet mogelijk om een Gleasonscore 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 Gleasonscore.* Onderzoeken naar interobserver en intra-observer variabiliteit tonen een matige interobserver 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. Bij drie patronen van prostaatcarcinoom wordt de Gleasonscore bepaald door het meest dominante patroon en het patroon met de hoogste Gleason graad (Gleason 1990, Srigley 2000, Epstein 2005). Mosse (2004) toonde aan dat tumoren met een tertiaire Gleason graad 4 of 5 zich klinisch meer gedroegen als Gleasonscore 3+4 of 3+5 dan de som van de twee meest dominante patronen.

Terughoudendheid wordt geadviseerd bij het afgeven in prostaatnaaldbiopten van Gleason graden 1 en 2, omdat deze Gleason graden meestal ventraal in de prostaat in de transitie zone voorkomen, terwijl de biopten grotendeels uit de dorsale perifere zone afkomstig zijn, waar Gleason graden van 3 of hoger overwegend aanwezig zijn (Humphrey 2004). Gleason graad 1 kan bovendien alleen maar gediagnosticeerd worden in een grote hoeveelheid prostaatweefsel (TURP of radicale prostatectomie preparaat), omdat alleen hierin de voor de definitie belangrijke afgrenzing bepaald kan worden. Een Gleason graad 1 kan dus niet gesteld worden op een biopt. Het onderscheid Gleason graad 2 en 3 is niet goed mogelijk indien er alleen sprake is van infiltratieve groei tussen pre-existente buizen. Voor de vaststelling van Gleason graad 2 moet een solide veld van dicht opeen gelegen klierbuizen aanwezig zijn in het biopt en dit is een relatieve zeldzaamheid (Epstein 2000).

*Voorspellende waarde van de Gleasonscore in het biopt in vergelijking met de radicale*

*prostatectomie*. Vergelijkingen tussen de Gleasonscore van het biopt en de Gleasonscore van het radicale prostatectomie preparaat geeft een exacte correlatie in ongeveer 43% en overeenstemming met minder dan één score punt verschil in 77% van de gevallen (Humphrey 2003, Djavan 1998). Onderschatting van de Gleasonscore in de radicale prostatectomie vindt plaats in 42% en overschatting in 15% van de gevallen. De voorspellende waarde van de Gleasonscore in het biopt voor de Gleasonscore in de radicale prostatectomie is direct gerelateerd aan de hoogte van de Gleasonscore in de biopten (77% onderschatting voor Gleasonscore  $\leq 4$  versus 11% onderschatting voor Gleasonscore  $\geq 8$ ), aan het aantal afgenomen biopten en aan de hoeveelheid tumor in de biopten (volume  $< 25\%$  geeft 75% onderschatting versus volume tumor  $> 25\%$  geeft 11% onderschatting) (Ruijter 1996).

*Prognostische waarde van de Gleasonscore*. De Gleasonscore is een sterke prognostische factor die correleert met tal van pathologische en klinische variabelen, zoals tumorvolume en uitgebreidheid van het prostaatacarcinoom in het chirurgische preparaat, extracapsulaire extensie (EPE), ingroei vesicula seminalis, positieve resectievlakken, kans op lymfekliermetastasen en biochemisch (PSA) recidief na behandeling (Grober 2004, Horiguchi 2003, Kattan 2003). De Gleasonscore bepaalt dus mede de keuze van de therapie. De belangrijkste prognostische grenswaarde is een Gleasonscore 7. Een Gleasonscore  $\geq 7$  is de belangrijkste predictor voor uitbreiding buiten de prostaat (30-40% kans) (Horiguchi 2003).

De Gleasonscore 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 progressievrije overleving na radicale prostatectomie of radiotherapie (Kattan 2003, Partin 1997). Daarnaast wordt de Gleasonscore standaard gebruikt in klinische studies.

## Conclusie

<b>Niveau 1</b>	De Gleasonscore van de biopten heeft een belangrijke onafhankelijke voorspellende waarde voor het pathologische stadium en de progressie-vrije overleving. <i>A2: Partin 1997; Kattan 2003</i>
-----------------	---

## Aanbeveling

De Gleasonscore (inclusief de samenstellende componenten) wordt gebruikt bij de gradering van het prostaatacarcinoom en bij de beoordeling van prostaatnaaldbiopten.

### 1.4.2.2. Overige histopathologische prognostische factoren

Recente onderzoeken hebben bevestigd dat de hoeveelheid tumor in de biopten gerelateerd is aan pathologisch stadium, tumorvolume in het chirurgische preparaat, uitbreiding buiten de prostaat, kans op positieve resectieranden en progressievrije 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 de radicale prostatectomie, extracapsulaire groei en pT-stadium (Grossklaus 2002, Freedland 2003, Poulos 2004). Een vermelding van volume percentage links of rechts kan dus van invloed zijn op het chirurgisch handelen (wel of niet zenuwsparend). Overigens vindt Connolly (2004) in 85% van de patiënten met eenzijdig positieve biopten toch dubbelzijdig carcinoom in het chirurgische preparaat, waarbij in 25% een positieve resectierand werd gevonden. Salomon (1999) vindt voor een positief biopt een positief voorspellende waarde van 83,3% op prostaatacarcinoom in de corresponderende helft van het radicale prostatectomie preparaat en een negatief voorspellende waarde van 36,4%.

Belangrijke grenswaarde ligt bij 1 mm lengte. Bij carcinoomlokalisatie die  $\leq 1$  mm prostaatcarcinoom in slechts één biopt is en geen Gleason graad 4 of 5 component heeft en een serum PSA  $< 10$  ng/mL is de kans groot op klinisch insignificante tumor in het chirurgische preparaat (volume  $< 0.5$  cc, Gleason graad  $< 4$ , stadium  $\leq pT2$ ) (Noguchi 2001, Kattan 2003).

Uiteraard dient uitbreiding in vetweefsel en in vesicula seminalis apart vermeld te worden gezien de gevolgen voor de stadiumbepaling.

Over de prognostische betekenis van perineurale invasie (PNI) worden verschillende tegenstrijdige resultaten gevonden. De la Taille (1999) vindt in 319 patiënten een voorspellende waarde van PNI voor pT3 tumor. Freedland (2002) kan geen onafhankelijke voorspellende waarde van PNI aantonen voor het optreden van biochemisch recidief bij 190 patiënten en Egan (1997) vindt bij 349 patiënten geen onafhankelijke relatie met uitbreiding van het prostaatcarcinoom buiten de prostaat.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	De uitgebreidheid van het prostaatcarcinoom in de naaldbiopten heeft een belangrijke voorspellende waarde voor het pathologische stadium en de progressie-vrije overleving. <i>A2: Freedland 2002; Kattan 2003</i>
<b>Niveau 4</b>	De (onafhankelijk) voorspellende waarde van perineurale invasie van prostaatcarcinoom in naaldbiopten voor pT-stadium en recidief is onduidelijk.

### Aanbeveling

In het pathologieverslag worden het aantal biopten met tumor en de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) links en rechts aangegeven.

#### 1.4.2.3. Beoordeling van biopten, TURP materiaal en prostatectomiepreparaat

##### Beoordeling biopten

Onderzoeken hebben aangetoond dat er meerdere aansnijdingsniveaus (tenminste drie) noodzakelijk zijn om geen kleine foci van prostaatcarcinoom te missen (Reyes 1998). Bij goed plat en parallel ingebedde biopten kan er misschien met tenminste twee aansnijdingsniveau volstaan worden (Van der Kwast 2003). Van elk niveau dat gesneden wordt van de biopten dienen voldoende blanco lintjes of coupes te worden bewaard om bij twijfel over maligniteit aanvullende immunohistochemie te kunnen verrichten. Deze werkwijze reduceert het aantal twijfelgevallen (Novis 1999, Green 1999).

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Aansnijding op tenminste drie niveaus verkleint de kans om kleine foci van adenocarcinoom te missen. <i>A2: Reyes 1998</i>
<b>Niveau 1</b>	Het bewaren van blanco coupes voor aanvullende immunohistochemie reduceert het aantal twijfelgevallen. <i>A2: Novis 1999; Green 1999</i>

### Aanbeveling

Aansnijding geschiedt op tenminste drie niveaus. Van elk niveau worden blanco lintjes en/of coupes voor immunohistochemie bewaard.

##### Beoordeling TURP-resectie

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  $\geq 5\%$  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 leidt tot een verandering van het stadium in pT1a. Bij een pT1a leidt verder insluiten van het resterende materiaal niet tot een hoger stadium gebaseerd op het percentage tumor, maar incidenteel (3%) leidt dit wel tot een hogere Gleasonscore (McDowell 1994).

### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Initieel insluiten van het TURP materiaal in 8 cassettes leidt tot detectie van 90% pT1a tumoren en vrijwel 100% pT1b tumoren. Secundair insluiten van het resterende materiaal bij pT1a tumoren kan resulteren in een hogere Gleasonscore. <i>A2: Murphy 1986, Rohr 1987, McDowell 1994</i>
-----------------	---

### Aanbeveling

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.

### Beoordeling Radicale Prostatectomiepreparaat

#### *Bewerking van het radicale prostatectomie (RP) preparaat*

Er is een algemene aanbeveling door urologisch gespecialiseerde pathologen om de gehele prostaat in te bedden. 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 niet-palpabele, relatief kleine (cT1c) 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). Er zijn slechts weinig onderzoeken gedaan naar het gebruik van verschillende manieren van prostatectomie bewerking, zeker met de focus gericht op het diagnosticeren van deze cT1c tumoren. Desai (2002) toonde aan, dat in vergelijking met gedeeltelijke sampling complete insluiting leidt tot een verhoogde detectie van uitbreiding buiten de prostaat. Smith Sehdev (2001) onderzocht 10 verschillende sampling methoden bij 78 cT1c 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 Gleasonscore  $\geq 7$ , 100% positieve resectieranden en 96% uitbreiding buiten de prostaat. In 32% van de gevallen was additionele insluiting noodzakelijk. Uiteraard dient men bij het niet terug kunnen vinden van het prostaatcarcinoom alsnog de gehele prostaat in te sluiten.

### Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Het totaal inbedden en onderzoeken van het prostatectomie preparaat is superieur voor de bepaling van het pathologische stadium van het prostaatcarcinoom. Sommige partiële sampling technieken leiden ook tot een hoge detectiegraad (>90%). <i>A2: Desai 2002; Smith Sehdev 2001</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

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 prostaatkapsel wordt niet altijd goed aangesneden, waardoor er mogelijk zelfs een afname is in de detectiesensitiviteit van kapselgroei en positieve resectiemarges.

### Aanbeveling

Als het praktisch mogelijk is, wordt de prostaat in zijn geheel histologisch onderzocht.

#### *Microscopische rapportage*

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

#### *Gleasonscore*

Talrijke multivariaat studies hebben aangetoond dat de differentiatiegraad volgens Gleason een sterke voorspellende waarde heeft voor het klinische beloop, inclusief respons op verschillende therapieën (zie 1.4.2. en Tabel I). De Gleasonscore kan worden gebruikt in nomogrammen om het risico op recidief te voorspellen na radicale prostatectomie RP (Stamey 1999, Kattan 1999).

In radicale prostatectomiepreparaten worden vaak meerdere tumoren aangetroffen. Van elke individuele tumor moet de Gleasonscore worden aangegeven, en niet een middeling van de Gleason graden van alle tumoren, omdat de dominante of index tumor niet altijd de prognostisch bepalende tumor is, maar een kleine perifeer gelegen tumor met hoge Gleasonscore soms bepalend is (Ruijter 1996).

Wanneer de patiënt voorafgaand aan de radicale prostatectomie hormonale therapie heeft gehad, wordt afgeraden om een Gleasonscore te geven, maar in plaats daarvan de mate van regressie aan te geven (Montironi 1996).

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Bij een radicale prostatectomie is de Gleasonscore een belangrijke prognostische factor. Een tertiaire Gleason graad 4 of 5 is prognostisch ongunstig. <i>A2: Stamey 1999; Kattan 1999</i>
<b>Niveau 2</b>	Het vermelden van de Gleasonscore per individuele tumor in een prostaat geeft een betere prognostisch voorspellende waarde dan een middeling van alle tumoren per prostaat. <i>A2: Ruijter 1996</i>

### Aanbeveling

In het radicale prostatectomiepreparaat wordt de gradering van het prostaatcarcinoom gedaan met behulp van de Gleasonscore. Aanbevolen wordt om een Gleasonscore per individuele tumor af te geven en de aanwezigheid van een hogere graad (4 of 5) als tertiaire component apart te vermelden.

#### *Tumorvolume*

Hoewel tumorvolume een belangrijke prognostische factor is (Stamey 1999), blijft het een bewerkelijke methode om dit uit te rekenen, en waarschijnlijk is er geen additionele waarde boven Gleasonscore, pT-stadium en status resectieranden (Epstein 2004). Volstaan kan worden met het vermelden van de afmetingen van de tumor.

In verschillende studies werd aangetoond dat de maximale tumordiameter niet alleen een goede (significante) correlatie gaf met tumorvolume, maar ook met Gleasonscore, percentage positieve resectieranden, stadium en biochemisch recidief (Renshaw 1998, Eichelberger 2005), zodat deze maat kan worden gehanteerd in plaats van tumorvolume.

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Er is onvoldoende bewijs voor een additionele prognostische waarde van het tumorvolume boven de Gleasonscore, pT-stadium en status van resectieranden.
<b>Niveau 1</b>	De maximale tumordiameter vertoont ook een significante correlatie met biochemisch recidief. <i>A2: Renshaw 1998, Eichelberger 2005</i>

### Aanbeveling

Berekening van het tumorvolume wordt niet aanbevolen Om een indicatie van de tumorgrootte te krijgen wordt aanbevolen om de maximale afmetingen van de tumor(en) te vermelden in het pathologieverslag.

#### *Stagering*

Stagering is van bewezen prognostisch belang (Tabel 1)???. Stagering dient uiteraard plaats te vinden volgens het meest recente TNM protocol (2002 of latere versies). Zie addendum TNM stagering.

pT3a houdt in uitbreiding buiten de prostaat (extraprostatic extension (EPE). Dit kan zijn kapselpenetratie (met name dorsaal waar een kapsel aanwezig is), maar omdat de kapsel niet overal duidelijk aanwezig is (ventraal, apicaal, basaal), wordt het 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 spiercellen niet automatisch EPE in en wordt dus gestageerd als pT2. De mate van EPE is van prognostische waarde (Mazzucchelli 2002). Focale EPE wordt gedefinieerd als  $\leq 2$  high-power microscopic fields (HPF; 40x), tegenover uitgebreid EPE  $> 2$  HPF.

pT4 betekent ingroei in de blaashals. Dit is gebaseerd op macroscopische ingroei, zoals vastgesteld door de uroloog. De betekenis van microscopische ingroei is controversieel. Er bestaat hier geen kapsel. Het "College of American Pathologists" (Srigley 2000) stelt, dat alleen microscopische invasie van de m. detrusor niet als pT4 gestageerd moet worden.

### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Bij de TNM stagering van het prostaatcarcinoom zijn er aanwijzingen dat de mate van uitbreiding buiten de prostaat van prognostisch belang is. <i>A2: Mazzucchelli 2002</i>
-----------------	--

### Aanbeveling

Het prostaatcarcinoom wordt gestageerd volgens de meest recente TNM versie (2002 of later). Daarbij wordt aanbevolen om de mate van uitbreiding buiten de prostaat te vermelden.

#### *Positieve resectieranden (R+)*

Patiënten met positieve resectieranden hebben een significant verhoogd risico op progressie (Sakr 1996, Connelly 2004).

Om te bepalen of de resectievlakken van de prostatectomie 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. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen R+ zonder aanwezigheid van kapsel op die plaats, ten gevolge van incisie van het kapsel door de chirurg, en R+ met kapsel, waarbij tumoruitbreiding buiten de prostaat ('extra prostatic extension', EPE) tot in het snijvlak reikt. R+ zonder

kapsel (en zonder EPE op andere plaatsen) betekent niet zonder meer dat er sprake is van EPE, maar kan worden gestageerd als pT2(a/b/c)X of pT2+, omdat er geen uitspraak kan worden gedaan over eventuele EPE aan de kant van het positieve resectievlak (Montironi 2003).

Lokalisatie en een indicatie over uitgebreidheid van de positieve resectieranden moeten worden aangegeven vanuit prognostisch belang en met het oog op eventuele aanvullende radiotherapie.

Positieve resectievlakken worden bij de staging vermeld als R1 bij microscopische resttumor, en R2 als macroscopische resttumor.

Het is ook wenselijk dat de patholoog aangeeft of de prostatectomie compleet is geweest of dat resectievlakken door benigne prostaatweefsel heen lopen en er dus prostaatweefsel is achtergebleven. Dit kan leiden tot onvoldoende daling van het serum PSA na de radicale prostatectomie.

## Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Patiënten met positieve resectieranden na radicale prostatectomie hebben een significant verhoogd risico op progressie. <i>A2: Sakr 1996; Connelly 2004</i>
-----------------	--

## Aanbevelingen

Bij de radicale prostatectomie voor prostaatacarcinoom worden aanwezigheid, lokalisatie en uitgebreidheid van positieve resectieranden vermeld.

Een positieve resectierand waar het kapsel ontbreekt wordt niet als pT3a maar als pT2X of pT2+ gestageerd (hetgeen betekent dat er geen zekerheid bestaat over uitbreiding buiten de prostaat).

## Referenties

- Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int* 2004;94:528-33.
- Allen EA, Kahane H, Epstein JL. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;52:803-7.
- Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74-80.
- Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-33.
- 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.
- 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.
- Chevillat 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

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.

Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:1228-42.

Epstein JI, 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.

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.

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.

Gleason DF. Histologic grading in prostatic carcinoma. In: Bostwick DG, ed. Pathology of the prostate. New York: Churchill Livingstone, 1990:83-93.

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.

Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, et al. Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinico-pathological factors in Gleason 7 tumors. *Can J Urol* 2004;11:2157-62.

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.

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

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.

Humphrey PA. Grading of prostatic carcinoma. In: Prostate Pathology. ASCP Press: Chicago, 2003:338-74.

Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17:292-306.

Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies. *Urology* 1998;51:749-58.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998;109:416-22

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

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.

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.

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.

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.

Sakr WA, et al. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract* 1995;191:838-41.

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.

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.

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.

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

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.

Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsy. *J Clin Pathol* 2003;56:336-40.

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.

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.

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.

### **1.5 Verpleegkundige, ondersteunende zorg en voorlichting bij het bespreken van de uitkomsten van de diagnostiek (zie ook hoofdstuk 7)**

De diagnose kanker verandert het leven en het toekomstperspectief. De gevolgen van de ziekte en behandeling zijn van invloed op lichamelijk, psychisch, seksueel en sociaal functioneren. Daarnaast heeft de onzekerheid over prognose en het verloop van ziekte ook invloed op bovengenoemde aspecten. Na de diagnose prostaatcarcinoom is het van belang dat de patiënt door de uroloog in een vroeg stadium wordt verwezen naar de oncologieverpleegkundige, om verder te praten over de gestelde diagnose, het behandelplan en de mogelijke consequenties.

#### **Bespreking literatuur**

Een kwalitatief (Amerikaans) onderzoek in de vorm van een focusinterview onder 5 urologen, 5 verpleegkundigen en 5 patiënten en hun partners beschreef het verschil in rangorde in het inschatten en ervaren van diverse problemen na het stellen van de diagnose prostaatcarcinoom. Hoewel het hier om een zeer klein kwalitatief onderzoek

gaat is uit het onderzoek duidelijk geworden dat er een grote diversiteit in rangorde bestaat tussen de deelnemers. In de zorg voor mannen met prostaatcarcinoom is het belang dat patiënten en hun partners worden aangemoedigd om hun ervaren problemen met zorgverleners te bespreken (Jacobs 2002). Ook ondersteuning bij de besluitvorming is een belangrijk aspect (Davison 2003).

Er is slechts sporadisch onderzoek gedaan naar informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom. Het meeste onderzoek is afkomstig uit Canada en de VS. De informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom onderscheidt zich niet van de informatiebehoefte van andere groepen kankerpatiënten (Degner 1995).

In Nederland is door Krol et al onderzoek gedaan naar de informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom en hun partners. Het onderzoek van Krol et al (2000) liet ook een grote informatiebehoefte zien van zowel de patiënt als de partner. Er bestond veel behoefte aan medisch-technische informatie. Het bleek dat in het bijzonder de partner van de patiënt meer behoefte heeft aan psychosociale informatie. Het was vooral deze laatste behoefte waaraan niet altijd werd voldaan. Op basis van het literatuuronderzoek van Echlin en Rees komen zij tot een onderverdeling in informatie voor de behandeling, tijdens de behandeling en na de behandeling. Voor de behandeling is er behoefte aan informatie over de kans op genezing, de uitgebreidheid van de kanker en de behandelmogelijkheden. De periode rond behandeling wordt gekenmerkt door behoefte aan informatie over de behandeling zelf en in de fase na de behandeling is er vooral behoefte aan informatie over gevolgen van de behandeling en over het terugkomen van de ziekte (Echlin 2002).

In een onderzoek van Schapira (1997) wordt een belangrijk onderscheid gemaakt tussen informatiebehoefte ter ondersteuning van de besluitvorming en algemene patiënt-informatie. Een belangrijk verschil is dat informatie ter ondersteuning van de besluitvorming volgens Schapira kwantitatieve gegevens moet verstrekken over de resultaten van de behandeling in relatie tot de behandelingsopties. Om inzicht te krijgen in de inhoud van de informatie hebben Feldman-Stewart et al (2000) onderzoek gedaan naar de vragen die patiënten met curatief behandelbaar prostaatcarcinoom beantwoord wilden zien. De conclusie van hun onderzoek was dat, gezien de grote variatie in informatiebehoefte, patiënten op een eenvoudige wijze toegang moeten krijgen tot alle beschikbare informatie. Hierdoor kunnen zij zelf informatie zoeken die voldoet aan de individuele behoefte.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Mannen met prostaatcarcinoom verschillen wat betreft informatiebehoefte niet van andere patiëntengroepen met kanker. <i>B: Davison 2003</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat kwantitatieve informatie over de resultaten van behandeling en mogelijke consequenties van de mogelijke behandelingen het besluitvormingsproces positief beïnvloedt. <i>C: Schapira 1997</i>
<b>Niveau 4</b>	Een oncologieverpleegkundige kan een rol spelen in de ondersteuning bij de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze.
<b>Niveau 3</b>	Patiënten hebben baat bij eenvoudige, toegankelijke en betrouwbare informatie over de aandoening en de behandeling. <i>C: Feldman-Stewart 2000</i>

### Aanbevelingen

Ter ondersteuning van de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met prostaatcarcinoom kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandelmogelijkheden van de eigen kliniek.

Naast de behandelend arts speelt ook een gespecialiseerde verpleegkundige een belangrijke rol bij de voorlichting en begeleiding van mannen met prostaatacarcinoom.

Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.

#### **Referenties**

- Davison BJ, Goldenberg L, Gleave, ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncology Nursing Forum* 2003;30:107-3.
- Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: What role do patients really want to play. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992;45:941-50.
- Echlin KN, Rees CE. Information Needs and Information Behaviors of Men With Prostate Cancer and Their Partner: A Review of the Literature, *Cancer Nursing* 2002;1:35-41.
- Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Medical Decision Making* 2000;20:7-19.
- Jacobs JR, Banthia R, Sadler GR, et al. Problems associated with prostate cancer: Differences of opinion among health care providers, patients and spouses, *J Cancer Educ* 2002;17:33-6.
- Krol Y, Dam van FSAM, Horenblas S, et al. Informatiebehoefte van mannen met prostaatacarcinoom en hun partners, *NedTijdschrGeneesk* 2000;9:431-6.
- Schapira MM, Meade C, Nattinger AB. Enhanced decision-making: the use of a videotape decision-aid for patients with prostate cancer. *Patient Educ Couns* 1997;30:119-27.

#### **Communicatie**

De diagnostiek, behandeling en follow-up van kanker in het algemeen en prostaatacarcinoom in het bijzonder vereist een multidisciplinaire benadering. Bij de diagnostiek zal overleg gezocht moeten worden met de radioloog en nucleair geneeskundige bij gespecialiseerd onderzoek (CT-scan, MRI, botscan) en de patholoog voor de beoordeling van de biopsies en het eventuele radicale prostatectomie preparaat. Aanbevolen wordt om alle patiënten met de diagnose prostaatacarcinoom in een gestructureerd, wekelijks multidisciplinair overleg te bespreken. Tevens dient de patiënt in overweging gegeven te worden om (afhankelijk van de tumoruitbreiding) bij twijfel over keuze van behandeling ook een afspraak te geven bij radiotherapeut en op indicatie medisch oncoloog.

Na het stellen van de diagnose dient op korte termijn een brief gestuurd te worden aan de huisarts en eventueel de verwijzende specialist.

#### **Aanbeveling**

Bij de behandeling van patiënten met prostaatacarcinoom is een gestructureerd, multidisciplinair overleg gewenst.



## ADDENDUM: TNM STAGERING 2002

### 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 <sup>1</sup> :
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 <sup>2</sup> :
2a	tumor beslaat een halve lob of minder
2b	tumor beslaat meer dan een halve lob, maar niet beide lobben
2c	tumor beslaat beide lobben
T3	Tumor strekt zich uit buiten de prostaat <sup>3</sup> :
3a	extracapsulaire uitbreiding in periprostatisch weefsel (unilateraal or bilateraal)
3b	invasie van zaadblaasje(s)
T4	Tumor zit vast of groeit door in nabijgelegen structuren anders dan de zaadblaasjes: blaashals, externe sfincter, rectum, levator spieren, of bekken wand <sup>4</sup> .

<sup>1</sup> Er is geen pT1 categorie omdat er te weinig weefsel is om de hoogste pT categorie te bepalen.

<sup>2</sup> Tumor gevonden in een of beide lobben via naald biopt, maar niet palpabel of zichtbaar via beeldvorming wordt geclassificeerd als T1c.

<sup>3</sup> Invasie in de prostaat apex, maar niet voorbij de prostaat wordt niet geclassificeerd als T3, maar als T2.

<sup>4</sup> Als de blaashals bij radicale prostatectomie microscopisch tumor blijkt te bevatten, moet dit geclassificeerd worden als T3a.

### N – Regionale lymfeklieren

Nx	Regionale lymfeklieren kunnen niet bestudeerd worden
N0	Geen metastasen in regionale lymfeklieren
N1	Metastasen in regionale lymfeklieren

### M – Metastasen op afstand

Mx	metastasen op afstand kunnen niet bestudeerd worden
M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand
1a	Niet-regionale lymfeklieren
1b	Bot(ten)
1c	Andere plaats(en)

Een help desk voor specifieke vragen over de TNM classificatie is beschikbaar op <http://www.uicc.org/>

#### **ADDENDUM: RADIOLOGIEVERSLAGEN**

Een MRI-verslag over de lymfeklierstaging dient het volgende te omvatten:

- (1) het aantal klieren dat positief is ten opzichte van de vorm- en grootte criteria of positief na lymfeklierspecifiek contrastmiddel,
- (2) de zekerheid dat een klier positief is op een vijfpuntsschaal,
- (3) axiale diameter van deze positieve klieren,
- (4) het anatomisch gebied waarin zich een positieve klier bevindt (obturator, a.iliaca interna of externa gebied, para-aortaal),
- (5) de ligging van de lymfeklier ten opzichte van de grotere vaatstructuren Bij voorkeur dient dit begeleid te gaan van een gestandaardiseerd schema (zie figuur 1).

In een verslag van een radioloog over het lokale stadium van prostaatcarcinoom behoren ten minste de volgende elementen aan bod te komen:

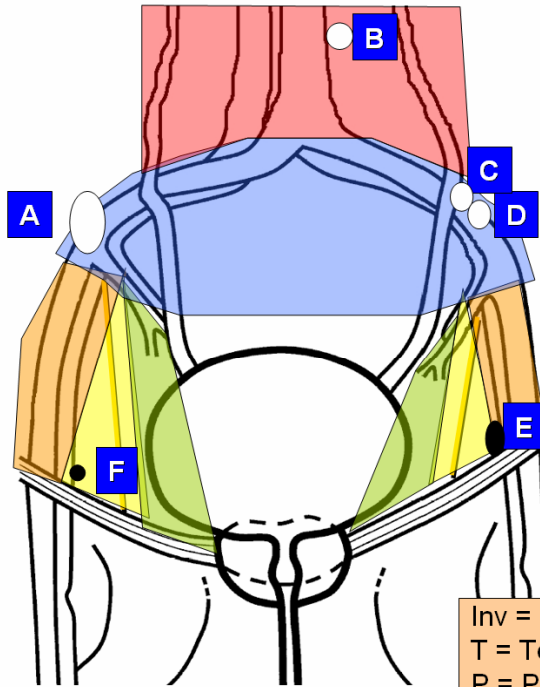
- (1) het aantal aanwezige tumoren met verwijzing naar craniocaudale lokalisatie (apex, mid-prostaat of basis) anteroposterioriteit (ventraal of dorsaal) en lateraliteit (links- of rechtszijdig),
- (2) de relatie van deze tumoren met het kapsel of de zaadblaasjes (los van het kapsel, dichtbij het kapsel, breed contact met het kapsel),
- (3) de nabijheid van een tumor tot de neurovasculaire bundel (geen relatie met, nabij of in contact met de neurovasculaire bundel),
- (4) de mogelijkheid van uitgroei buiten de prostaat (minimale kapselpenetratie, uitgebreide kapselpenetratie of zaadblaasjesinvasie) met zekerheidsniveau (twijfel, waarschijnlijk, zeker).

In de conclusie dient het aantal tumoren te worden herhaald alsmede het definitieve stadium en de gebieden waar de uroloog extra attent moet zijn op groot tumorcontact met het kapsel in verband met preventie van positieve chirurgische snijvlakken.

Bij voorkeur dient dit begeleid te gaan van een gestandaardiseerd schema (zie figuur 2).

**Figuur 1:** voorbeeld van een gestandaardiseerd schema ter overdracht van de radiologische bevindingen wat betreft de lymfeklierstaging van prostaatcarcinoom aan de uroloog

**MRL Scheme**



Node Location	Size	Inv	IOS
A: R common iliac	18 mm	T	5
B: L para aortic	6 mm	T	5
C: L common iliac	6 mm	T	5
D: L common iliac	6 mm	T	5
E: L obturator	4 mm	N	1
F: R obturator	3 mm	N	1

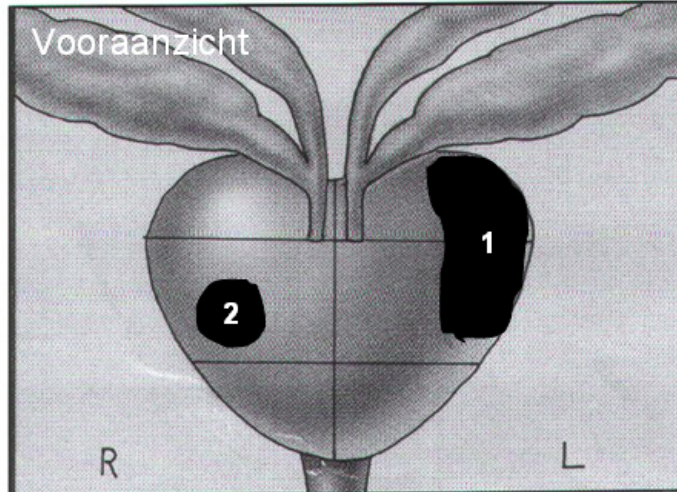
IOS = Index of suspicion  
 5 = Definite metastasis  
 4 = Probably metastasis  
 3 = Equivocal  
 2 = Probably no metastasis  
 1 = No metastasis

Inv = Degree of Involvement  
 T = Total  
 P = Partial  
 S = Small metastasis  
 N = Normal

○ = metastatic node  
 ● = normal node

**Figuur 2:** voorbeeld van een gestandaardiseerd schema ter overdracht van de radiologische bevindingen wat betreft de lokale staging van prostaatcarcinoom aan de uroloog.

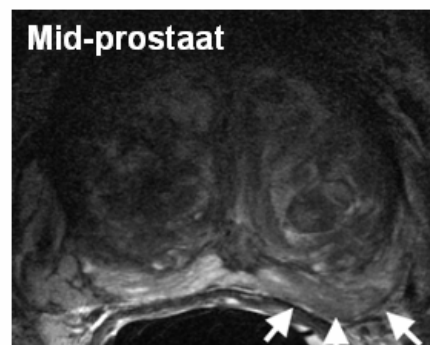
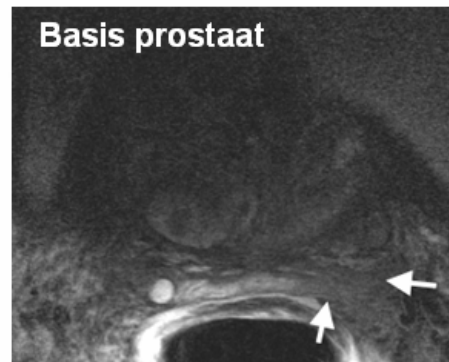
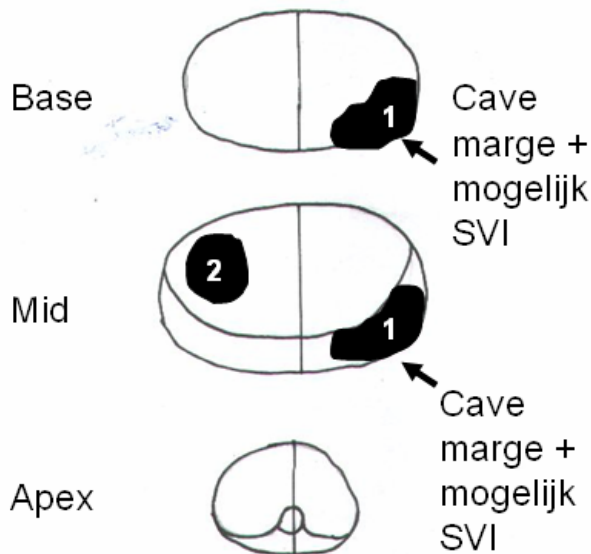
Dhr ..., registratienummer, geb. ...-...-....



**Schema o.b.v.**  
**MRI: 3T BAC + ERC**  
**D.d. 12-04-2005**

**PSA: 5.70 ng/ml**  
**GS: 6**  
**RT: T2**

**Conclusie**  
**2 tumoren**  
**Stadium: wrsch T2c**  
**Grootte (echo): 45.7cm<sup>3</sup>**



■ MRI-onderzoek

Auteurs: ... / ... (Radiologie)

Datum: 14 - 12 - 2005

## **ADDENDUM: LOKALISATIE VAN PROSTAATNAALDBIOPTEN**

Dit kan door elk naaldbiopt in een aparte container te doen en apart in te bedden. Dit is analist- en patholoog-technisch nogal arbeidsintensief. Een andere mogelijkheid is de biopten per lokatie een andere kleur inkt te geven en gezamenlijk in te bedden, uiteraard links en rechts wel apart. Dit heeft als bijkomend voordeel een betere visualisatie van de biopten tijdens het snijden door de analist. Bij het tegelijk inbedden van meerdere biopten in één cassette is het wel van belang om deze goed gestrekt / plat en parallel in te bedden zonder dat de biopten over elkaar heen liggen, omdat is aangetoond dat hierbij weefsel voor beoordeling verloren gaat (Boccon-Gibod 2004). Het inbedden van meer dan drie biopten tegelijk wordt over het algemeen afgeraden, omdat de beoordeling hiervan te intensief wordt en de detectiesensitiviteit daardoor afneemt (Boccon-Gibod 2004, Van der Kwast 2003). Het goed parallel rangschikken kan dit probleem ondervangen. Additionele biopten van suspecte gebieden kunnen beter wel separaat worden ingebed.

Referenties Boccon gibod en Van der Kwast

## **ADDENDUM: PATHOLOGIE RAPPORTAGE PROSTAATNAALDBIOPTEN**

Hier worden minimale vereisten vermeld voor macroscopische en microscopische rapportage en formulering van de conclusie. Voor meer gedetailleerde beschrijving wordt verwezen naar de richtlijnen zoals opgesteld door de European Working group of Uropathology van de European Pathology Association (Boccon-Gibod 2004) en die van de Members of the Pathology Committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (Van der Kwast 2003).

Referenties Boccon Gibod en Van der Kwast

### **Klinische gegevens**

Patiënten identificatie

Serum PSA, klinische verdenking (verdacht rectaal toucher, echo) met cT-stadium.

Relevante klinische voorgeschiedenis.

Lokalisatie van elk biopt dient aangegeven te worden (waarbij biopten in aparte containers (links en rechts) of voorzien van verschillende kleuren inkt worden aangeleverd).

### **Macroscopie**

Aantal, lokalisatie en lengte biopten.

### **Microscopie**

Uitbreidheid van acute of chronisch (granulomateuze) ontsteking (uitgebreide ontsteking kan een verklaring zijn voor verhoogd serum PSA en verdacht rectaal toucher).

High grade PIN, geïsoleerd of multifocaal.

Verdacht maligne: indien de laesie te klein of te weinig typisch is voor een diagnose maligniteit.

Aantal biopten en welke biopten met prostaatacarcinoom.

Per zijde of per sextant biopt vermelden van lengte in mm en/of volumepercentage tumor.

Gleasonscore per zijde vermelden (dominante graad plus samengestelde componenten).

Aanwezigheid van tumor in extraprostatisch vetweefsel.

Aanwezigheid van vesicula seminalis weefsel met of zonder tumor.

### **Conclusie**

Geen aanwijzingen voor maligniteit: wel vermelden voorkomen van uitgebreide ontsteking, en van (geïsoleerd of multifocaal) PIN.

Verdacht maligne: aantal en lokalisatie van verdachte biopt(en) vermelden.

Maligne: aantal en lokalisatie van positieve biopten, met tenminste per zijde vermelding van hoeveelheid tumor (in mm of volume %) en Gleasonscore. Aanwezigheid van prostaatacarcinoom in extraprostatisch vetweefsel en/of vesicula seminalis.

## **ADDENDUM: PATHOLOGIE RAPPORTAGE RADICALE PROSTATECTOMIE**

Hier worden minimale vereisten vermeld voor macroscopische en microscopische rapportage en formulering van de conclusie. Voor meer gedetailleerde beschrijving wordt verwezen naar de richtlijnen zoals opgesteld door de European Working group of Uro-pathology van de European Pathology Association (Montironi 2003). Eventuele opties worden aangegeven.

Referentie Montironi

### **Klinische gegevens**

Patiënten identificatie.

Relevante pre-operatieve gegevens, zoals PSA, beeldvorming, diagnose bipten en voorbehandeling.

Bevindingen tijdens operatie.

Anatomische positionering specimen.

Operatieprocedure, zoals laparoscopische of open benadering, wel of niet zenuwsparend.

Lymfeklierdissectie.

### **Macroscopie**

1. Gewicht en afmetingen.
2. Inkten van het gehele oppervlak. Optie: dorsaal zwarte oost-indische inkt, links-ventraal en rechts-ventraal ieder een aparte kleur inkt (bv. rood en groen).
3. Aanwezigheid van vesicula seminalis
4. Intactheid specimen (kapsel).
5. Regionale lymfeklieren (lokalisatie, aantal en afmetingen)
6. Lamelleren in 4 mm dikke plakken: aangeven gebieden suspect voor tumorlokalisatie, kapseldoorgroei en positieve resectieranden.
7. Inblokken:
  - a. Apex en basis sagittaal lamelleren en totaal insluiten.
  - b. Bij voorkeur alle lamellen insluiten, maar minimaal alle dorsale delen en een complete lamel (inclusief ventrale deel prostaat) uit het midden van de prostaat. Indien ventraal tumor aanwezig is (of blijkt na microscopisch onderzoek) dan aan die zijde ook de ventrale delen van alle lamellen insluiten.
  - c. Vesicula seminalis (tenminste een dwarse lamel beiderzijds ter plaatse van overgang naar prostaat).
  - d. Alle lymfeklieren.

### **Microscopie**

1. Tumor:
  - a. Lokalisatie, multifocaliteit, indicatie afmeting tumor(en).
  - b. Histologisch type.
  - c. Gleasonscore per tumor (primaire en secundaire graad; optie: tertiaire graad 4/5).
  - d. Uitbreiding tumor binnen de prostaat: zie TNM staging.
  - e. Kapseldoorgroei (aanbeveling: indicatie uitgebreidheid van kapseldoorgroei).
  - f. Ingroei vesicula seminalis.
  - g. Status resectieranden (lokalisatie en uitgebreidheid van positieve resectieranden).
2. Additionele pathologische bevindingen (zoals high grade PIN, therapie-gerelateerde veranderingen, overig).
3. Regionale lymfeklieren (totale aantal, aantal positief met lokalisatie en extranodale uitbreiding).

### **Conclusie**

Aantal tumoren met lokalisatie, Gleasonscore per tumor, kapseldoorgroei, ingroei vesicula seminalis, resectieranden.

Regionale lymfeklieren: aantal en lokalisatie positieve lymfeklieren.

Pathologisch stadium.

## Hoofdstuk 2: Behandeling van patiënten met een gelokaliseerd prostaatscarcinoom

In dit hoofdstuk wordt met gelokaliseerd prostaatscarcinoom bedoeld: T<sub>1-2</sub> No Mo (UICC 2002).

Op grond van verschillende tumorparameters kan het gelokaliseerde prostaatscarcinoom ingedeeld worden in drie risicogroepen, waarbij de werkgroep ervoor heeft gekozen de EAU/ESTRO indeling aan te houden (Ash 2000).

laag risico: T1c-T2a, Gleasonscore <7, iPSA <10 ng/mL

matig risico: T2b-c, of Gleasonscore =7, of iPSA 10-20 ng/mL  
(bij twee ongunstige factoren: hoog risico)

hoog risico: T3, of Gleasonscore >7, of iPSA >20 ng/mL (één of meer factoren)

Bij een T1a 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 T1b carcinoom (>5% van de chips) is verdere behandeling afhankelijk van de PSA-waarde, de Gleasonscore van het verwijderde materiaal en de patiëntkarakteristieken.

Voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatscarcinoom kan, naast actief volgen, gekozen worden voor één van de drie behandelingsmodaliteiten: radicale prostatectomie, uitwendige bestraling of brachytherapie.

Omdat de gemiddelde kans op overleving voor alle opties ongeveer gelijk is, wordt de keuze van behandeling ook beïnvloed door de wens van de patiënt (Hall 2003). De voorlichting aan de patiënt en het patiëntperspectief worden verder besproken in hoofdstuk 7.

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 'high-dose-rate' (HDR) brachytherapie, cryochirurgie en 'high intensity focused ultrasound' (HIFU), 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.

### Referenties

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.

Hall JD, Boyd JC, Lippert MC, Theodorescu D. Why patients choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey. *Urol* 2003;61:402-7.

## 2.1 Behandelopties voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatscarcinoom

### 2.1.2. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van actief volgen bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatscarcinoom?

#### Bespreking literatuur

Uit Scandinavisch onderzoek is gebleken dat actief volgen van patiënten zonder aangetoonde metastasen die een niet curatieve behandeling of geen behandeling kregen een kankerspecifieke mortaliteit van 50% liet zien na 15 jaar. Van de 65 patiënten die meer dan 10 jaar overleefden was de mortaliteit aan prostaatscarcinoom 63% (Aus 1995, Hugosson 1997).

In een Deens onderzoek werd gekeken naar het natuurlijk beloop bij 719 patiënten met een prostaatscarcinoom zonder behandeling (Borre 1997). Van de groep patiënten had 31% een gelokaliseerde tumor. Ziektespecifieke 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 overleden 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 risicogroep 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 volgtijd van meer dan 15 jaar (Albertsen 1998, 2005).

Door Neulander et al is een groep van 54 patiënten met gelokaliseerd carcinoom 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 Gleasonscore ≥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 beslist. Circa 40% van de patiënten met een cT1 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 PSA-verdubbelingstijd van 7 jaar; 42% had een PSAdt van meer dan 10 jaar. DEZE ZIN STAAT MIN OF MEER LOS 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 is nog 70% van de patiënten zonder actieve behandeling. Er werd een groot verschil gevonden in PSA-verdubbelingstijd 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 carcinoom in een vroeg stadium en een levensverwachting van minder dan 10 jaar. Bij patiënten met een langere levensverwachting, een agressieve of uitgebreide vorm van hun kanker zal actief volgen echter leiden tot een groter aantal sterfgevallen ten gevolge van prostaatacarcinoom (Steinberg 1998).

Bill-Axelson 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. Na een mediane volgtijd van 8,2 jaar was de totale sterfte respectievelijk 106 en 83 patiënten en de sterfte aan prostaatacarcinoom 50 en 30. Ook was de kans op het ontstaan van metastasen lager na operatie (relatieve risico 0,60; 95% confidence interval 0,42-0,86). Patiënten met een T1b, T1c en cT2 tumor werden geïncludeerd in deze studie, waarbij echter 76% een cT2 tumor had (Bill-Axelson 2005, Holmberg 2002).

Tegenwoordig wordt prostaatacarcinoom in circa 75% van de gevallen gevonden op grond van een verhoogd PSA zonder palpabele afwijking en daarmee mogelijk vijf of meer jaar eerder gediagnosticeerd. In dat verband is een studie van Carter et al van belang, waar 81 mannen werden gevolgd met T1c prostaatacarcinoom door middel van halfjaarlijkse PSA-controle, rectaal toucher en jaarlijkse bipten (follow-up 12-58 maanden). Bij 25 (31%) vonden zij progressie, waarvan 13 werden geopereerd (Carter 2002).

**Tabel 1. Samenvatting van resultaten van studies naar afwachtend beleid bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom**

Referentie	Studiedesign	Aantal patiënten	Resultaten	Belangrijkste factor/predictor
------------	--------------	------------------	------------	--------------------------------

Borre 1997	cohort studie	719	42% ziektevrije 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	54	52% progressie na gemiddeld 35 maanden	IPSA >10, Gleasonscore $\geq$ 6
Carter 2002	prospectieve studie	81	31% progressie bij T1c tumoren	herhaalde positieve bipten
Patel 2004	retrospectieve studie	88	25% progressie na gemiddeld 44 maanden	iPSA en positieve herhalingsbipten
Johansson 2004	cohort studie	223	daling cumulatieve progressievrije 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

Uit een Nederlandse studie van Post (2001) bleek dat de belangrijkste factor voor overleving bij een cohort van 894 patiënten de co-morbiditeit was voor patiënten jonger dan 75 jaar.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Bij een gelokaliseerd prostaatacarcinoom leidt actief volgen niet tot een hogere sterfte dan operatieve behandeling, wel is de ziektespecifieke sterfte hoger <i>A2: Bill-Axelson 2005</i> <i>B: Hugosson 1997, Johansson 1997</i>
<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat actief volgen verantwoord is bij mannen met een laag risico (Gleasonscore <7, beperkte tumoromvang, PSA-verdubbelingstijd van jaren), een levensverwachting <10 jaar of ernstige co-morbiditeit. <i>B: Albertsen 1998, Steinberg 1998</i>

### Overige overwegingen

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 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. Co-morbiditeitscores 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)

### Aanbeveling

Bij patiënten met een laag risico (T1c-2a, Gleason <7, PSA <10 ng/mL) en een gevorderde leeftijd (>75 jaar) verdient actief volgen de voorkeur. Daarbij legt men uit dat de levensverwachting niet wordt bepaald door het prostaatacarcinoom en dat elke behandeling een kans heeft op bijwerkingen. Ook bij patiënten met een matig of hoog

risico wordt actief volgen overwogen indien er naast de leeftijd sprake is van duidelijke co-morbiditeit die de levensverwachting negatief beïnvloedt.

### Referenties

- 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.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-2101.
- Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154:460-5.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2005;352:1977-84.
- Borre M, Nerstrøm B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. *Cancer* 1997;80:917-28.
- 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.
- 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.
- Gailbraith ME., Ramiez JM., Pedro LW. Quality of life, health outcomes, and identity for prostate cancer in five different treatment groups. *Oncology Nursing Forum* 200;28:552-60.
- 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.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2002;347:781-9.
- 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.
- 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.
- Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
- Klotz I. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-6.

### 2.1.3. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van radicale prostatectomie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom?

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 laparoscopische verwijdering, eventueel met een operatierobot, 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 (zie ook hoofdstuk 3).

In het algemeen is de hospitalisatie 2-10 dagen en is er een langdurige 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.

### Bespreking literatuur

In 1994 beschreven Zincke et al de 15 jaar resultaten na radicale prostatectomie bij patiënten met een klinisch beperkt carcinoom ( $\leq T2c$ ). Totale overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 75% en 60% en gelijk aan de te verwachten mortaliteit bij een dergelijke leeftijdsgroep mannen zonder prostaatacarcinoom. Totale biochemisch en klinisch recidief-vrije overleving waren respectievelijk 52% en 40% en klinisch recidief-vrije overleving 72% en 61%. Patiënten met een hogere Gleasonscore hadden een slechtere overleving (93% voor Gleasonscore  $\leq 3$ ; 82% voor Gleasonscore 4-6; 71% voor Gleasonscore  $\geq 7$  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 ziektevrije overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 74 en 66%. De auteurs maken een onderscheid in drie groepen naar Gleasonscore 7 (4+3) tot 10; score 7 (3+4) en score  $<7$ , waarbij Gleasonscore 4+3 dezelfde resultaten heeft als 8 tot 10 en Gleasonscore 3+4 tussen de vorige groep en de groep Gleasonscore  $<7$  in (Han et al 2001).

Hull analyseerde een groep van 1000 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom, allen geopereerd in de periode 1983–1998 door één uroloog. De gemiddelde volgperiode was 53,2 maanden, mediaan 46,9 met een range van 1 tot 170 maanden. Bij alle patiënten werd ook een lymfeklierdissectie verricht. Na 10 jaar is de kans op vrij zijn van ziekte 75% en op vrij zijn van metastasen 84,2%. Actuariële kankerspecifieke overleving na die periode was 97,6%. Significante prognostische factoren waren initiële PSA-waarde, Gleasonscore en klinisch stadium. Bij 12,8% waren de resectieranden niet vrij (Hull 2002).

Lange termijnresultaten 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 overleden 24% aan prostaatacarcinoom. 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).

**Tabel 2. Samenvatting van resultaten van studies naar radicale prostatectomie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom**

Referentie	Aantal pat.	Resultaten	Belangrijkste factor/predictor
Zinke 1994	3170	52% recidiefvrije overleving na 10 jaar en 40% na 15 jaar	Gleasonscore ( $<4$ ; 4-6; $>6$ )
Han 2000	2404	74% recidiefvrije overleving na 10 jaar en 66% na 15 jaar	Gleasonscore (4+3 tot 10; 3+4; $<7$ )
Hull 2000	1000	75% recidiefvrije overleving na 10 jaar	iPSA; Gleasonscore 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 met open chirurgie (Guillonneau 2003).

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	De 10 jaars (totale) overleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom na radicale prostatectomie is ongeveer 75% en de 15 jaars overleving ongeveer 60% en daarmee gelijk aan de te verwachten overleving bij mannen in dezelfde leeftijdsgroep zonder kanker. De ziektevrije overleving 10 jaar na radicale prostatectomie is ongeveer 75%. <i>B: Zincke 1994, Han 2001, Hull 2002, Swanson 2002</i>
-----------------	---

## Overige overwegingen

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

De resultaten van zenuwsparende, laparoscopische en robottechnieken zullen in de loop der jaren moeten bewijzen gelijkwaardig te zijn aan die van de klassieke prostatectomie. De rol en uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie bij het prostaatacarcinoom zijn op dit moment onderwerp van discussie.

## Aanbeveling

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

## Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urol* 2001;58:843-8.
- Rietbergen JBW. Voorkeur voor laparoscopische boven open prostatectomie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:138.
- 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.
- Witjes JA. Geen voorkeur voor laparoscopische boven open prostatectomie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:139.
- 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.

### 2.1.2.1 Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot radicale prostatectomie

Het effect van volume bij radicale prostatectomie wegens prostaatacarcinoom 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. Recent berichtten Hu et al 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 (tabel 1). Het effect op de mortaliteit is in absolute zin echter zeer gering. Ook de effecten op de andere uitkomstmaten zijn beperkt.

**Tabel 1. 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 / % postoperatieve 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 (tabel 2). In beide studies werd een relatie tussen het volume en het percentage complicaties gevonden.

**Tabel 2. Overzicht van studies naar prostatectomie op artsniveau**

Referentie	Land	Aantal patiënten/ chirurgen	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)

#### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat de complicaties na een radicale prostatectomie lager zijn, wanneer deze operatie uitgevoerd wordt in een hoogvolume ziekenhuis en door een uroloog die deze ingreep regelmatig verricht. <i>B Ellison 2000, Hu 2006, Begg 2002</i>
<b>Niveau 4</b>	Er is geen relatie aangetoond tussen oncologische resultaten en aantal verrichte procedures (open of laparoscopisch).

#### Aanbevelingen

Radicale prostatectomie wordt bij voorkeur verricht in instellingen waar deze ingreep regelmatig wordt uitgevoerd.

Om goede resultaten te verkrijgen en te behouden is het zaak dat de laparoscopische procedure regelmatig door een vast team wordt verricht.

#### Referenties

- Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:138-44.
- 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.
- Ellison LM, Trock BJ, Poe NR, Partin AW. The effect of hospital volume on cancer control after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:2094-8.
- Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:401-5.
- 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.

### 2.1.3. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van uitwendige radiotherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?

De uitwendige bestralingsbehandeling is voor alle risicogroepen mogelijk. Moderne bestralings technieken (conformatie 3D, intensity modulated radiotherapy (IMRT)) maken het mogelijk het doelgebied zeer nauwkeurig te bestralen met betere sparing van kritieke organen, zoals rectum en blaas bij een relatief hoge tumordosis. Voor een beschrijving van de externe radiotherapie wordt verwezen naar hoofdstuk 5. De totale behandeling neemt 7-8 weken in beslag en wordt poliklinisch uitgevoerd.

#### Bespreking literatuur

Zietman et al beschrijven de resultaten van 205 patiënten, behandeld in een periode van 16 maanden tussen 1991 en 1993 met conventionele externe bestraling tot een dosis van mediaan 68,4 Gy. Geen van de patiënten kreeg adjuvante of neo-adjuvante hormonale therapie. De mediane volgperiode voor patiënten in leven was 114 maanden. De mediane leeftijd van de patiënten bij behandeling was 72 jaar, met een totale overleving na 5 jaar van 78% en na 10 jaar van 53%. Het actuariële risico op biochemische progressie na 10 jaar was 51%. Na 10 jaar was nog 62% in leven, 59% daarvan zonder tekenen van biochemische progressie. Van de 78 overleden patiënten waren 32 overleden aan of met recidief prostaatacarcinoom (Zietman 2004).

Yock et al beschrijven bij een serie van 328 patiënten een PSA progressievrije overleving van 87%, 79% en 67% na respectievelijk 8, 10 en 13 jaar bij patiënten die na vijf jaar biochemisch vrij van ziekte waren. Hoe lager het PSA na vijf jaar, hoe groter de kans op PSA-controle (Yock 2002). Swanson et al vinden na een langdurige follow-up, dat recidieven continu ontstaan over de volgperiode. De helft ontstond na 10 jaar, maar ook na 20 jaar werden nog recidieven vastgesteld. Recidiefvrije overleving na 25 jaar was 17% en mediane overleving per stadium was voor T1 12,9 jaar, T2 12,4 jaar en T3 9,5 jaar (Swanson et al 2004).

Bedacht moet worden dat de resultaten in de beschreven series patiënten betreffen die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide stagering mogelijk was door beperkte beeldvormende apparatuur, nog niet bekend zijn van PSA-bepalingen en ontbreken van de Gleason indeling.

Verder kan worden opgemerkt dat thans conformatie en IMRT technieken gebruikt worden om een dosisescalatie tot 81 Gy en hoger te bereiken (Zelevsky 2001). Eerdere studies toonden aan dat dosisescalatie leidt tot betere resultaten voor de verschillende risicogroepen (Leibel 1994, Hanks 1998,). Twee gerandomiseerde studies bevestigden deze bevindingen (Pollack 2002, Peeters 2006). In de studie van Pollack et al werden 305 patiënten gerandomiseerd voor een dosis van 70 Gy, respectievelijk 78 Gy. Voor de totale groep was het verschil in ziektevrij zijn na 6 jaar 64% tegen 70%; bij patiënten met een initieel PSA >10 ng/mL was dit 43% tegen 62% (tabel 3). Daarbij was echter de rectale toxiciteit ook hoger in de 78 Gy arm (12% tegen 26% matige toxiciteit). De studie van Peeters et al bevestigde deze bevindingen.

Resultaten na 10 jaar van patiënten bestraald met IMRT, waarbij doses boven de 80 Gy mogelijk lijken, zijn nog niet bekend.

**Tabel 3. Totaal aantal recidieven en overlijden per behandelingsarm (Pollack 2002)**

recidief	totaal (n=301)	70 Gy (n=150)	78 Gy (n=151)	p-waarde
PSA	80	48	32	0,03
lokaal	25	12	13	0,84
Kliermetastasen	4	3	1	0,31
Afstandmetastasen	8	6	2	0,15
overleden	32	17	15	0.69

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	De 5-jaarsoverleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom na uitwendige radiotherapie is ongeveer 75% en de 10-jaars overleving ongeveer 60%. <i>B: Zietman 2004, Yock 2002, Swanson 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat een hogere tumordosis (>76,5 Gy) leidt tot betere ziektevrije overlevingscijfers. <i>A2: Pollack 2002</i> <i>B: Leibel 1994, Hanks 2002</i>

### Overige overweging

Bij patiënten met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of ernstige diverticulitis heeft, indien mogelijk, brachytherapie de voorkeur boven uitwendige bestraling vanwege het geringere bestralingsvolume van darmweefsel.

### 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, waaronder ook radicale prostatectomie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen.

### Referenties

- 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.
- 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.
- Leibel SA, Zelefsky 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

### Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot uitwendige bestraling

Er zijn geen gegevens beschikbaar over dit onderwerp. Uit paragraaf 2.1.3. komt naar voren dat een dosis van 70 Gy of hoger gewenst is. Deze dosis kan alleen bereikt worden met de nieuwere bestralingstechnieken van conformatietherapie en intensiteit gemoduleerde radiotherapie, omdat zonder deze technieken een duidelijke toename van



bijwerkingen en complicaties verwacht moet worden. IMRT technieken worden in Nederland nog niet op alle afdelingen radiotherapie toegepast. Het zijn echter de grotere centra die met deze technieken gestart zijn, gezien de complexiteit van deze behandeling.

### Aanbeveling

De werkgroep kan geen aanbeveling doen over het minimale aantal patiënten dat met uitwendige bestralingen jaarlijks behandeld moet worden voor een gelokaliseerd prostaatcarcinoom.

#### 2.1.4. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van brachytherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom?

Hoewel brachytherapie bij het prostaatcarcinoom 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 (Jodium-125) in de prostaat achtergelaten. De huidige planningsystemen maken een optimale dosisverdeling binnen de prostaat mogelijk met gedeeltelijke sparing van urethra en rectum (Nag 2001, Zelefsky 2003). De behandeling geschiedt in dagopname of met een hospitalisatie van 1 à 2 dagen. Contra-indicaties voor brachytherapie zijn recente TURP, hoge IPSS (International Prostate Symptom Score), slechte flowmetrie en groot prostaatvolume omdat dan de kans op bijwerkingen aanzienlijk toeneemt (Ash 2000).

#### Bespreking literatuur

De diverse publicaties uit Seattle zijn samengevat door Grimm et al. De biochemische progressievrije overleving na 10 jaar voor een groep van 125 patiënten met een laag risico (Gleasonscore <7) bedroeg 87%; na 5 jaar was er geen noemenswaardige verandering meer te zien in de actuariële curve (Ragde 2000, Grimm 2001). Brachman vond een 5-jaars ziektevrige overleving van 71% bij een minder geselecteerde groep patiënten dan in Seattle (Brachman 2000). Kupelian vond een biochemische recidievrije overleving na 5 jaar van 83% en na 7 jaar van 75% (Kupelian 2004). Battermann et al meldden biochemische controle na 4 jaar van 73%, waarbij echter slechts een derde van het aantal patiënten in de laag risicogroep was ingedeeld (Battermann et al 2004).

Bedacht moet worden dat ook hier de beschreven series resultaten geven van patiënten die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide stagering mogelijk was door beperkte beeldvormende apparatuur, regelmatig nog niet bekend zijn van PSA-bepalingen en ontbreken van de Gleason indeling.

In de meeste beschreven series worden patiënten met een matig tot slecht gedifferentieerde tumor (Gleasonscore  $\geq 7$ ) uitgesloten van brachytherapie.

**Tabel 4. Biochemische controle na brachytherapie als monotherapie**

Referentie	aantal patiënten	volgtijd	resultaat
Grimm 2001	128	10 jaar	87%
Kupelian 2004	950	7 jaar	75%
Brachman 2000	695	4 jaar	71%
Battermann 2004	351	4 jaar	73%

Merrick et al gaven aan dat resultaten bij patiënten onder de 63 jaar gelijk zijn aan andere series met hogere leeftijd (Merrick 2001).

Het gebruik van Palladium-103 lijkt weinig verschil te geven wat betreft de resultaten van de behandeling met Jodium-125, maar wordt in Europa weinig toegepast (Blasko 2000).

Een prostaatvolume van meer dan 50 cc kan gereduceerd worden door een hormonale voorbehandeling, waardoor het volume met 30–50% kan afnemen, waarna

brachytherapie kan worden uitgevoerd (Kucway 2002). Combinatie van permanente brachytherapie met uitwendige bestraling geeft geen betere resultaten dan brachytherapie alleen bij de laag en matige risicogroep, terwijl de kans op bijwerkingen mogelijk toe neemt (Blasko 2000; Potters 2003, Merrick 2005).

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	De biochemische controle na 4 tot 10 jaar bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom na brachytherapie bedraagt 71 tot 87%. <i>B: Grimm 2001, Kupelian 2004, Brachman 2000, Battermann 2004</i>
<b>Niveau 2</b>	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat externe bestraling plus brachytherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom betere resultaten geeft bij de laag en matige risicogroep patiënten, terwijl de morbiditeit lijkt toe te nemen. <i>B: Blasko 2000, Potters 2003, Merrick 2005</i>

### Aanbeveling

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

### Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:839-50.
- 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.
- 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.
- Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial Brachytherapy. *J Urol* 2002;167:2443-7.
- 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.
- Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naïve men ≤ 62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1253-7.
- 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.
- 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.
- Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer. *Clin Oncol* 2003;15:301-15.
- 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.
- 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.

#### 2.1.4.1 Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot brachytherapie

Ook voor de brachytherapie zijn geen gegevens beschikbaar over dit onderwerp. Meer dan bij uitwendige bestraling is bij de brachytherapie sprake van een leercurve.

## Aanbeveling

De werkgroep adviseert dat brachytherapie regelmatig wordt verricht om voldoende ervaring te behouden en om te kunnen gaan met eventuele complicaties na de behandeling.

### 2.1.6. Wat zijn de te verwachten uitkomsten van (neo)adjuvante hormonale therapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom?

#### Bespreking literatuur

De rol van (neo)adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde prostaatacarcinoom, en zeker bij de laag risicogroep, onduidelijk (Roach 2003). Ciezki et al onderzochten 168 mannen na radicale prostatectomie, uitwendige bestraling of brachytherapie op de waarde van hormonale therapie en concludeerden dat bij de laag en matige risicogroepen 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 matige risicopatiënten, maar wel bij hoog risico patiënten. Uit de EPC 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 analoog van zes maanden voldoende. Er bestaan echter aanwijzingen dat een dergelijk beleid het behoud van de erectiele functie benadeelt en bij brachytherapie de curatiekans negatief beïnvloedt (Beyer 2003).

Adjuvante of neo-adjuvante hormonale therapie bij uitwendige radiotherapie is van bewezen nut bij hoog risico patiënten en wordt nu onderzocht bij patiënten in gunstigere risicogroepen (Bolla 2000), zie ook Hoofdstuk 5.

#### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat (neo)adjuvante hormonale therapie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom bijdraagt aan de overlevingskans van de patiënt. Dit geldt in nog sterkere mate voor de laag en matige risicogroep. <i>B: Roach 2003, Ciezki 2004, Merrick 2005</i>
<b>Niveau 4</b>	Als er een indicatie voor aanvullende hormonale therapie wordt gesteld, dan lijkt een kortdurende behandeling van zes maanden voldoende.

## Aanbeveling

(Neo)adjuvante hormonale therapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom met een laag of matig risico wordt niet aanbevolen.

#### Referenties

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Roach 3<sup>rd</sup> M. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and

**2.2. Wat is de beste behandeling voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom T1-T2, rekening houdend met risicogroep en kans op schade door de behandeling?**

**2.2.1. Wat is de invloed van de risicogroep waartoe de patiënt behoort op de uitkomst van diverse behandelingen met betrekking tot de tumorcontrole?**

**Bespreking literatuur**

De resultaten van de verschillende behandelingen laten zien dat deze resultaten vooral afhangen van de risicogroep waarin de patiënt ingedeeld is (Potters 1999; Stock 1997). Resultaten na tien jaar zijn voor alle modaliteiten bekend, hoewel minder voor brachytherapie dan voor de andere twee behandelingsvormen. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies beschreven welke de verschillende behandelingsmodaliteiten vergelijken, zodat een objectieve vergelijking van de resultaten niet mogelijk is. In een aantal studies is een vergelijking gemaakt van de resultaten van de verschillende modaliteiten ingedeeld naar risicogroepen (Brachman 2000; D'Amico 1998; Kupelian 2004; Peschel 2003; Stokes 2000; Vicini 2002). Daaruit wordt duidelijk dat per risicogroep de resultaten niet veel verschillen. Voor de laag risicogroep is de biochemische controle gunstig (80-95% curatie).

Bij de 'matched pair' controle studies zijn de resultaten van uitwendige bestraling met doses <72 Gy vergeleken met alle andere modaliteiten minder gunstig, hetgeen overeenkomt met de gerandomiseerde studie van Pollack et al (Pollack 2002, Vicini 2003, Kupelian 2004). Met de moderne bestralingstechnieken zoals IMRT zijn hogere tumordoses mogelijk en worden ook betere resultaten beschreven (Zelevsky 2001), maar de volgtijd is nog kort. Hoewel voor de radicale prostatectomie lange follow-up resultaten voorhanden zijn (Augustin 2003), moet met betrekking tot de moderne chirurgische technieken (zoals zenuwsparende en laparoscopische prostatectomie) enige reserve in acht genomen worden.

Voor de matige risicogroep lijken de resultaten vooral bij de hogere Gleasonscores met brachytherapie minder dan met de andere twee modaliteiten (D'Amico 1998, Brachman 2000). Voor de hoog risicogroep wordt meestal uitwendige bestraling toegepast, echter bij patiënten met cT2 tumoren zijn de resultaten vergelijkbaar (Kupelian 2004; Vicini 2002)(zie voor de hoge risicogroep ook hoofdstuk 5).

Op grond van bovenbeschreven studies heeft de werkgroep de resultaten van de verschillende behandelingsmodaliteiten naar risicogroep in tabel 5 samengevat.

**Tabel 5. Samenvatting van de resultaten van de verschillende behandelingsmodaliteiten naar risicogroep**

modaliteit	risicogroep	biochemische controle na 5 jaar
chirurgie	laag	80-95%
	matig	60-80%
	hoog	20-40%
uitwendige bestraling	laag	60-90%
	matig	40-70%
	hoog	10-40%
brachytherapie	laag	80-95%
	matig	50-80%
	hoog	10-40%

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Per risicogroep zijn de resultaten van behandeling van de chirurgie, uitwendige bestraling en brachytherapie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom nagenoeg gelijk. <i>B: Brachman 2000, Peschel 2003, Kupelian 2004, Vicini 2002</i>
<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten met een Gleasonscore >7 lijken de resultaten na brachytherapie minder gunstig. <i>B: D'Amico 1998</i>

## Referenties

- 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.
- 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.
- 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. *JAMA* 1998;280:969-74.
- 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.
- Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:233-41.
- 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;53:1097-1105.
- 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.
- Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. *Sem Sur Oncol* 1997;13:454-60.
- 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.
- 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.
- 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.

### 2.2.2. Wat is de kans op bijwerkingen en complicaties van de diverse behandelingen?

Naast een vergelijking van de resultaten met betrekking tot tumorcontrole, moet ook een vergelijking gemaakt worden van de bijwerkingen (tijdens de behandeling) en complicaties (als gevolg van de behandeling). In de literatuur zijn vooral gegevens bekend over urologische bijwerkingen en complicaties. Daarnaast worden ook vaak klachten als vermoeidheid en depressieve en/of angstige gevoelens door patiënten ervaren. Deze worden beschreven in de hoofdstukken over follow-up en psychosociale zorg (zie hoofdstuk 4 en 7).

### Bespreking literatuur

#### *Morbiditeit van/na operatie*

Operatieve behandeling leidt in 5-10% van de gevallen tot blijvende incontinentieklachten, variërend van 1 tot 3 pads per etmaal tot volledig incontinent in een klein percentage (Stanford 2000). Stricturen van de urethrovesicale anastomose worden in 0,5 tot 9% gezien (Campbell 2002). Erectieproblemen komen na radicale prostatectomie tot 90% voor (Augustin 2003, Begg 2002, Grise 2001, Telöken 2001). Bij een zenuwsparend uitgevoerde operatie kan dit percentage teruggebracht worden tot 14% (Walsh 2000). Dit betrof echter 62 patiënten met een volgtijd van 18 maanden. Van der Horst et al geven in een overzichtsartikel aan dat ook na dubbelzijdige zenuwsparende operatie de kans op erectiestoornissen 50% is (Van der Horst 2005). Dit wordt bevestigd in een

eerder artikel van Stanford et al, waarbij in een cohortstudie van 1291 mannen respectievelijk 65,6%, 58,6% en 56,6% na geen, eenzijdige of dubbelzijdige zenuwsparring impotent was (Stanford 2000).

#### *Morbiditeit van/na uitwendige radiotherapie*

Uitwendige radiotherapie wordt in het algemeen goed verdragen, doch de bestraling kan met name klachten geven met de mictie (verhoogde frekwentie en urge) en defaecatie (diarree, rectaal bloedverlies) tijdens en na de bestralingen. Klachten lijken minder bij conformatietherapie dan bij conventionele bestralingen, respectievelijk 30% en 60% (Koper 2004). De late toxiciteit wordt echter ook door patiënt gerelateerde factoren in hoge mate beïnvloed. Incontinentie treedt zelden op en dan vooral bij patiënten die eerder een TURP ondergingen. Het bestaan van pre-existente plas- of defaecatieklachten kan de kans op ernstige (graad 2 en hogere) toxiciteit met een factor 2,5-4 doen toenemen.

In een Nederlandse gerandomiseerde dosisesescalatie studie werd acute matige urologische toxiciteit gezien in 29% en ernstige toxiciteit in 6% van de patiënten. Deze klachten werden beïnvloed door pre-existente klachten, hormonale therapie, TURP en diabetes mellitus. In aflopende frequentie bestonden zij uit nycturie (18%), medicatie voor dysurie (13%), ingrepen voor obstructie (4%), gebruik van incontinentie materiaal (3%), verhoogde mictie frequentie overdag (2%) en ingrepen in verband met hematurie (1%) (Peeters 2005).

Late complicaties zijn zeldzaam (Eng 2002, Koper 1999). In een overzicht van twee grote RTOG studies kwamen late urinewegklachten voor bij 7,2% en intestinale klachten (tenesmi, slijm, bloed) bij 3,3% van de patiënten. Een Canadese studie beschreef dat incontinentie graad 2 (intermitterend gebruik van incontinentiemateriaal) en graad 3 (regelmatig gebruik) beide <1% voorkomen (Liu, 2005). Bij 0,5% was opname in een ziekenhuis noodzakelijk, bij 0,6% chirurgische interventie (Lawton 1991). Koper et al meldden dat bij conformatietherapie en doses tot 66 Gy de kans op rectale bloedingen binnen 3 jaar ruim 30% was, waarvan echter slechts 8% behandeling behoeft (Koper et al 2004). Intestinale klachten werden in de eerder genoemde Nederlandse studie waargenomen in 25,5% matig en 3,5% ernstig; met pre-existente klachten, abdominale chirurgie en diabetes mellitus als risicofactoren. Deze klachten bestonden voornamelijk uit medicatie wegens kramp waarvoor medicatie wordt voorgeschreven (10%), incontinentie waarvoor incontinentiemateriaal (7%), verhoogde defaecatie frequentie (7%) en proctitis waarvoor medicatie of behandeling (5%).

De kans op erectiele disfunctie wordt geschat op 45-85% (Telöken 2001, Incrocci 2002). Gebruik van middelen als sildenafilcitraat kunnen deze klachten aanzienlijk verbeteren (Valicenti 2001).

Bij met name jongere patiënten moet de kans op een door straling geïnduceerde tumor genoemd worden. Door Baxter is gemeld dat na uitwendige bestraling de kans op een rectumcarcinoom 1,7 groter zou zijn (Baxter, 2005). In een studie van Pickles en Phillips (2002) werden 9890 patiënten met en 29371 zonder radiotherapie voor prostaatcarcinoom vergeleken, waarbij er een grotere kans bleek voor het optreden van een colorectale maligniteit en voor sarcoom in de bestraalde groep. Brenner keek in een grote studie naar de kans op een tweede tumor na operatie of externe bestraling voor prostaatcarcinoom 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). Na brachytherapie is één casus beschreven van een tweede maligniteit door Yurdakul et al. (2003).

#### *Morbiditeit van/na brachytherapie*

De belangrijkste klacht na brachytherapie is een verhoogde mictiefrequentie met urge gedurende enkele maanden. In 5-10% van de gevallen ontstaat een acute retentie (vooral bij groot prostaatvolume en/of hoge IPSS) (Stone 2000, Thomas 2000). Incontinentie als complicatie van de brachytherapie treedt zelden op, wel is de kans daarop verhoogd bij postoperatieve TURP. Eerdere TURP geeft waarschijnlijk minder kans

op incontinentie (Merrick 2004). Aangeraden wordt tenminste 12 maanden te wachten met TURP na brachytherapie en met brachytherapie na TURP. Darmklachten treden, zeker met de huidige interactieve dosisplanning tijdens de behandeling, zelden op. De kans op erectiele disfunctie wordt sterk wisselend opgegeven, variërend van 10 tot 71% (Henderson 2004; Jani 2003; Raina 2003; Robinson 2002; Stone 2002; Telöken 2001). Op grond van bovenbeschreven studies heeft de werkgroep de bijwerkingen en complicaties van de verschillende behandelingsmodaliteiten in tabel 6 samengevat.

**Tabel 6. Samenvatting bijwerkingen en complicaties verschillende behandelingsmodaliteiten**

modaliteit	bijwerkingen/ complicaties	acuut	chronisch
chirurgie	incontinentie	>90%	5-10%
	erectiele disfunctie		14-90%
	naadstenose	0,5-9%	0,5-9%
uitwendige bestraling	plasklachten	30-40%	10%
	incontinentie	zelden	<2%
	proctitisklachten	30%	<10%
	erectiele disfunctie		45-85%
brachytherapie	plasklachten	30-50%	10%
	acute retentie	5-10%	
	proctitisklachten	<5%	<2%
	erectiele disfunctie		10-70%

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Het is aannemelijk dat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-de kans op een vorm van blijvende incontinentie na chirurgie 5-10% is</li> <li>-de kans op acute plasklachten na uitwendige bestraling 30-40% is</li> <li>-de kans op acute retentie na brachytherapie 5-10% is</li> <li>-de kans op erectiele disfunctie na chirurgie &gt;70% is, doch beduidend minder na zenuwsparende operatie</li> <li>-de kans op rectale klachten na uitwendige radiotherapie circa 30% is, met blijvende klachten bij &lt;10%.</li> </ul> <p><i>C: alle onderstaande referenties</i></p>
-----------------	---

### Referenties

- 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.
- 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.
- Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-44.
- Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398-406.
- Campbell's Urology, edited by P. Walsh, eighth edition, 2002,3080-3106.
- Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. *Uro Oncol* 2002;7:239-57.
- Grise P, Thurman S. Urinary incontinence following treatment of localized prostate cancer. *Cancer Contr* 2001;8:532-9.
- 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.
- Horst van der C, Martinez-Portillo FJ, Jünemann KP. Pathofysiologie und Rehabilitation der erektilen Dysfunktion nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie. *Urologe* 2005;44:667-73.
- Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet* 2003;361:1045-53.
- Incrocci L, Slob AK. Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urol* 2002;60:1-7.
- 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41:427-33.

Telöken C. Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer. *Cancer Contr* 2001;8:540-5.

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.

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.

Valicenti RK, Choi E, Chen C, et al. Sildenafil citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three-dimensional conformal radiation therapy. *Urology* 2001;57:769-73.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient reported incontinence and sexual function following anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:58-61.

### **2.3. Wat is de beste behandeling voor patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom T1-T2, rekening houdend met risicogroep en kans op schade door de behandeling?**

In deze paragraaf worden alle uitkomsten van de mogelijke behandelingen samengevat in relatie tot de patiëntkarakteristieken, zodat een geïnformeerde keuze geboden kan worden.

De keuze van behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is door de arts over de resultaten en bijwerkingen van de verschillende modaliteiten. De leeftijd en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken bij het noemen van de mogelijkheid af te zien van behandeling.

#### **Bespreking literatuur**

De keuze van behandeling is onderwerp van verschillende overzichtspublicaties (Eng 2002, Jani 2003, Norderhaug 2003).

De keuze (inclusief 'actief volgen') hangt af van de wens van de patiënt, de inschatting van de bijwerkingen, de leeftijdsverwachting en de co-morbiditeit.

Bij de laag risicogroep zijn de resultaten gelijk. Bij de matige risicogroep lijkt brachytherapie ongunstiger dan de andere twee modaliteiten. Bij de hoog risicogroep heeft uitwendige bestraling, al dan niet in combinatie met hormoontherapie, de voorkeur. Brachytherapie wordt in dagverpleging of met een opname van 1 à 2 dagen uitgevoerd. De meeste patiënten kunnen vrijwel direct hun normale activiteiten hervatten. Uitwendige bestraling wordt poliklinisch uitgevoerd en vergt 7-8 weken. Patiënten



hebben meestal een reconvalescentie van enkele weken tot 3 maanden. Radicale prostatectomie vergt een opname van 2-10 dagen en een reconvalescentie van enkele maanden tot een half jaar. Deze cijfers zijn mogelijk gunstiger bij laparoscopisch uitgevoerde ingrepen. De bijwerkingen verschillen sterk, incontinentie voor urine en erectiele disfunctie zijn de belangrijkste klachten na operatie. De kans op erectiele disfunctie is lager wanneer een zenuwsparende ingreep kan worden uitgevoerd. Na uitwendige bestraling kunnen darmklachten blijven bestaan en is er een geringe kans op late plasklachten. De brachytherapie geeft de eerste maanden duidelijke plasklachten, met 5-10% kans op acute retentie. Na 6-12 maanden is het mictiepatroon weer gelijk aan dat van voor de behandeling. Rectale complicaties zijn uitzonderlijk. De kans op erectiele disfunctie is bij brachytherapie 10-70% en bij externe bestraling 50-70%. De rol van adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde prostaatacarcinoom met laag tot matig risico onvoldoende duidelijk om hiertoe te adviseren voor deze patiënten.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de resultaten bij de drie behandelingsmodaliteiten nagenoeg gelijk zijn. <i>B: Brachman 2000, Peschel 2003, Kupelian 2004, Vicini 2002</i>
<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat de bijwerkingen en complicaties wisselen per behandelingsmodaliteit. De kans op incontinentie en stricturen is het grootst na operatie. De kans op acute retentie is het grootst na brachytherapie. De kans op rectale verschijnselen is het grootst na externe bestraling. De kans op erectiele disfunctie is het kleinst na brachytherapie. <i>C: zie referenties 2.2</i>

### Aanbevelingen

Op grond van de beschikbare evidence over de behandeling van patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom kan de werkgroep geen uitspraak doen welke behandeling de voorkeur verdient. Evenmin kan de werkgroep op grond van de opgegeven bijwerkingen en complicaties aanbevelingen doen voor een bepaalde behandeling.

De keuze van behandeling wordt bepaald in overleg met de patiënt die volledig en zo objectief mogelijk door de arts geïnformeerd is over de resultaten en de bijwerkingen van de verschillende behandelingsmodaliteiten. De leeftijd en algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken, met name bij het overwegen van de mogelijkheid af te zien van behandeling.

### Referenties

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.

Eng TY, Thomas CR, Herman TS. Primary radiation therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2002;7:239-57.

Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet* 2003;361:1045-53.

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.

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.

Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:233-41.

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.

## 2.4. Verpleegkundige, ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie (zie ook hoofdstuk 7)

De uroloog geeft met name informatie over de ziekte en de behandelopties. Daarnaast is het van belang dat de patiënt door de uroloog wordt gewezen op de mogelijkheid om met de oncologieverpleegkundige verder te praten over de behandelopties en de mogelijke consequenties voor hemzelf. Het verdient aanbeveling ook de partner en/of familie van de patiënt bij de informatievoorziening te betrekken. Er dient ook voorlichting te worden gegeven over gevolgen voor fertiliteit en seksueel functioneren van de verschillende behandelopties. Voor verpleegkundige zorg bij radiotherapie worden verwezen naar de appendix bij dit hoofdstuk.

### Bespreking literatuur

Bij het geven van voorlichting en verschaffen van informatie aan (kanker)patiënten is het van wezenlijk belang om aan te sluiten bij de individuele behoefte van de patiënt. Er kan onderscheid worden gemaakt tussen informatiezoekers ('high monitors') en patiënten met een geringe behoefte aan informatie ('high blunters') (Echlin 2002). In het algemeen blijkt dat het informeren van patiënten leidt tot een betere relatie met hulpverleners, een grotere tevredenheid over de behandeling, een betere controle over en omgang met de stress na de diagnose, minder angst en beter 'coping gedrag' (Davison 1995).

Canadees onderzoek onder 63 mannen die een radicale prostatectomie hadden ondergaan beschreef de postoperatieve zorgen van deze groep. Dit kwalitatieve onderzoek liet zien dat mannen zich in de 8 weken na de ingreep vooral zorgen maken over catheterzorg, post-operatieve pijn, incontinentie en erectiele disfunctie, (Moore 1999).

Aan de hand van dossieronderzoek van 32 verpleegkundige dossiers kwam het volgende beeld naar voren; Verpleegkundigen houden zich in de deze fase vooral bezig met:

1. symptoommanagement (postoperatieve pijn, blaasspasmen, obstipatie, vermoeidheid, slaapproblemen, oedeem en misselijkheid);
2. blaastraining;
3. voorlichting over ziekte en behandeling;
4. (preventie) postoperatieve complicaties (infectie, dehydratie, trombose en embolie).

Naast algemene postoperatieve zorg is het van belang dat mannen en hun partners worden voorgelicht over catheterzorg, blaaskrampen, pijn en incontinentie. Daarnaast is het van belang dat er ook aandacht is voor de confrontatie met de ziekte kanker (Robinson 1999).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Bij het geven van voorlichting is het van belang om aan te sluiten bij de individuele informatiebehoefte van de patiënt. <i>B: Echlin 2002</i>
<b>Niveau 3</b>	In de postoperatieve fase is er behoefte om geïnformeerd te worden over postoperatieve pijn, catheterzorg, incontinentie en erectiele disfunctie. <i>C: Moore 1995</i>

### Aanbevelingen

De voorlichting en begeleiding na behandeling van het gelokaliseerde prostaatacarcinoom wordt afgestemd op de individuele voorkeuren en wensen van de patiënt.

Specifieke aandacht heeft de aanwezigheid van postoperatieve pijn, plasklachten, catheterzorg, incontinentie en erectiele disfunctie.

In de status wordt vermeld wie welke voorlichting heeft gegeven en wat met de patiënt is besproken. Ook wordt verslag gelegd van welke behandelingsmogelijkheden zijn

### **Referenties**

- Booker J, Eardley A, Cowan R, et al. Telephone first post-intervention follow-up for men who had radical radiotherapy to the prostate: evaluation of a novel service delivery approach. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8:325-33.
- Davison BJ, Degner LF, Morgan TR. Information and decision-making preferences of men with prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 1995;22:1401-8.
- Echlin KN, Rees C. Information Needs and Information Behaviors of Men With Prostate Cancer and their Partner: a Review of the Literature. *Cancer Nurs* 2002;1:35-41.
- Moore KN, Estey A. The early post-operative concerns of men after radical prostatectomy. *JAdvNurs* 1995;29:1121-9.
- Norcross-Weintraub F, Hagopian GA. The effect of nursing consultation on anxiety, side effects and self-care of patient receiving radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 1990;Suppl3:31-8.
- Robinson L, Hughes L, Adler DC, et al. Describing the work of Nursing: The case of postsurgical nursing interventions for men with prostate cancer. *Res Nurs Health* 1999;22:21-8.

### **Intramuraal**

Afstemming met betrokken disciplines over het beleid vindt tijdig en regelmatig plaats.

### **Extramuraal**

Zo nodig worden de huisarts en de verwijzende specialist op de hoogte gesteld.

## Appendix. Verpleegkundige zorg bij radiotherapie

### *Algemeen*

Na het consult met de radiotherapeut moet de patiënt de mogelijkheid worden aangeboden contact op te nemen met een oncologieverpleegkundige die deskundig is op het gebied van radiotherapie. Zij<sup>1</sup> informeert de patiënten over de eventuele gevolgen van radiotherapie, met betrekking tot de voeding, huidverzorging, angst en seksualiteit. Het voordeel van een verpleegkundig consult is de laagdrempeligheid en het meer tijd en aandacht hebben dan de specialist voor de patiënt. Het contact met de verpleegkundige is gemakkelijk vóór, tijdens en na de radiotherapie te organiseren. Zij zal aandacht hebben voor de problemen die de patiënt dagelijks kan ervaren, zoals het dagelijks reizen naar het ziekenhuis, plasklachten, diarree, angst en onzekerheid. De oncologieverpleegkundige onderhoudt het contact met de radiotherapeut. Zij kan hem/haar altijd om advies vragen. Tevens noteert zij zowel in de medische als in de verpleegkundige status in het kort wat zij aan de patiënt adviseert of voorschrijft (incontinentiemateriaal, voedingsadviezen). Zij schrijft geen consultformulier voor bijvoorbeeld een diëtist, fysiotherapeut, psycholoog of seksuoloog. De problemen die zijn ontstaan bij radiotherapie kan zij bespreken met de radiotherapeut, die vervolgens een consult kan aanvragen.

### *Informatie en gesprekken over de gevolgen op korte termijn:*

De korte termijngevolgen hebben betrekking op de periode tijdens of direct na de radiotherapie. In de gesprekken komen de volgende onderwerpen aan bod:

- *reizen*
  - mogelijkheden, beperkingen en belasting bespreekbaar maken (van zes weken dagelijks radiotherapie). Hoe is het vervoer praktisch geregeld?
- *huidverzorging*
  - de huid die bestraald wordt goed spoelen met water, en eventueel een milde zeep gebruiken (zeep ontvet de huid);
  - lijnen die op de huid zijn aangetekend mogen niet worden verwijderd;
  - bij een pijnlijke en schrale anus kan de verpleegkundige vochtinbrengende crème voorschrijven (bijv. Lanette cremor FNA1);
- *voeding*
  - leg uit dat veelvuldig urineren kan optreden ten gevolge van de bestraling. Er treedt oedeemvorming op en hierdoor kan de plasbuis worden dichtgedrukt. Het komt dus niet door de kanker. Het kan ook zijn dat de urine niet goed kan worden opgehouden. Dit kan vervelend zijn wanneer men gaat wandelen of boodschappen doen. De verpleegkundige kan, in overleg met de patiënt, incontinentiemateriaal voorschrijven. Adviseer voldoende te drinken om een urineweginfectie te voorkomen;
  - diarree kan het gevolg zijn van de bestraling, hoewel dit de laatste tijd weinig voorkomt door de verbeterde bestralingstechnieken. Wanneer diarree tóch optreedt zijn voedingsadviezen noodzakelijk, bijvoorbeeld:
    - niet: grof volkorenbrood, wél: fijn tarwebrood
    - geen uien, prei en sinaasappels
    - weinig of geen melkproducten

Geef deze voedingsadviezen ook op papier mee;
- *leefregels*
  - stoppen met roken;
  - matig alcoholgebruik;
  - lichaamsbeweging;
- *seksualiteit*

Tijdens de bestralingsperiode kan vermoeidheid optreden, waardoor de zin in seks kan afnemen. Ook kan het zijn dat de patiënt bang is om te vrijen, bijvoorbeeld door

---

<sup>1</sup> daar waar "zij" staat kan ook "hij" worden gelezen

"waar hij of patiënt staat wordt tevens partner of naasten bedoeld.

angst voor pijn of besmetting en schaamtegevoel. Probeer hierover een open gesprek met de patiënt aan te gaan.

#### *Informatie en gesprekken over de gevolgen op lange termijn*

De gevolgen op lange termijn betreffen de periode van enkele maanden tot jaren na de laatste dag van radiotherapie. De contacten met de oncologieverpleegkundige zijn inmiddels gelegd. Patiënt kan in deze periode eventuele complicaties melden bij de oncologieverpleegkundige. Er wordt aandacht besteed aan de volgende onderwerpen:

- blijvende incontinentie/diarree: ga na wat de oorzaak is en wat er aan te doen is. In overleg met de specialist kan een consult worden aangevraagd voor de diëtiste. Voor bekkenbodemspieroefeningen of blaastraining kan een consult bij de fysiotherapeut worden aangevraagd. De verpleegkundige kan zorgen voor het juiste incontinentiemateriaal, zowel voor 's nachts als voor overdag;
- bij rectaal bloedverlies wordt geadviseerd altijd contact op te nemen met de specialist. Er kan dan een scopie worden verricht;
- seksualiteit: bespreek de angst, schaamte en onwetendheid en hoe hier mee om te gaan. Indien de klachten of hinder aanhouden, wel of niet toenemen, kan in overleg met de specialist een consult worden aangevraagd met de seksuoloog of psycholoog;
- psychosociale aspecten: kan de patiënt leven met de angst en onzekerheid van het ziek zijn? Heeft hij vertrouwen in de behandeling? Is hij gemotiveerd om zijn dagelijks leven weer op te pakken? Kan en wil hij weer aan het werk (indien van toepassing)? Hoe is zijn toekomstperspectief? Wanneer er problemen zijn kan er hulp van een psycholoog of maatschappelijk werker aangeboden worden?

#### **Literatuur**

Kim Y, Roscoe AR, Morrow GR. The effects of information and negative affect on severity of side effects from radiation therapy for prostate cancer. *Supp Care Cancer* 2002;10:416-21.

Kelsey SG, Owens J, White A. The experience of radiotherapy for localized prostate cancer: the men's perspective. *Eur J Cancer Care* 2004;3:272-8.

Johnson E. Coping with radiation therapy: optimism and the effect of preparatory interventions. *Res Nurs Health* 1996;19:3-12.

## Hoofdstuk 3: Behandeling lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom

Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een T3 carcinoom, dat wil zeggen tumoruitbreiding buiten het prostaatkapsel (zie hoofdstuk 1, addendum TNM staging). Een klinisch T3 (cT3) carcinoom wordt bepaald door rectaal toucher en/of transrectale ultrasonografie (TRUS) en eventuele additionele onderzoeken. Indien bij pathologisch onderzoek na radicale prostatectomie kapseldoorbraak 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 co-morbiditeit 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 kankerspecifieke overleving tussen 60 en 100% na 5 jaar, 70 en 100% na 10 jaar en 78 en 100% na 15 jaar (van den Ouden 2000). Voor de algehele overleving gelden percentages tussen 10-92% na 5 jaar, 14 tot 78% na 10 jaar en 0 tot 78% na 15 jaar (van den Ouden 2000).

Ondanks een toegenomen gebruik van PSA-bepalingen is in Nederland in de periode van 1989-1998 het aantal gevallen van lokaal uitgebreid prostaat vrij stabiel gebleven, namelijk afhankelijk van de leeftijdscategorie tussen de 10 en 17% (van Dijck 2002).

### 3.1. Wanneer bestaat er een indicatie voor lymfeklierdissectie?

De kans op de aanwezigheid van lymfekliermetastasen kan worden ingeschat met behulp van de Kattan nomogrammen (Cagiannos 2003). 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 Kattan nomogrammen zijn opgesteld op basis van een beperkte lymfeklierdissectie (fossa obturatoria en externe iliacale vaten), maar er blijken in ongeveer 19 en 35% van de gevallen lymfekliermetastasen voor te komen buiten dit gebied (interne iliacale vaten). (Bader 2003, Heidenreich 2002). Vooral bij een hogere Gleasonscore en hogere PSA-waarde was de kans op het vinden van positieve klieren in het uitgebreide resectie gebied hoger.

### Conclusies

Niveau 2	Bij uitgebreide lymfeklierdissectie worden frequent (19-35%) positieve lymfeklieren aangetroffen buiten het traditionele resectiegebied. <i>B: Bader 2003</i> <i>A2: Heidenreich 2002</i>
Niveau 4	De invloed van een uitgebreide lymfeklierdissectie op het uiteindelijke resultaat van de behandeling van het prostaatcarcinoom is niet duidelijk.

### Overige overwegingen

Voorafgaand aan een bestraling hoeft de indicatie voor een lymfeklierdissectie alleen vastgesteld te worden indien dit ook consequenties heeft voor de uiteindelijke behandeling. In de praktijk wordt vaak een lymfeklierdissectie bij een radicale prostatectomie verricht bij een patiënt met een intermediair en hoog risico (10-15 %) op lymfekliermetastasen op basis van de bestaande nomogrammen. Een beperkte lymfeklierdissectie is op dit moment nog de standaard.

### 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 onder andere de Kattan nomogrammen.

### Referenties

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.  
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.  
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.  
Pollack A, Horwitz EM, Movsas B. Treatment of prostate cancer with regionale lymph node (N1) metastasis. Semin Radiat Oncol 2003;13:121-29.

## 3.2. Radicale prostatectomie

In deze paragraaf wordt de waarde van chirurgie beoordeeld bij het lokale cT3 prostaatcarcinoom. De algemene mening is dat chirurgie niet de therapie van keuze is bij deze groep van patiënten. Achtereenvolgens worden besproken de resultaten van chirurgie, de waarde van adjuvante hormonale therapie en van adjuvante radiotherapie.

### 3.2.1. Wat zijn de resultaten van radicale prostatectomie bij cT3 tumoren?

#### Bespreking literatuur

Een review van de literatuur betreffende patiënten geopereerd tussen 1969 en 1995 liet een algehele overleving van 64-95% na 5 jaar, 12,5-72% na 10 jaar en 20-51% na 15 jaar zien. De kankerspecifieke overleving 5, 10 en 15 jaar na radicale prostatectomie is respectievelijk 85-92%, 79-82% en 68-70% (van den Ouden 2000).  
Hoewel er een kans is op 'pathologische downstaging' van de tumor heeft een radicale prostatectomie bij cT3 tumoren een grote kans op irradicale resectie en positieve lymfeklieren. Dit wordt gedemonstreerd in een serie van 841 patiënten met een cT3 tumor (Ward 2005). In 27% van de gevallen werd een pT2 tumor gevonden, echter 27% had positieve lymfeklieren en 56% positieve snijvlakken. De perioperatieve morbiditeit en postoperatieve complicaties, zoals incontinentie, waren niet groter dan bij cT2 tumoren. In 77% van de patiënten werd adjuvante hormonale therapie gegeven. Na 5, 10 en 15 jaar is de algehele overleving 90%, 76% en 53%, de kankerspecifieke overleving is 95%, 90% en 79%.  
Preoperatieve selectie is zinvol. Patiënten met een PSA <10 ng/mL en een Gleasonscore <8 hebben een grotere kans op een biochemisch progressievrije 5-jaars overleving dan patiënten met een Gleasonscore ≥8 of PSA >20 ng/mL (van den Ouden 1998, van Poppel 2000, Grossfeld 2003).

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er is een aanwijzing dat radicale prostatectomie bij cT3 prostaatcarcinoom niet leidt tot een betere overleving vergeleken met het natuurlijk beloop. <i>C: vd Ouden 1998</i>
<b>Niveau 3</b>	Er is een aanwijzing dan na radicale prostatectomie van een cT3 tumor bij een kwart van de patiënten een pT2 tumor blijkt te bestaan, maar vaak gepaard met lymfekliermetastasen of positieve snijvlakken. <i>C: Ward 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij cT3 tumoren met een lagere PSA (<10 ng/mL) en Gleasonscore (<8) na radicale prostatectomie een kleinere kans op biochemische progressie na 5 jaar bestaat. <i>C: v Poppel 2000, vd Ouden 1998, Grossfeld 2003</i>

#### Overige overweging

Radicale prostatectomie wordt in Nederland niet veel toegepast bij cT3 tumoren. In de

USA wordt 30% van de cT1-2 tumoren geopereerd, voor de cT3 groep is dit slechts 6% (Meltzer).

### Aanbeveling

Radicale prostatectomie wordt in het algemeen niet aangeboden bij een cT3 tumor. Alleen in specifieke gevallen kan een operatie worden toegepast.

### Referenties

- van Dijck JAA, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O. Trends of cancer in the Netherlands 1989-1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002
- 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.
- Meltzer D, Egleston B, Abdalla I. Patterns of prostate cancer treatment by clinical stage and age. *Am J Public Health* 2001;91:126-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

### 3.2.2. Neoadjuvante hormonale therapie bij radicale prostatectomie voor cT3 prostaatacarcinoom

#### Bespreking literatuur

Neoadjuvante behandeling met LHRH-analogen met of zonder anti-androgenen heeft theoretisch het voordeel dat het tumorvolume verkleint en daardoor de kans op een complete resectie toeneemt (minder positieve snijvlakken). In een review van de gepubliceerde studies bleek het resultaat van neoadjuvante therapie bij cT3 patiënten teleurstellend te zijn (Scolieri 2000). Twee studies lieten zien dat androgeen deprivatie wel initieel leidde tot minder positieve snijvlakken, maar niet tot een lager biochemisch recidiefpercentage (Soloway 2002, Schulman 2000). Eveneens is er geen verschil in operatietijd, peroperatief bloedverlies en aantal complicaties tussen patiënten met en zonder neoadjuvante hormonale therapie. In deze studies werd de hormonale therapie drie maanden gegeven. In de studie van Gleave werd gerandomiseerd tussen drie en acht maanden hormonale therapie en werd een significant hoger percentage niet-detecteerbaar PSA gezien in de arm met acht maanden neoadjuvante therapie. De volgtijd is nog te kort om melding te doen over verbetering van de recidiefkans (Gleave 2001).

#### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Hormonale therapie als neoadjuvans voor radicale prostatectomie bij patiënten met een cT3 prostaatacarcinoom heeft geen gunstige effecten. <i>A2: Soloway2002, Schulman 2000</i>
<b>Niveau 3</b>	Er is een aanwijzing dat langere hormonale therapie (acht versus drie maanden) leidt tot een hoger percentage patiënten met een niet-detecteerbaar PSA. De volgtijd is nog te kort om een uitspraak te doen over de kans op recidieven. <i>B: Gleave 2001</i>

### Aanbeveling

Neoadjuvante hormonale therapie vóór radicale prostatectomie wordt niet ingezet bij patiënten met een cT3 prostaatacarcinoom



## Referenties

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.

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.

Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? J Urol 2000;164:1465-72.

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.

### 3.2.3. Voor welke patiënten is adjuvante radiotherapie na radicale prostatectomie voor pT3 tumoren zinvol?

In paragraaf 3.2.1. werd reeds vermeld dat de uitkomst van radicale prostatectomie bij patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom ongunstig is in vergelijking met lager gestadigde patiënten. Als na radicale prostatectomie de patiënt een lokaal uitgebreide aandoening blijkt te hebben kan gekozen worden voor adjuvante radiotherapie.

Radiotherapie voor recidief prostaatacarcinoom na radicale prostatectomie wordt beschreven in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.

## Bespreking literatuur

In de EORTC studie 22911 zijn 1005 patiënten met een pT3 tumor gerandomiseerd tussen wel of geen 60 Gy postoperatieve radiotherapie (Bolla et al 2005). De patiënten hadden (na radicale prostatectomie) minstens één van de drie volgende risicofactoren: kapselinvasie, positieve snijvlakken of invasie van de vesiculae seminales. De onderzoekers hebben in een eerste analyse laten zien dat postoperatieve RT resulteerde in een verbeterde biochemische en klinische progressie vrije overleving. In de RT groep was er een toegenomen risico op late bijwerkingen, echter ernstige toxiciteit was zeldzaam.

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat door adjuvante radiotherapie uitstel van biochemische progressie na radicale prostatectomie voor patiënten met pT3 prostaatacarcinoom bereikt kan worden. <i>A2: Bolla 2005</i>
-----------------	---

## Overige overweging

Om superioriteit voor onmiddellijke adjuvante radiotherapie op belangrijke eindpunten, zoals ontstaan van metastasen en overleving, aan te tonen is langere follow-up van de nu behandelde patiënten nodig.

## Aanbeveling

Adjuvante radiotherapie kan worden aangeboden aan patiënten met een pT3 prostaatacarcinoom.

## Referentie

Bolla M, Van Poppel H, Colette 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.

### 3.2.4. Adjuvante hormonale therapie na radicale prostatectomie voor pT3 prostaatacarcinoom

## Bespreking literatuur

Zincke et al beschreven een retrospectieve studie, waarin bleek dat patiënten na radicale prostatectomie voor een pT3bN0M0 tumor met adjuvante hormonale therapie een

significante verbetering hadden in biochemische progressievrije overleving (67% tegen 23%) en ziekte-specifieke overleving (95% tegen 87%) na 10 jaar (Zincke 2001). In het 'Early Prostate Cancer Program' werden patiënten gerandomiseerd tussen placebo en bicalutamide 150 mg per dag naast de standaardtherapie (Wirth 2004). Eenderde van de patiënten had een cT3 tumor; 55% van de patiënten onderging een radicale prostatectomie. Bicalutamide reduceert de kans op objectieve klinische progressie en op PSA-progressie. Een verschil in overleving is echter niet aangetoond. Wirth et al randomiseerden 309 patiënten met een pT3pN0M0 prostaatacarcinoom tussen dagelijks 750 mg Flutamide (152 patiënten) of geen adjuvante therapie (157 patiënten) (Wirth 2004b). De biochemische progressie vrije overleving was beter in de adjuvant behandelde groep, echter er was geen verbetering in algehele overleving. De adjuvant behandelde groep had wel meer klachten van toxiciteit van de therapie.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Het is aannemelijk dat bicalutamide als adjuvans bij radicale prostatectomie bij patiënten met een cT3 prostaatacarcinoom de kans op klinische en PSA – progressie reduceert. <i>B: Wirth 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Er is geen bewijs dat adjuvante hormonale therapie bij radicale prostatectomie voor patiënten met een pT3 tumor overlevingsvoordeel biedt. <i>B: Wirth 2004</i>

### Aanbeveling

Adjuvante hormonale therapie wordt niet aanbevolen bij pT3 tumoren.

### Referenties

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.

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.

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.

### 3.3. Uitwendige radiotherapie

In de Europese richtlijn is uitwendige radiotherapie bij patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom de therapie van eerste keuze (Aus 2005). Achtereenvolgens worden de uitkomsten beschreven van studies die gedaan zijn naar de diverse vormen van radiotherapie en de uitkomsten van (neo-)adjuvante hormonale therapie voor deze patiënten. Radiotherapie voor recidief prostaatacarcinoom na radicale prostatectomie wordt beschreven in hoofdstuk 5 van deze richtlijn. Voor de behandeling van de patiënt met positieve lymfeklieren wordt verwezen naar hoofdstuk 6.

#### 3.3.1. Wat zijn de resultaten van uitwendige radiotherapie bij cT3 tumoren?

##### Bespreking literatuur

De effectiviteit van radiotherapie voor lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom is in verschillende series geëvalueerd, maar er zijn geen vergelijkende studies met andere behandel mogelijkheden. Een review van de literatuur van 1984 tot 1995 betreffende patiënten behandeld door middel van conventionele uitwendige radiotherapie met 60-70 Gy toont een algehele overleving van 44-75% na 5 jaar, 22-45% na 10 jaar en 16-31% na 15 jaar (Schröder 2000). De kankerspecifieke overleving wordt alleen beschreven door Fowler, die een kankerspecifieke overleving van 67 en 30% na respectievelijk 5 en 10 jaar bij 81 patiënten vindt (Fowler 1995). De laatste jaren zijn er echter belangrijke veranderingen geweest in de techniek voor

uitwendige radiotherapie. Door middel van 3D conformatietherapie is de dosis op de prostaat toegenomen. Met behulp van IMRT kan deze dosis nog verder toenemen zonder de toxiciteit te vergroten (Dehnad 2003). Hoewel er aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen de hoeveelheid bestraling op de prostaat en het resultaat van de behandeling, zal nog afgewacht moeten worden of door dosisescalatie de algehele overleving wordt verbeterd (Zelevsky 2001, Pollack 2004, Peeters 2006).

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er bestaat expertconsensus (in richtlijnen) over uitwendige radiotherapie als eerste keus voor patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom.
<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat dosisescalatie op de prostaat, bij patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom effectiever is op surrogaat eindpunten zonder toename van bijwerkingen, vergeleken met historische controles van 'gewone' radiotherapie. <i>B: Zelevsky 2001, Pollack 2004, Peeters 2006</i>

### Aanbevelingen

Aan patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom wordt radiotherapie aangeboden.
Patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom worden behandeld met uitwendige radiotherapie waarbij tenminste 70 Gy op de prostaat gegeven wordt.

### Referenties

- Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;48:546-51.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al. Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the Fox Chase experience. *J Urol* 2004;171:1132-6.
- Schröder FH, Van den Ouden D. Management of locally advanced prostate cancer. 2. Radiotherapy, neoadjuvant endocrine treatment, update 1997-1999. *World J Urol* 2000;18:204-15.
- Zelevsky 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.

### 3.3.2 Voor welke patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom is (neo)adjuvante hormonale therapie bij radiotherapie zinvol?

De combinatie van radiotherapie en hormonale therapie zou om verschillende redenen succesvol kunnen zijn (Vicini 1999). Ten eerste is er een significante reductie van het tumorvolume door de hormonale therapie, waardoor de toxiciteit van de bestraling zal verminderen. Tevens zal dan ook het aantal delende cellen afnemen (theoretisch zal eveneens de doorbloeding van de tumor verbeteren en dus de hypoxie in de tumor verminderen). Ten tweede kan de hormonale therapie eventuele micrometastasen elimineren. Ten derde worden door de hormonale therapie hormoonongevoelige cellen behandeld, terwijl radiotherapie ook hormoonongevoelige cellen behandelt.

### Bespreking literatuur

Bij 277 patiënten met een cT2-4NxM0 (108 T3) tumor is een studie gedaan waarin gerandomiseerd werd tussen radiotherapie, orchidectomie of de combinatie (Fellows 1992). Na een mediane follow-up van 4,5 jaar was de overleving in alle groepen gelijk, wel was de kans op metastasen significant groter in de radiotherapie alleen groep. In de EORTC studie 22863 werden 415 patiënten ingesloten met een cT1-2 graad III

tumor (9%) of patiënten met een cT3-4 graad I-III tumor (Bolla 1997, 2002). Alle patiënten ontvingen 70 Gy conventionele radiotherapie. In de combinatie arm werden gosereline 4-wekelijkse injecties gestart op de eerste dag van de radiotherapie en drie jaar gecontinueerd. Cyproteronacetaat (150 mg oraal) werd gegeven voor 1 maand en werd gestart 1 week voor de eerste gosereline injectie. Na een mediane follow-up van 66 maanden was er in deze studie een significant verschil in de 5-jaars ziektevrije (74 versus 40%) en algehele overleving (78 versus 62%) in het voordeel van de combinatiebehandeling.

In RTOG trial 85-31 werden 977 patiënten (945 evalueerbaar) ingesloten met een cT3 tumor (57%) of na een radicale prostatectomie met ingroei in de vesiculae seminales of positieve snijvlakken (15%) of positieve lymfeklieren (28%) (Lawton 2001). Patiënten werden gerandomiseerd tussen radiotherapie (65-70 Gy) met of zonder continue maandelijkse gosereline injecties gestart in de laatste week van de radiotherapie. Na een mediane follow-up van 5,6 jaar was er een statistisch significante verbetering van de locale controle, kans op metastasen en biochemische progressie in het voordeel van de combinatietherapie. Een voordeel in algehele en kankerspecifieke overleving werd niet aangetoond. In een update van de studie werd in de subgroep van patiënten met een cT3 Gleason 7-10 tumor wel een significante verbetering van de algehele en kankerspecifieke overleving in het voordeel van de combinatiebehandeling gevonden (Pilepich 2005).

In RTOG trial 86-10 werden 471 patiënten (456 evalueerbaar) ingesloten met een cT2b-4 tumor groter dan 25 cm<sup>2</sup> gebaseerd op rectaal toucher (Pilepich 2001). Patiënten werden gerandomiseerd tussen radiotherapie (65-70 Gy) met of zonder gosereline injecties en flutamide (oraal 3 x 250 mg per dag). De hormonale therapie werd gestart 2 maanden voor de radiotherapie en gecontinueerd tijdens de radiotherapie. Na een mediane follow-up van 6,7 jaar (8,6 jaar voor levende patiënten) was er een significante verbetering van de lokale controle (42 versus 30%) en biochemische ziektevrije overleving (16 versus 3%) tevens is er een significante reductie van de incidentie van metastasen (34 versus 45%) in het voordeel van de combinatietherapie. Patiënten met een Gleason 2-6 tumor hadden een significant voordeel in overleving (70 versus 52%), dit geldt niet voor patiënten met een Gleason 7-10 tumor.

Uit een subgroepanalyse van de 993 patiënten met een cT3N0M0 tumor uit de RTOG studies 85-31 en 86-10 bleek in een multivariate analyse dat de ziektespecifieke overleving significant beter was bij gecombineerde therapie met langdurige hormonale behandeling ten opzichte van radiotherapie alleen of een korte hormonale behandeling. Dit gold met name voor patiënten met een Gleason 7-10 tumor (Horwitz 2001, Lawton 2001). Voor de algehele overleving werd geen verschil gevonden in radiotherapie met of zonder hormonale behandeling.

In RTOG studie 92-02 werden 1514 patiënten met een cT2-4 tumor geïnccludeerd (51% cT3) (Hanks 2003). Wat betreft de lymfeklieren waren 86% van de patiënten Nx, 10% pN0 en 4% N+. Alle patiënten ontvingen totale androgeen blokkade met flutamide 3 maal daags 250 mg en maandelijkse gosereline injecties welke behandeling startte twee maanden voor aanvang van de radiotherapie en werd gecontinueerd tijdens de radiotherapie. Vervolgens werd gerandomiseerd tussen continueren van de gosereline voor twee jaar of alleen follow-up. Na een mediane follow-up van 5,8 jaar liet de langdurige hormonale therapie een significante verbetering van ziektevrije overleving en kans op lokale progressie zien. Eveneens was de ziektevrije overleving beter na langdurige hormonale therapie (94,6 versus 91,2%). In de algehele overleving werd echter geen verschil gevonden (80 versus 78,5%). In een subanalyse bleek bij patiënten met een Gleason 8-10 tumor de algehele overleving wel significant verlengd door langdurige hormonale therapie (81 versus 70,7%). Significant meer patiënten hadden late gastrointestinale toxiciteit (2,6 versus 1,2%) na langdurige hormonale therapie.

De Trans-Tasman Radiation Oncology Group randomiseerde 802 patiënten met een cT2b-T4 tumor (40% cT3-4) tussen radiotherapie alleen middels 66 Gy in 33 fracties of radiotherapie in combinatie met drie maanden hormonale therapie waarbij patiënten totale androgeen blokkade met flutamide 3 maal daags 250 mg en maandelijkse gosereline injecties ontvingen welke startte twee maanden voor aanvang van de radiotherapie en werd gecontinueerd tijdens de radiotherapie of een identiek schema met

zes maanden hormonale therapie waarbij de hormonale therapie vijf maanden voor start van de radiotherapie werd begonnen (Denham 2005). Na een mediane follow-up van 5,9 jaar hadden patiënten behandeld met hormonale therapie een significante verbetering van ziektevrije overleving en significante verlaging van de kans op lokale progressie. Voor patiënten met een Gleason 8-10 tumor was de ziektespecifieke overleving significant beter na zes maanden hormonale therapie t.o.v. radiotherapie alleen. Er zijn echter tot nu toe geen verschillen in de algehele overleving tussen de drie behandelingsopties aangetoond.

Zoals hierboven beschreven in RTOG 92-02 kan de combinatie radiotherapie en langdurige hormonale therapie een toename in morbiditeit geven. In een niet-gerandomiseerde studie met 3D conformatietherapie en hormonale therapie werden 945 patiënten behandeld met radiotherapie alleen, 140 patiënten met radiotherapie en kortdurende (<6 maanden) adjuvante hormonale therapie en 119 patiënten met radiotherapie en langdurige (>6 maanden) adjuvante hormonale therapie (Feigenberg 2005). De patiënten behandeld met radiotherapie en langdurige hormonale therapie hadden significant meer gastrointestinale en urogenitale complicaties.

In een Nederlandse studie (Peeters 2005) werden 669 patiënten (36% T3) gerandomiseerd tussen 68 Gy en 78 Gy 3D conformatietherapie. Twee van de vier participerende centra gaven (neo)adjuvante hormonale therapie. Bij analyse van 336 patiënten bleek neoadjuvante hormonale therapie meer urogenitale complicaties te geven, maar minder gastro-intestinale bijwerkingen.

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Adjuvante hormonale therapie na radiotherapie voor patiënten met een cT3 Gleason 7-10 prostaatcarcinoom verbetert de ziekte-specifieke en algehele overleving. <i>A2: Bolla 1997, Pilepich 2005</i>
<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een cT3 Gleason 2-6 prostaatcarcinoom een verlengde algehele overleving hebben met neoadjuvante en kortdurende adjuvante hormonale therapie in combinatie met externe radiotherapie. <i>A2: Pilepich 2001</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van radiotherapie en hormonale therapie een toename van bijwerkingen geeft. <i>B: Feigenberg, Peeters 2005</i>

### Overige overwegingen

Uit de gerandomiseerde studies blijkt dat de combinatie van adjuvante hormonale therapie met gosereline een overlevingsvoordeel geeft met name in de groep van patiënten met een Gleason 8-10 tumor. In sommige studies wordt de hormonale therapie twee maanden voor de radiotherapie aangevangen. De duur van de hormonale therapie wisselt van 2 jaar tot continue therapie in de verschillende trials. Tot de gegevens van een EORTC trial waarin gerandomiseerd werd tussen 6 maanden versus 3 jaar adjuvante hormonale therapie bekend zijn, wordt door verschillende experts geadviseerd om in ieder geval bij patiënten met een cT3 Gleason 7-10 tumor minstens 2 jaar hormonale therapie met een LHRH analoog te geven. Op theoretische gronden kan ook bicalutamide gegeven worden (Iversen 2000).

Helaas werd in de bovengenoemde studies alleen gerandomiseerd tussen radiotherapie met of zonder hormonale therapie. Een behandelarm met alleen hormonale therapie was geen onderdeel van deze studies. Momenteel worden gerandomiseerde studies naar het effect van hormonale therapie alleen uitgevoerd in deze patiëntengroep.

### Aanbevelingen

Hormonale therapie in combinatie met radiotherapie wordt met name aangeboden aan patiënten met een Gleason 7-10 tumor.

De keuze voor het startmoment en de duur van hormonale adjuvante therapie wordt in overleg met de goed geïnformeerde patiënt gemaakt. Hierbij zal aan de orde komen dat het optimale schema nog niet bekend is en dat voor een voor de patiënt zo aanvaardbaar mogelijk schema gekozen wordt.

#### Referenties

- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- Bolla M, Colette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-8.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
- Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Long-term androgen deprivation increases grade 2 and higher late morbidity in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:397-405.
- Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, et al. Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. *Br J Urol* 1992;70:304-9.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-8.
- Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, et al. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:947-56.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000;164:1579-82.
- Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-46.
- 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.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
- Pilepich, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma. Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- Vicini FA, Kini VR, Spencer W, et al. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:707-13.

#### 3.4. Hormonale therapie

Er zijn geen studies bekend waarin gerandomiseerd wordt tussen hormonale therapie en radiotherapie of radicale prostatectomie. Wel zijn er enkele studies waarin gerandomiseerd wordt tussen hormonale therapie en actief volgen; in feite randomiseren deze studies tussen vroege en late start van hormonale therapie.

#### Wat zijn de resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren?

##### Bespreking literatuur

In een single center studie werden 208 cT3 patiënten in de periode van februari 1991 tot november 2000 behandeld met orchiectomie 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 ziektespecifieke overleving was na vijf en acht jaar respectievelijk 92 en 80%. Een hoge Gleasonscore ( $\geq 8$ ) beïnvloedde de overleving negatief (Fowler 2002). In de VACURG I studie werden patiënten met een cT3-4M0 tumor gerandomiseerd tussen

placebo (262 patiënten) en orchiectomie plus placebo (266 patiënten). De twee behandelingsarmen met DES worden buiten beschouwing gelaten in verband met de bijwerkingen en mortaliteit ten gevolge van DES. Na negen jaar follow-up werden 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 cT2-4M0 patiënten (MRC 1997). De progressievrije 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 stageringsmethoden niet aanwezig waren. 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 externe 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 kankerspecifieke 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 55, 17, respectievelijk 28%, echter de verdeling voor de cT3 patiënten werd niet vermeld. De progressievrije 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 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 et al 2006).

## Conclusie

<b>Niveau 1</b>	Gerandomiseerde studies tussen vroege en late start van hormonale therapie bij patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom tonen geen verschil in ziektevrije 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. <i>A2: Wilt 2004, Studer 2004, Wirth, Studer 2006</i>
-----------------	---

## Overige overweging

In de voorlichting aan de patiënt is het belangrijk de bijwerkingen van langdurige hormonale therapie, zoals impotentie en botontkalking, te bespreken.

## Aanbeveling

Hormonale therapie is een behandeloptie voor patiënten met een cT3 prostaatcarcinoom indien de patiënt geen externe radiotherapie wil ondergaan of bij contra-indicaties voor externe radiotherapie. Gezien de kans op bijwerkingen van de hormonale therapie geniet late start van de therapie de voorkeur.

## Referenties

- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-30.
- Fowler JE, Bigler SA, White PC, Duncan WL. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546-9.
- Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the medical research council trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

## 3.5. Actief volgen

Zoals beschreven in paragraaf 3.4 is actief volgen wat betreft algehele overleving even effectief als hormonale therapie. Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar waarin actief volgen wordt vergeleken met radiotherapie of chirurgie. Veel patiënten die behandeld worden met actief volgen zullen uiteindelijk kandidaat zijn voor hormonale therapie.

### Wat zijn de resultaten van actief volgen bij cT3 tumoren?

#### Bespreking literatuur

In de studie van Adolfsson (1999) werden 50 geselecteerde patiënten met een goed (29), matig (19) of slecht (2) gedifferentieerd cT3 prostaatcarcinoom vervolgd vanaf de diagnose in de jaren 1978 tot 1982 tot het einde van de studie op 1 december 1994. Alle patiënten werden voor meer dan 144 maanden of tot overlijden vervolgd. De 5 en 10 jaar kankerspecifieke en algehele overleving zijn respectievelijk 90 en 68% en 74 en 34%. De kans dat de patiënten zonder actieve behandeling waren, was na 5 jaar 40% en na 10 jaar 30%. De auteurs concluderen dat actief volgen een behandelingsoptie is voor patiënten met een goed tot matig gedifferentieerd prostaatcarcinoom met een levensverwachting van 10 jaar of minder.

In een niet-gerandomiseerde studie werden 199 patiënten met een cT2-4NxM0 prostaatcarcinoom (aantal cT3 niet vermeld) in de periode 1978 – 1990 gediagnosticeerd (Rana 1994). Eenenvijftig patiënten ondergingen binnen 3 maanden na diagnose een orchidectomie, 88 patiënten ondergingen een orchidectomie bij het ontstaan van botmetastasen en 60 patiënten in de tussenliggende periode. Er was geen significant verschil in ziektevrije en algehele overleving tussen de verschillende behandelingsgroepen.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Actief volgen is een behandeloptie bij patiënten met een goed tot matig gedifferentieerd lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een levensverwachting korter dan 10 jaar. <i>C: Adolfsson 1999, Rana 1994</i>
-----------------	--

#### Aanbeveling

Actief volgen en starten van hormonale therapie bij klachten of bij het ontstaan van metastasen kan worden overwogen bij patiënten met een beperkte levensverwachting (<10 jaar).



### **Referenties**

Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999;161:505-8.  
Rana A., Chisholm GD, Khan M et al. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74:637-41.

### **3.6. Samenvatting van de behandelkeuze**

Voor de behandeling van cT3 prostaatacarcinoom bestaan een aantal opties: radicale prostatectomie, externe radiotherapie, hormonale therapie, actief volgen of combinatietherapie. Radicale prostatectomie is een optie bij jonge patiënten met een laag PSA en een lage Gleasonscore. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een lage Gleasonscore kan een afwachtend beleid gevoerd worden met start van hormonale therapie bij klachten of ontstaan van botmetastasen. In geval van een hoge Gleasonscore geeft de werkgroep de voorkeur aan externe radiotherapie met minstens 70 Gy, gecombineerd met minstens twee jaar hormonale therapie. In geval van een pT3 prostaatacarcinoom kan externe radiotherapie gegeven worden. Vooralnog is geen voordeel op de algehele overleving aangetoond. Voor de behandeling van een oplopend PSA na primaire therapie wordt verwezen naar hoofdstuk 6.

### **3.6 Verpleegkundige, ondersteunende zorg en voorlichting (zie ook hoofdstuk 7)**

De behandelaar geeft met name informatie over de ziekte en de behandelopties. Daarnaast is het van belang dat de patiënt door de uroloog wordt gewezen op de mogelijkheid om met de oncologieverpleegkundige verder te praten over de behandelopties en de mogelijke consequenties voor de patiënt (zie hoofdstuk 2, paragraaf 2.4 en appendix).

### **Communicatie**

Afstemming met betrokken disciplines over het beleid vindt tijdig en regelmatig plaats. Zo nodig worden de huisarts en de verwijzende specialist op de hoogte gesteld.

## Hoofdstuk 4 Follow-up

Het doel van de follow-up is enerzijds vroegtijdige detectie van recidief ziekte-activiteit 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.

Recidief ziekte-activiteit na primaire behandeling van prostaatacarcinoom 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 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 besproken in hoofdstukken 5 en 6. In dit hoofdstuk wordt het algemene follow-up schema gepresenteerd en worden adviezen gegeven over het onderzoek en de zorg die daarbij zinvol zijn. Tot slot wordt ingegaan op de organisatie, samenwerking en communicatie in de follow-up fase.

### 4.1. Wat is de beste frequentie en duur van de follow-up?

#### 4.1.1. Frequentie van follow-up

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-verdubbelingstijd welk interval ten minste nodig was om een recidief tijdig vast te stellen (Niwakawa 2002). Van deze patiënten ontwikkelden 30 een recidief, met een PSA verdubbelingstijd variërend van 1,2 tot 31,5 maanden. Op grond van de resultaten werd een schema geadviseerd van driemaandelijks controle in het eerste jaar en daarna halfjaarlijks of jaarlijks.

Indien gekozen wordt voor actief volgen 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-verdubbelingstijd (<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 (Aus 2005). 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.

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	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. <i>C: Niwakawa 2002</i>
<b>Niveau 4</b>	Bij actief volgen en bij aangetoond recidief wordt een individueel follow-up schema gehanteerd.

#### 4.1.2. Duur van de follow-up

De PSA-verdubbelingstijd 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 zeker 10 jaar follow-up noodzakelijk na in opzet curatieve therapie.

Na radiotherapie is er kans op een stralengeïnduceerde tweede tumor meestal 5 tot meer dan 10 jaar na de bestraling, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Tijdens de follow-up moet hier rekening mee gehouden worden.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een follow-up duur van langer dan tien jaar zinvol is na in opzet curatieve therapie om een recidief prostaatacarcinoom of tweede tumor vast te stellen. <i>C: Klotz 2005</i>
-----------------	---

### Aanbevelingen

In het algemeen wordt na behandeling van het prostaatacarcinoom een follow-up schema geadviseerd van 6 weken, 3, 6, 9 en 12 maanden en daarna halfjaarlijks tot 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.

## 4.2. Welke onderzoeken dienen uitgevoerd te worden?

In deze paragraaf wordt besproken welke onderzoeken een bijdrage kunnen hebben in de follow-up van de patiënt die behandeld is voor prostaatacarcinoom.

### 4.2.1. 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-belooft na chirurgie, uitwendige bestraling en brachytherapie.

Na radicale prostatectomie dient de PSA-waarde volgens de halveringstijd van het PSA te dalen naar 0 (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 (zie Hoofdstuk 5). Ook een PSA-nadir van onmeetbare PSA-waarde geeft nog geen garantie voor blijvend succes van de behandeling. In een serie van bijna 2000 patiënten geopereerd in Baltimore (met een mediane follow-up van ruim vijf jaar) bleek dat van de 315 patiënten met een PSA-recidief 23% een nadir van 0 (onmeetbaar) hadden bereikt (Pound 1999). Kattan et al ontwikkelden nomogrammen om het risico van progressie na radicale prostatectomie te voorspellen (Kattan 1999). Hierbij worden preoperatieve PSA-waarde, Gleasonscore van het prostatectomie preparaat, aanwezigheid van kapselinvasie, positieve snijvlakken, invasie in vesiculae seminales en de lymfeklierstatus betrokken. De auteurs stelden dat op basis van de gegevens in het nomogram een accurate voorspelling van de te verwachten ziektevrije overleving mogelijk is (<http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>).

Na uitwendige radiotherapie duurt het enkele jaren 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 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 kan optreden als gevolg van de bestralingen. Volgens de ASTRO definities mag pas van een PSA-recidief worden gesproken bij drie opeenvolgende

stijgingen met een interval tussen de bepalingen van tenminste drie maanden (ASTRO 1997).

Vooraf na brachytherapie treedt soms een tijdelijke stijging van de PSA-waarde op, meestal circa twee jaar na de implantatie. Vaak wordt pas na zes jaar het PSA-nadir bereikt (Grimm 2001). Ook hier kan geen ondergrens van PSA-waarde gegeven worden, maar vaak wordt uiteindelijk een waarde van 0,1 ng/mL of minder bereikt.

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.

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Bij mannen met prostaatacarcinoom is tijdens de follow-up na in opzet curatieve therapie de PSA-bepaling de beste voorspeller van een recidief (lokaal of op afstand).
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat nomogrammen op basis van een combinatie van parameters, postoperatief en na radiotherapie een betrouwbare individuele schatting van de duur van de ziektevrije overleving geven. <i>B: Kattan 1999</i>

### Aanbeveling

Bij de follow-up van mannen met prostaatacarcinoom wordt altijd het PSA bepaald.

#### 4.2.2. 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 stoornissen) 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 de 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 zonder behandeling is er geen bewijs dat rectaal toucher aanwijzingen geeft voor een lokaal recidief. 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 rectumcarcinoom of ulcus ten gevolge van de bestraling.

Naast de PSA-bepaling hebben andere laboratoriumonderzoeken geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling (Edelman 1997). Bij palliatieve behandelingen kan aanvullend laboratoriumonderzoek gewenst zijn, bijvoorbeeld om anaemie, nierfunctiestoornissen of hypercalcaemie tijdig te onderkennen.

Ook transrectale echografie heeft geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling. Echografisch geleide biopsies zouden alleen genomen moeten 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-scan of MRI moet alleen op indicatie geschieden, bijvoorbeeld bij vermoeden van botmetastasen respectievelijk lymfekliermetastasen (zie Hoofdstuk 1). Bij al bewezen dissimiatie kunnen deze onderzoeken van waarde zijn als uitgangspunt voor behandeling en evaluatie van de behandeling. Daarnaast kunnen bedreigde lokalisaties opgespoord en tijdig behandeld worden (bijvoorbeeld dreigende fracturen of myelumcompressie).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	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. <i>C: Chaplin 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Ook andere laboratoriumonderzoeken en beeldvormend onderzoek hebben geen bewezen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling van het prostaatcarcinoom. <i>C: Aus 2005, Edelman 1997</i>

### Aanbevelingen

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.

#### 4.3. Welke verpleegkundige, ondersteunende zorg en leefstijladviezen dienen gegeven te worden?

Lichamelijke en psychosociale klachten kunnen bij een deel van de patiënten optreden in de follow-up periode. Dit kunnen zowel lichamelijke klachten zijn als plasklachten, incontinentie, darmklachten en erectiestoornissen, maar ook psychische klachten als onzekerheid, angst en depressiviteit. Daarnaast wordt vermoeidheid vaak gerapporteerd, vaak zonder dat dit een duidelijke relatie heeft met de behandeling (zie hoofdstuk 7). Er zijn geen goede studies bekend die specifiek ingaan op de invloed van voeding, alcohol of lichamelijke activiteiten bij prostaatcarcinoom patiënten. De algemene regels van gezond en gevarieerd eten, voldoende lichaamsbeweging en niet roken gaan ook hier op. Moyad vond dat er een (gering) verschil was in ziektevrige overleving na brachytherapie tussen patiënten die wel of niet statines gebruikten en ook in patiënten die wel of niet rookten (Moyad 2005).

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er zijn geen specifieke leefregels te geven voor patiënten die behandeld zijn voor prostaatcarcinoom.
<b>Niveau 4</b>	Er zijn aanwijzingen dat roken het resultaat van brachytherapie ongunstig beïnvloed. Evenzo zijn er aanwijzingen dat het gebruik van statines een gunstige invloed heeft op de ziektevrige overleving na brachytherapie.

### Aanbeveling

Aan mannen met prostaatcarcinoom wordt geadviseerd gezond en gevarieerd te eten, voldoende lichaamsbeweging te nemen en niet te roken.

#### 4.4. Welke eisen worden gesteld aan organisatie, samenwerking en communicatie?

Over de organisatie van de zorg na behandeling van prostaatcarcinoom en de samenwerking tussen de verschillende disciplines zijn geen onderzoeken bekend die van toepassing zijn op de Nederlandse situatie.

Afhankelijk van de behandeling kan de follow-up plaats vinden bij de uroloog, dan wel bij de verwijzend uroloog en de radiotherapeut-oncoloog of medisch oncoloog. Bij een stabiel PSA zou ook de huisarts jaarlijks het PSA kunnen vervolgen. Bij gemetastaseerde ziekte wordt de patiënt onder hormonale behandeling meestal door de uroloog begeleid en bij cytostatische therapie door de internist/medisch-oncoloog. Daarnaast kunnen oncologie verpleegkundigen, physician assistants en nurse practitioners een rol spelen bij de follow-up van patiënten. Verder kan het wenselijk zijn een beroep te doen op vertegenwoordigers van andere disciplines, zoals psycholoog, seksuoloog, diëtiste en

fysiotherapeut.

In alle gevallen moet de patiënt duidelijk worden geïnformeerd over het follow-up beleid en wie het vaste aanspreekpunt is. De voorlichting aan de patiënt over wat hij mag verwachten in de periode na de diagnose en behandeling is vaak niet optimaal (Visser1997). In hoofdstuk 7 wordt hier meer in detail op ingegaan.

### Aanbevelingen

Bij de follow-up kunnen verschillende disciplines, zoals oncologie-, urologie- of radiotherapeutisch verpleegkundigen, diëtisten, fysiotherapeuten, psychologen en seksuologen, worden ingezet afhankelijk van de specifieke problematiek, klachten en behoeften van de individuele patiënt.

Bij een stabiel PSA (of bij slechts zeer geringe stijging) kan de huisarts en/of een gespecialiseerd verpleegkundige gevraagd worden om jaarlijks het PSA te laten bepalen na het nadir.

Bij de aanvang van de follow-up wordt besproken wat het doel is van de vervolgspraken, wat de frequentie is, voor hoe lang en wie de follow-up uitvoert (uroloog, radiotherapeut, anderen)

De patiënt moet weten wat voor specifieke klachten kunnen optreden en tot welke zorgverlener hij zich dan kan wenden.

### Referenties

- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology consensus panel. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035-41.
- Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005;48:546-51.
- 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.
- 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.
- Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. J Gen Intern Med 1997;12:318-31.
- 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.
- Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499-1507.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23:8165-9.
- Moyad MA, Merrick GS, Butler WM, et al. Statins, especially atorvastatin, may favorably influence clinical presentation and biochemical progression-free survival after brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Urology 2005;66:1150-4.
- 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.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-7.
- Visser GE, Klinken PC van, Postma-Schuit FCE. Inventarisatie voorlichtings- en ondersteuningsbehoefte van patiënten met prostaatkanker en hun partners. Integraal Kankercentrum Amsterdam, 1997.

### 4.5 Kan (een deel van) de follow-up worden uitgevoerd door oncologie-verpleegkundigen?

In een Zweedse gerandomiseerde trial (Helgesen 2000) werd de follow-up en begeleiding van 400 mannen met prostaatkarcinoom onderzocht. De ene helft werd begeleid door een gespecialiseerde verpleegkundige, de andere helft door de uroloog. Er bleek geen verschil te zijn in de kwaliteit van de follow-up.

Een kwalitatief onderzoek (Boxhall 2003) uitgevoerd in Australië naar de specifieke rol

van een gespecialiseerde verpleegkundige onder dertig recent gediagnosticeerde prostaatacarcinoompatiënten liet zien dat patiënten deze rol als complementair zagen aan die van uroloog, waarbij vooral de emotionele ondersteuning en het voorlichten over gevolgen van de behandeling als zeer waardevol werden ervaren.

*Radiotherapie* (zie ook appendix verpleegkundige zorg bij radiotherapie Hoofdstuk 2)  
In een Engels onderzoek onder 36 mannen die hun curatieve radiotherapie hadden beëindigd werd gekeken naar de tevredenheid van telefonische follow-up door verpleegkundigen. Ruim 90% van de patiënten bleek tevreden tot zeer tevreden te zijn over deze wijze van follow-up, waarbij aandacht besteed werd aan: performance status, plasklachten, erectiele disfunctie en defaecatiepatoon. Voordelen voor patiënten waren het gemak, besparing van tijd, niet hoeven te reizen, geen wachttijden en minder stress, (Booker 2004).

#### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Follow-up door een gespecialiseerde verpleegkundige is een kosten-effectieve en medisch veilige manier van follow-up. Daarnaast kan het de kwaliteit van de follow-up ten goede komen.
-----------------	--

#### Referenties

- Boxhall S, Dougherty M. An evaluation of a specialist nursing rol for men with prostate cancer, *Urologic Nursing* 2003;2:148-52.
- Helgesen F, Andersson SO, Gustafsson O et al. Follow-up of prostate cancer patients by on-demand contacts with a specialist nurse: a randomized study, *Scan J Urol Nephrol* 2000;34:55-61.

## Hoofdstuk 5 Diagnose en behandeling van een lokaal recidief prostaatcarcinoom

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 6. 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, Gleasonscore 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.

De uitgangsvragen zijn:

- wanneer spreken we van een PSA-recidief na in opzet curatieve behandeling?
- welk aanvullend onderzoek kan het beste worden gedaan als een PSA-recidief is vastgesteld?
- welke behandeling is voor patiënten met een aangetoond of aannemelijk PSA-recidief het meeste zinvol met het oog op de kwaliteit van leven en/of overleving?

### 5.1. Na radicale prostatectomie

#### 5.1.1. Hoe wordt de diagnose 'PSA-recidief' na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?

##### Bespreking literatuur

Na een radicale prostatectomie moet het PSA in principe dalen volgens de halfwaardetijd (ongeveer twee dagen) naar een niet-detecteerbare waarde. Bij een weer detecteerbaar PSA na radicale prostatectomie spreken we van een 'PSA-recidief'. De variabiliteit tussen de resultaten van de verschillende PSA kits maakt het onzeker of een PSA van 0,1 ng/mL een reële 'ondergrens' is of een artefact. Daarom dient iedere detecteerbare PSA-waarde bevestigd te worden met een tweede bepaling 1-2 maanden later, voordat gesproken kan worden van een PSA-recidief ((Nelson 2003)).

Uit een publikatie van Pound et al blijkt dat bij 23% van de patiënten een PSA-recidief werd geconstateerd na een onmeetbaar PSA gedurende meer dan 5 jaar (Pound 1999). De mediane duur tot het optreden van een PSA-recidief na radicale prostatectomie wegens een  $\leq pT2$  tumor was 2 jaar en zonder adjuvante behandeling was de mediane duur tot het optreden van metastasen na het PSA-recidief 8 jaar. De mediane overleving na prostatectomie was daarbij 14 jaar.

Uit hetzelfde artikel blijkt de snelheid van de PSA-stijging een indicatie te zijn voor het aanwezig zijn van een lokaal recidief of voor metastasering. Bij metastasen wordt in het algemeen een snelle PSA-stijging waargenomen. Een PSA-verdubbelingstijd van minder dan 10 maanden is eerder een aanwijzing voor metastasen dan voor een lokaal recidief.

##### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Er is overeenstemming om een detecteerbaar PSA na radicale prostatectomie te bevestigen met een herhalingsmeting na 1-2 maanden om de diagnose 'PSA-recidief' te stellen.
-----------------	---

##### Overige overweging

In de praktijk wordt na radicale prostatectomie vaak een ondergrens van 0,2 ng/mL gehanteerd voor het stellen van de diagnose 'PSA-recidief'.



## Aanbevelingen

Voor het stellen van de diagnose 'PSA-recidief' na radicale prostatectomie dienen twee PSA-bepalingen >0,2 ng/mL met een interval van 2-3 maanden te zijn.

Bij een PSA verdubbeling binnen 10 maanden, is het bestaan van (micro)metastasen waarschijnlijk.

## Referenties

Nelson JB, Lepor H. Prostate cancer: radical prostatectomy. In: Theodorecu D, ed. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. Urol Clin North Am 2003;30:703-23.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-7.

### 5.1.2. Welk aanvullend onderzoek is 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 dus uiteen in drie vragen die hier achtereenvolgens worden besproken:

- 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 zinvol?
- Bij welke (subgroep van) patiënten met een PSA-recidief is het verrichten van een CT-scan/MRI zinvol?

#### a. Biopt prostaatloge, rectaal toucher, echo prostaatloge

##### Bespreking literatuur

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 en van de patiënten met een positief biopt is slechts 25% vrij van ziekte na 5 jaar (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.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het nemen van biopten uit de prostaatloge bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie weinig sensitief is voor het aantonen van een lokaal recidief. <i>C: Fowler 1995, Leventis 2001</i>
-----------------	---

## Overige overweging

Bij lage PSA-waarden (<0,2 ng/mL) na radicale prostatectomie, wordt aanbevolen om geen biopten te nemen. Bij dergelijke waarden is het tumorvolume te laag voor een redelijke trefkans bij de biopten. Om diezelfde redenen voegen rectaal toucher en echo prostaatloge weinig toe aan de diagnostiek van een lokaal recidief.

## Aanbeveling

Biopt van de prostaatloge, echografie van het prostaatlogegebied of rectaal toucher hoeven bij lage PSA-waarden (<2,0 ng/mL) niet te worden uitgevoerd na radicale prostatectomie om de diagnose lokaal recidief te stellen.

## Referenties

Fowler JE, Brooks J, Pandey P, et al. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 1995;153:1011-4.

Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001;19:1030-9.

## b. Botscan

### Bespreking literatuur

Er zijn weinig studies over het nut van botscan bij PSA-recidief. Cher et al vonden dat de laagste PSA bij een positieve botscan 45 ng/mL bedroeg.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een botscan niet positief zal zijn bij een asymptotische patiënt als de PSA-waarde na radicale prostatectomie <45 ng/mL is. <i>C: Cher 1998</i>
-----------------	---

### Overige overweging

Er is weinig literatuur over de relatie tussen de hoogte van de PSA na radicale prostatectomie en de uitkomst van de botscan. Bij de primaire diagnostiek van prostaatacarcinoom wordt de grenswaarde van 20 ng/mL aangehouden voor het maken van een botscan.

### Aanbeveling

Bij een asymptotische patiënt met een PSA-recidief na een radicale prostatectomie wordt géén botscan aangevraagd als het PSA <20 ng/mL bedraagt.
--

### Referentie

Cher ML, Bianco FJ, Lam JS, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1387-91.

## c. CT-/ MRI-onderzoek

### Bespreking literatuur

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). Er is geen relevante literatuur gevonden over de waarde van MRI bij het aantonen van een lokaal recidief.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een CT-scan van de onderbuik na radicale prostatectomie een sensitiviteit heeft van slechts 36% voor het aantonen van een lokaal recidief. <i>C: Kramer 1997</i>
-----------------	--

### Aanbevelingen

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.
--

MRI wordt niet aanbevolen voor het aantonen van een lokaal recidief.
--

### Referentie

Kramer S, Gorich J, Gottfried HW et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997;70:995-9.

## 5.1.3. Welke behandeling is het beste bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie?

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 behandelingsmogelijkheden, namelijk radiotherapie en hormonale therapie.

**a. Wat is de uitkomst van radiotherapie voor patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie?**

**Bespreking literatuur**

Schild vond geen bewijs dat radiotherapie bij patiënten met een PSA-recidief de overleving verbetert in vergelijking met historische controles (Schild 2001). Daarbij komt dat de 5-jaars PSA controle na radiotherapie wegens PSA-recidief in een serie patiënten beschreven door Nelson en Lepor slechts 25-35% bedraagt (Nelson 2003).

In verschillende retrospectieve analyses werd aannemelijk gemaakt dat nieuwe PSA-progressie en metastasevrije overleving afhankelijk zijn van de hoogte van het PSA op het moment dat radiotherapie gegeven wordt, waarbij als grens wel een PSA-waarde van 2,0 ng/mL wordt gehanteerd (Leventis 2001). Uit een vergelijkend onderzoek bleek dat patiënten met alleen een verhoogde PSA (n=60) na behandeling met radiotherapie een 5-jaarsoverleving hadden van 96%, terwijl deze bij patiënten met een lokaal palpabel recidief (n=42) 78% was (p=0,02) (Macdonald 2004).

Stephenson et al beschrijven 250 patiënten verzameld uit 5 universitaire klinieken in de VS met PSA-recidief en salvage external beam radiation therapy (EBRT) (Stephenson 2004). Na een mediane volgperiode van 45 maanden werd bij 50% verdere progressie geconstateerd met als belangrijkste prognostische factoren voor progressie Gleasonscore, PSA-waarde voor radiotherapie, chirurgisch vrije randen, ingroei in zaadblaasjes en PSA-verdubbelingstijd. Een review artikel van Bowers Hayes en Pollack geeft als belangrijkste factoren voor een ongunstig beloop na salvage radiotherapie de PSA-verdubbelingstijd (<10 maanden) en de pre-radiotherapie PSA-waarde (>1.0 ng/mL) (Bowers Hayes 2005). Hormonale behandeling in combinatie met de radiotherapie is mogelijk van voordeel, vooral bij de groep patiënten met ongunstige prognostische kenmerken (preRT PSA, invasie van zaadblaasjes, Gleasonscore >7). De bijwerkingen van radiotherapie worden besproken in hoofdstuk 3.

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat externe bestraling bij een PSA-recidief in 20 tot 65% een biochemische respons induceert. <i>C: Nelson 2003, Macdonald 2004, Stephenson 2004</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de respons op externe radiotherapie beter is bij een laag PSA bij recidief en vóórdat een lokaal recidief (door biopt, rectaal toucher of echo prostaatlogie) detecteerbaar is. <i>C: Bowers Hayes 2005</i>

**Overige overwegingen**

Vaak wordt bij patiënten met een PSA-recidief niet duidelijk of er metastasen zijn en ook is vaak niet histologisch te bevestigen dat er een lokaal recidief is. Radiotherapie zal alleen zinvol zijn als er sprake is van een lokaal recidief zonder (micro)metastasering. Er zijn geen prospectief vergelijkende studies gepubliceerd, waarbij radiotherapie werd vergeleken met actief volgen bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie.

De werkgroep is dan ook terughoudend met het aanbevelen van radiotherapie bij PSA-progressie.

**Aanbeveling**

Bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie en verdenking van een lokaal recidief, kan externe radiotherapie overwogen worden, mits de PSA <1,0 ng/mL is.

## Referenties

Bowers Hayes S, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. J Clin Oncol 2005;23:8204-11.

Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001;19:1030-9.

Macdonald OK, Schild SE, Vora S et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: Do outcomes differ? Urology. 2004;64:760-4.

Nelson JB, Lepor H. Prostate cancer: radical prostatectomy. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. Urol Clin North Am 2003;30:4;703-23

Schild SE. Radiation therapy (RT) after prostatectomy: the case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. Int J Cancer 2001;96:94-8.

Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MF et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325-32.

## b. Wat is de uitkomst van hormonale therapie voor patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie?

### Bespreking literatuur

Er is geen literatuur gevonden over het overlevingsvoordeel van hormonale therapie bij PSA-recidief na radicale prostatectomie.

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat het geven van aanvullende hormonale therapie bij patiënten na in opzet curatieve therapie niet onderbouwd kan worden met resultaten van wetenschappelijk onderzoek.
-----------------	--

### Aanbeveling

Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen.
---

## 5.2. Na externe radiotherapie

In de follow-up na in opzet curatieve radiotherapie voor prostaatacarcinoom kan duidelijk worden dat de aandoening opnieuw progressief is. Nadere diagnostiek is in dat geval relevant voor de keuze voor verdere behandeling. Achtereenvolgens worden de criteria voor PSA-recidief na externe radiotherapie, de aanvullende diagnostiek en de behandeling besproken.

### 5.2.1 Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na externe radiotherapie vastgesteld?

Omdat de prostaat nog in situ is, daalt het PSA na EBRT meestal niet tot onmeetbaar lage waarde, zoals na radicale prostatectomie. De PSA-daling na EBRT is meestal langzaam en duurt 6-24 maanden, soms langer.

### Bespreking literatuur

De ASTRO heeft criteria beschreven voor PSA-recidief na EBRT (ASTRO, 1999). Drie opeenvolgende PSA-stijgingen met een minimum interval van drie maanden worden beschouwd als een PSA-recidief na EBRT. Andere definities, zoals PSA-nadir plus 2 ng/mL worden ook gebruikt en zouden een betere voorspellende waarde hebben voor biochemisch recidief (Buyounouski 2005). De werkgroep houdt de ASTRO definitie aan. Een PSA-recidief is niet hetzelfde als een klinisch recidief.

Hoewel het PSA-nadir een belangrijke factor is, kan geen absolute waarde gegeven worden, waarbij sprake is van een succesvolle behandeling. Het PSA-belooft na EBRT moet daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd, ook vanwege het bestaan van de PSA-bounce (Catton 2003). De PSA-bounce is een tijdelijke PSA-stijging binnen vijf jaar na EBRT (Critz 2000, Hanlon 2000).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Een 'PSA-bounce' na EBRT is een tijdelijke stijging binnen vijf jaar na behandeling. <i>C: Critz 2002, Hanlon 2000</i>
<b>Niveau 4</b>	Op basis van internationale consensus worden 'drie opeenvolgende stijgingen van het PSA' (met een minimum interval van drie maanden) als een PSA-recidief na externe radiotherapie beschouwd.

### Aanbeveling

Het PSA-belooft na EBRT moet vanwege het bestaan van de PSA-bounce voorzichtig worden geïnterpreteerd. Pas bij een driemaal achtereenvolgend gemeten PSA-stijging, met een minimum interval van drie maanden, wordt gesproken van een PSA-recidief na EBRT.

### Referenties

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.

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.

Catton C, Milosevic M, Warde P, et al. Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: follow-up strategies and management. *Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. Urol Clin North Am* 2003;30:751-63.

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.

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.

### 5.2.2. Welk aanvullend onderzoek is aangewezen bij PSA-recidief na external beam radiation therapy (EBRT)?

#### a. Biopsie prostaatlogie

#### Bespreking literatuur

De interpretatie van vitale tumorcellen in het prostaatbiopsie na EBRT kan vooral de eerste jaren moeilijk zijn (Zelevsky 1998, Crook 2000, Pollack 2002). Bij 3–40% van de biopsies kan hierover geen uitsluitsel worden gegeven. Ook is er een grote interobserver variabiliteit tussen pathologen. Specifieke kleuringstechnieken (immunohistochemie, keratine, etc.) kunnen de betrouwbaarheid mogelijk vergroten.

### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	De sensitiviteit voor het aantonen van een lokaal recidief na EBRT door middel van prostaatbiopsies is laag. <i>B: Zelevsky 1998, Crook 2000, Pollack 2002</i>
-----------------	---

### Overige overwegingen

Er bestaat overeenstemming over het feit dat rectaal toucher en een echo prostaat in het algemeen te weinig betrouwbaar zijn om een lokaal recidief in een bestraalde prostaat in een vroeg stadium op te sporen. Ook met een biopsie van de prostaatlogie is het aantonen van de oorzaak van een PSA-recidief na EBRT niet gemakkelijk. Als een ingrijpende behandeling (met name salvage prostatectomie) wordt overwogen is het bewijzen van een lokaal recidief echter noodzakelijk.

#### b. Botscan en CT-scan

De uitspraken over de plaats van een botscan en CT-scan bij een PSA-recidief na EBRT zijn dezelfde als die bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie (zie 5.1.2b, respectievelijk 5.1.2c).

### Aanbevelingen

Rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan worden niet geadviseerd bij een PSA-

recidief na EBRT.

Bij een patiënt met een PSA-recidief na EBRT zonder specifieke symptomen en een PSA <20 ng/mL is een botscan niet zinvol.

Een prostaatbiopt na EBRT is aangewezen als een ingrijpende behandeling, zoals een salvage prostatectomie, overwogen wordt.

#### Referenties

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.  
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 Biol Phys* 2002;54:677-85.  
Zelevsky 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.

### 5.2.3. Wat is de beste behandeling van een lokaal recidief na externe radiotherapie?

De curatieve behandelingsmogelijkheden bij een PSA-recidief na EBRT zijn theoretisch salvage radicale prostatectomie en brachytherapie. De indicaties voor deze in opzet curatieve behandelingen na EBRT 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 EBRT, daarna achtereenvolgens de uitkomsten van salvage prostatectomie en brachytherapie als – in opzet curatieve – opties en tenslotte hormonale therapie.

#### 5.2.3.1 Indicaties voor in opzet curatieve behandeling

##### Bespreking literatuur

In de literatuur wordt gesteld dat mannen met een levensverwachting van meer dan 10 jaar, een histologisch bewezen lokaal recidief en een gering risico op occulte micro-metastasen in principe in aanmerking komen voor in opzet curatieve behandeling (Catton 2003). Dat laatste is moeilijk in te schatten maar pre-EBRT bekende risicofactoren, zoals PSA, Gleasonscore en klinisch stadium voor de EBRT zijn hierbij van belang. Bij een PSA-verdubbelingstijd van >6 maanden is de kans op metastasen kleiner (Lee 1997). Een interval van jaren tussen EBRT en het biochemische recidief passen bij een lokaal recidief, terwijl een vroeg PSA-recidief gezien wordt bij metastasering.

#### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Bij een histologisch bewezen lokaal recidief en een gering risico op occulte micrometastasen kan een in opzet curatieve behandeling overwogen worden, mits de levensverwachting meer dan 10 jaar is.
-----------------	--

#### Referenties

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.  
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.

### 5.2.3.2. Radicale salvage prostatectomie na lokaal recidief na EBRT

#### Bespreking literatuur

Vanwege de ernstige bijwerkingen wordt salvage prostatectomie maar zelden uitgevoerd. Urine incontinentie wordt bij 50% gezien en verlies van erectiele functie bij nagenoeg 100%. In ervaren handen kunnen deze bijwerkingen minder frequent optreden. Ook bij goede patiëntselectie is bij een follow-up van drie jaar bij slechts de helft van de patiënten de PSA naar onmeetbare waarde gedaald (Gheiler 1998). Daarentegen geeft Stephenson (2005) in een review artikel aan dat na 5 jaar het biochemisch ziektevrij percentage varieert van 47% tot 65% en na 10 jaar van 30% tot 43%. In het algemeen dient een salvage prostatectomie alleen overwogen te worden bij patiënten met geringe

co-morbiditeit, een levensverwachting van tenminste 10 jaar en nog steeds een lokaal beperkt carcinoom (Gleasonscore <7, stadium <T3 en PSA <10 ng/mL). Onder deze voorwaarden kan een 3-jaar ziektevrije overleving van 68% bereikt worden met beperkte bijwerkingen ook ten aanzien van urine continentie (Vaidya 2000, Stephenson 2005). 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.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij 50% van de patiënten de PSA-waarde na salvage prostatectomie naar onmeetbare waarde daalt. <i>C: Gheiler 1998, Vaidya 2000, Stephenson 2005</i>
<b>Niveau 4</b>	Er zijn aanwijzingen dat na salvage prostatectomie bij een groot percentage van de patiënten bijwerkingen optreden.

### Overige overweging

Om ervaring met een salvage prostatectomie op te doen is een minimum aantal ingrepen per jaar vereist. Dit kan alleen worden opgebouwd als de behandeling gecentraliseerd wordt aangeboden.

### Aanbevelingen

De keuze voor een salvage prostatectomie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep. Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.
---

### Referenties

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.  
 Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8198-203.  
 Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164:1998-2001.

### 5.2.3.3. Bij welke patiënten moet brachytherapie voor een lokaal recidief na EBRT worden overwogen?

#### Bespreking literatuur

Ook brachytherapie kan worden toegepast bij lokaal recidief na EBRT. De eerste resultaten laten zien dat de bijwerkingen, zoals irritatieve en obstructieve mictieklachten, beperkt zijn (Grado 1999, Battermann 2000). De resultaten zijn waarschijnlijk het best bij een oorspronkelijk laag PSA, Gleason score <7, ≤cT2 stadium en ruim interval (meer dan 4 jaar) tussen eerste behandeling en constatering van lokaal recidief. Lange termijn resultaten zijn echter niet bekend en ook vergelijkende studies zijn niet gepubliceerd.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn beperkte aanwijzingen dat brachytherapie voor een PSA-recidief na externe radiotherapie gunstige effecten zou kunnen hebben met relatief weinig bijwerkingen bij een geselecteerde groep patiënten. <i>C: Grado 1999, Battermann 2000</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

De ervaring met deze techniek is nog onvoldoende om hierover in een richtlijn voor de standaard patiëntenzorg aanbevelingen te kunnen formuleren. Verder onderzoek naar de lange termijn uitkomsten voor wat betreft effectiviteit en schade is noodzakelijk. Om ervaring met salvage brachytherapie op te doen is een minimum aantal ingrepen per jaar vereist. Dit kan alleen worden opgebouwd als de behandeling gecentraliseerd wordt aangeboden.

## Aanbevelingen

De keuze voor salvage brachytherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep. Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.

## Referenties

Battermann JJ. Feasibility of permanent implant for prostate cancer after previous radiotherapy in the true pelvis. *Radiother Oncol* 2000;57:297-300.  
Grado G, Collins J, Kriegshauser J. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.

### 5.2.3.4. Hormonale therapie

## Bespreking literatuur

Er bestaat geen literatuur over hormonale behandeling bij PSA-recidief na externe bestraling.

## Aanbevelingen

Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen. Indien de patiënt toch hormonale therapie wenst, dienen de voor- en nadelen van de aanvullende behandeling te worden afgewogen tegen actief volgen.

## 5.3. Na brachytherapie

Ook na brachytherapie is een PSA-stijging meestal de eerste aanwijzing voor een recidief. De criteria voor PSA-recidief na brachytherapie en de aanvullende diagnostiek na brachytherapie zijn hetzelfde als na externe radiotherapie (zie 5.2.1 en 5.2.2).

### 5.3.1. Hoe wordt de diagnose van een PSA-recidief na brachytherapie vastgesteld?

## Bespreking literatuur

Omdat de prostaat nog in situ is daalt ook hier het PSA meestal niet tot onmeetbaar lage waarden. De PSA-daling na brachytherapie is vaak langzaam en het kan meer dan 5 jaar duren voor het PSA-nadir wordt bereikt (Grimm 2001). De ASTRO criteria voor PSA-recidief gelden ook voor de brachytherapie. Hoewel het PSA-nadir een belangrijke factor is, kan geen absolute waarde gegeven worden waarbij sprake is van een succesvolle behandeling. De 'PSA-bounce' is na brachytherapie vaak meer uitgesproken dan na EBRT en het kan 1 tot 1,5 jaar duren voor het PSA weer daalt en dan vaak een lagere waarde bereikt dan daarvoor als nadir was geconstateerd (Reed 2003). De waarde van aanvullend onderzoek (botscan, CT scan, MRI) is beperkt (zie 5.2.2). Histologisch bewijs van lokaal recidief is noodzakelijk om een salvage behandeling te overwegen, hoewel de waarde van biopten kritisch beschouwd moet worden (Crook 2000).

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Een 'PSA-bounce' na brachytherapie is een tijdelijke stijging circa twee jaar na behandeling.
<b>Niveau 4</b>	Op basis van internationale consensus worden 'drie opeenvolgende stijgingen van het PSA' (met een minimum interval van drie maanden) als een PSA-recidief na brachytherapie beschouwd.

## Aanbeveling

Het PSA-belooft na brachytherapie moet vanwege het bestaan van de 'PSA-bounce' voorzichtig worden geïnterpreteerd. Pas bij een driemaal achtereenvolgens gemeten PSA-stijging, met een minimum interval van drie maanden, wordt gesproken van een PSA-recidief na brachytherapie.



## Referenties

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.  
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.  
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.  
Reed D, Wallner K, Merrick G, et al. Clinical correlates to PSA spikes and positive repeat biopsies after prostate brachytherapy. *Urology* 2003;62:683-8.

### 5.3.2. Wat is de beste behandeling voor patiënten met een lokaal recidief na brachytherapie?

De curatieve behandelingsmogelijkheden bij een PSA-recidief na brachytherapie zijn salvage radicale prostatectomie, externe radiotherapie en (tweede) brachytherapie. Met cryotherapie en High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is nog te weinig ervaring opgedaan om dit als salvage behandeling te kunnen aangeven en de complicaties zijn zeker niet minder dan bij de andere modaliteiten (de la Taille 2000). De indicaties voor deze in opzet curatieve behandeling na brachytherapie komen overeen met die na EBRT (zie 5.2.3.1). Dit laatste is moeilijk in te schatten maar pre-brachytherapie bekende risicofactoren, zoals PSA, Gleasonscore en klinisch stadium zijn van belang. Bij een PSA-verdubbelingstijd van >6 maanden is de kans op metastasen kleiner (Tefilli 1998). Een duur van meerdere jaren tussen brachytherapie en het PSA-recidief past bij een lokaal recidief, terwijl een vroeg PSA-recidief gezien wordt bij metastasering.

## Referenties

De la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *Urology* 2000;55:79-84.  
Tefilli MV, Gheiler EL, Tuguert R, et al. Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;52:224-9.

#### a. Salvage prostatectomie

Vanwege de ernstige bijwerkingen wordt de salvage prostatectomie maar zelden uitgevoerd. In de literatuur zijn maar weinig gegevens te vinden over salvage prostatectomie na brachytherapie (Beyer 2003, Battermann 2004).

## Referenties

Battermann JJ. Salvage treatment in local relapses after permanent prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004;71 suppl 2:S21.  
Beyer DC. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Sem Rad Oncol* 2003;13:158-65.

#### b. Externe radiotherapie

Er zijn weinig resultaten bekend van EBRT als salvage na brachytherapie. Een lang interval is gunstig om twee redenen: de kans op metastasen is kleiner en de kans op ernstige stralenschade is kleiner. Ook hier is een goede patiëntselectie van belang (Beyer 2003).

## Referentie

Beyer DC. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Sem Rad Oncol* 2003;13:158-65.

#### c. Tweede brachytherapie

Op beperkte schaal wordt een tweede brachytherapie toegepast als salvage behandeling (Wallner 1990, Battermann 2000). Net als bij EBRT is ook hier een lang interval gunstig. Bij een lang interval is de kans op alleen een lokaal recidief groter, resulterend in een beter resultaat en is ook de kans op ernstige bijwerkingen beperkt.

## Referenties

Battermann JJ. Feasibility of permanent implant for prostate cancer after previous radiotherapy in the true pelvis. *Radiother Oncol* 2000;57:297-300.

Wallner KE, Nori D, Morse MJ et al. 125-Iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. J Urol 1990;144:704-6.

#### **d. Palliatieve hormonale therapie.**

Er is geen literatuur gevonden over hormonale behandeling bij PSA-recidief na externe bestraling.

#### **Conclusie**

<b>Niveau 4</b>	Er zijn weinig gegevens over de effecten van curatieve behandelingen na brachytherapie. Radicale salvage prostatectomie, externe radiotherapie en brachytherapie worden als behandelopties beschreven, doch de toepassing is zeer afhankelijk van het interval tussen eerste behandeling en vaststellen van recidief. Bij een kort interval is de kans op langdurige bijwerkingen en complicaties groter dan bij een lang interval.
-----------------	--

#### **Aanbevelingen**

Salvage behandelingen na brachytherapie kunnen alleen na een lang interval (4-5 jaar) overwogen worden.  De keuze van de behandeling bij patiënten met een lokaal recidief na brachytherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, co-morbiditeit en tumor-karakteristieken waarbij de voor- en nadelen van de behandeling worden afgewogen tegen actief volgen.
---

#### **5.4 Ondersteunende zorg en voorlichting (zie ook Hoofdstuk 7)**

De uroloog geeft informatie over de ziekte en de behandelopties.

Daarnaast is het van belang dat de patiënt door de uroloog wordt gewezen op de mogelijkheid om met de oncologieverpleegkundige verder te praten over de behandelopties en de mogelijke consequenties voor de patiënt (zie ook 1.5 en 2.4).

#### **Communicatie**

Afstemming met betrokken disciplines over het beleid vindt tijdig en regelmatig plaats.

Zo nodig worden de huisarts en de verwijzende specialist op de hoogte gesteld over het beleid.

## Hoofdstuk 6: Behandeling Gemetastaseerd Prostaatacarcinoom

Patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom kunnen niet meer genezen worden en de behandeling is dus palliatief. Deze bestaat uit hormonale behandeling door middel van orchidectomie of medicatie (zie 6.1). Na mediaan twee jaar ontstaat er een ongevoeligheid van prostaatacarcinoom voor deze behandeling (Schellhammer 1996). Dit uit zich in biochemische, subjectieve of objectieve progressie. Op het moment dat progressie optreedt, wordt gesproken van een hormoon resistent of hormoon refractair prostaatacarcinoom (HRPC). In dat geval is het de vraag of de primaire hormoonbehandeling moet worden gecontinueerd (zie 6.2.1) en wat de mogelijkheden zijn van zogenaamde tweedelijns behandelingen zoals secundaire hormoonbehandeling (zie 6.2.2), radiotherapie (zie 6.2.3), chemotherapie (zie 6.2.4), en bisfosfonaten (zie 6.2.5). In geval van pijn is daarnaast reguliere medicamenteuze pijnbestrijding aangewezen (zie 6.2.6).

### 6.1. Hormonale behandeling

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). 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 instandhouden van het prostaatacarcinoom. Van het circulerende testosteron wordt 95% geproduceerd in de testes en 5% in de bijnier.

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). De belangrijkste vormen van hormonale behandeling zijn bilaterale orchidectomie, oestrogenen, LHRH analogen, anti-androgenen en maximale androgeen blokkade. Het effect van hormonale behandeling bij het prostaatacarcinoom is onomstotelijk aangetoond en staat niet ter discussie (Byar 1988). De vraag is dus niet óf maar welk type hormonale behandeling wordt aanbevolen (zie 6.1.1). Ook is onduidelijk wat de beste timing van de hormonale behandeling is, direct na het stellen van de diagnose of wanneer er progressie is (zie 6.1.2). Tot slot is de vraag wat de beste toedieningswijze (continue of intermitterend) is (zie 6.1.3).

#### 6.1.1. Wat is het beste type hormonale behandeling?

##### Bespreking literatuur

##### Chirurgische castratie - bilaterale orchidectomie

De gouden standaard, waarmee alle andere behandelingen vergeleken worden, is nog steeds de bilaterale orchidectomie (Murphy 1983). Chirurgische castratie reduceert de circulerende testosteronspiegels met 95%. Deze chirurgische procedure kan eenvoudig uitgevoerd worden onder lokale anesthesie. Een goede respons kan verwacht worden in ongeveer 80% van de patiënten.

##### LHRH-analogen

Luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH) wordt afgescheiden door de hypothalamus en stimuleert de hypofyse om LH, 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 analogen 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 analogen verbeteren de overleving even effectief als een bilaterale orchidectomie of behandeling met oestrogenen (Haapliainen 1991, Johansson 1991, Waymont 1992). Ze hebben echter niet de ernstige cardiovasculaire bijwerkingen die bij oestrogenen zijn waargenomen (de Voogt 1986). In een tweetal studies is behandeling met een LHRH analogon vergeleken met orchidectomie waarbij de kwaliteit van leven werd gemeten (Nygard 2001, Potosky 2001). Beide studies lieten geen verschil zien. Wel werd bij behandeling met een LHRH

analogon vaker gynecomastie gerapporteerd en werd de algehele gezondheidstoestand minder goed ervaren als bij behandeling met orchidectomie.

### **Anti-androgenen**

De secretie van testosteron kan op testiculaire niveau geëlimineerd worden, maar ook door de werking van testosteron op cellulair niveau in de prostaat te blokkeren. In het laatste geval wordt gebruik gemaakt van anti-androgenen.

De anti-androgenen worden geïnclassificeerd in steroïdale en non-steroïdale androgenen. Beide typen anti-androgenen werken als een perifere receptorblokker en gaan hiermee de competitie aan met het testosteron op cellulair niveau. Daarnaast hebben steroïdale anti-androgenen een progestageen effect met een centrale werking op de hypofyse. Het gevolg van dit verschil is dat non-steroïdale antiandrogenen het serum testosteron niet verlagen doch zelfs enigszins verhogen, terwijl steroïdale anti-androgenen zowel het serum testosteron als de LH-spiegels verlagen.

### **Non-steroïdale anti-androgenen**

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, Chang 1996). Dit waren kleine studies met methodologische tekortkomingen en niet eensluidende conclusies. De belangrijkste bijwerkingen van flutamide zijn pijnlijke borsten, misselijkheid, diarree en leverfunctiestoornissen (Schröder 2004).

Bicalutamide is een hoog selectief niet-steroïdaal antiandrogeen dat nauwelijks de bloed-hersen barrière passeert. Het effect van bicalutamide bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom 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, Tyrrell 1998). De bijwerkingen van bicalutamide zijn gynecomastie in 25 tot 49% van de gevallen en pijn in de borsten in 34-40% van de gevallen en komen meer voor wanneer de behandeling als monotherapie wordt ingezet dan wanneer het in combinatie met een LHRH analoog wordt gegeven (Tyrrell 1998).

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).

### **Steroïdale anti-androgenen**

Cyproteron acetaat (CPA) is een steroïdaal anti-androgeen waarvan de werking als monotherapie in een aantal langlopende studies is onderzocht (Pavone-Macaluso 1986, Schröder 2004). Er werd geen verschil gezien in tijd tot progressie en overleving tussen CPA en DES en tussen CPA en flutamide. Bij CPA werden in het algemeen minder bijwerkingen waargenomen dan 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 luteïniserend hormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH) en daardoor de productie van testosteron. Het meest gebruikte orale oestrogeen is diethylstilbestrol (DES) dat het meest effectief is in een dosis van 5 mg/dag. Bij deze dosis werden echter ernstige cardiovasculaire bijwerkingen gerapporteerd (Byar 1988, Garnick 1984). Een dosis van 1 mg per dag verlaagt de circulerende testosteronspiegels in het bloed niet genoeg, terwijl een dosis van 3 mg per dag wel effectiever is maar een grotere kans op bijwerkingen geeft (Shearer 1973).

In gerandomiseerde studies, uitgevoerd door de Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Byar 1998, VACURG 1967), de Leuprolide Study Group (Garnick 1984) en de EORTC Genito-Urinary Group (De Voogt 1986, Pavone-Macaluso 1986) zijn de cardiovasculaire bijwerkingen van orale oestrogenen vergeleken met

andere hormonale behandelingen. De aard en frequentie van cardiovasculaire bijwerkingen was in vergelijking met andere niet-oestrogene hormonale therapieën significant hoger bij behandeling met orale oestrogenen (Cox 1995). Derhalve worden orale oestrogenen niet meer toegepast bij de behandeling van het gemetastaseerde prostaatacarcinoom.

In Scandinavië is een onderzoek verricht waarbij een parenteraal oestrogeen (poly-estradiol) vergeleken is met gecombineerde androgeenblokkade (Hedlund 2002) Wat betreft de overleving werd geen verschil gevonden en ook de cardiovasculaire bijwerkingen waren niet duidelijk verschillend bij patiënten met gemetastaseerde ziekte (Mikkola 2005). Een nieuwe toepassing is de transdermale applicatie van oestrogenen, er zijn echter nog te weinig data om deze methode algemeen toe te passen. (Ockrim 2003). Theoretische voordelen van de parenterale oestrogenen zijn het ontbreken van osteoporose en het behoud van cognitieve functie. (Scherr 2002, Scherr 2003).

### Maximale androgeen blokkade

Indien hormonale behandeling door middel van een orchidectomie of een LHRH analoog wordt gecombineerd met een anti-androgeen, wordt gesproken van maximale of complete androgeen blokkade (MAB).

Uit de meta-analyse van Samson et al bleek een minimaal voordeel van MAB met betrekking tot de algehele overleving, een voordeel dat overigens niet gold voor een subgroep van patiënten met gunstige prognostische kenmerken (Samson 2002). In de Cochrane review werden 27 studies met in totaal 8276 patiënten geanalyseerd (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000). Hierin werd geconcludeerd dat er met betrekking tot de effectiviteit geen significant voordeel wordt gezien voor MAB in vergelijking met alleen orchidectomie of behandeling met een LHRH analoog. Uit één studie bleek dat de kwaliteit van leven bij MAB (orchidectomie plus flutamide) slechter was dan bij orchidectomie alleen (Moynour 1998).

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Hormonale behandeling is de meest effectieve therapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom en daarmee de behandeling van eerste keuze. <i>A1: Byar 1988</i>
<b>Niveau 1</b>	Bilaterale orchidectomie of monotherapie met een LHRH analoog is even effectief als maximale androgeen blokkade (bilaterale orchidectomie of LHRH analoog in combinatie met een anti-androgeen) <i>A1: Samson 2002, PCTCG</i>

### Overige overwegingen

Er bestaat geen consensus over welke hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom de voorkeur verdient. Een verschil in overleving en kwaliteit van leven tussen orchidectomie en behandeling met LHRH analoog 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 analoog. Toch bleek uit een inventarisatie in 2000 dat orchidectomie in Nederland slechts bij 5% van alle patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom die primair hormonaal behandeld werden, wordt toegepast. De overige 95% werden behandeld met een LHRH analoog al dan niet gecombineerd met een anti-androgeen (van Bezooijen, schriftelijke mededeling).

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 en deze therapie in Nederland ook voorhanden is.

Indien een patiënt met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom om hem moverende redenen geen volledige behandeling in de zin van een orchidectomie of LHRH analoog wenst, kan als alternatief een initiële behandeling met monotherapie bicalutamide 150 mg worden overwogen. Hierbij wordt opgemerkt dat dit preparaat in Nederland (nog)

niet geregistreerd is als monotherapie bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom.

### Aanbevelingen

Hormonale behandeling is de therapie van eerste keuze bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Hiervoor wordt bij voorkeur gekozen voor een bilaterale orchidectomie, LHRH analoog of een parenteraal oestrogeen.

Maximale androgeen blokkade wordt niet aanbevolen als 1<sup>e</sup> lijns behandeling.

### 6.1.2. Wat is de beste timing voor hormonale behandeling?

#### Bespreking 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 prostaatcarcinoom wordt gesteld of dat het mogelijk is om deze behandeling uit te stellen tot het moment dat zich subjectieve, biochemische dan wel objectieve progressie voordoet (Newling, 2001). Het aantal studies hieromtrent is beperkt, de resultaten spreken elkaar tegen en de studies hebben bovendien methodologische tekortkomingen (Nesbit 1950, Byar 1988). In de Medical Research Council studie werden 934 patiënten gerandomiseerd tussen directe en uitgestelde hormonale behandeling (orchidectomie of LHRH analoog). 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, dwarsleasies) gemeld in de direct behandelde groep. Er bestaan geen publicaties waarin een kosteneffectiviteitanalyse met betrekking tot beide behandelopties is verricht.

#### Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat directe hormonale therapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom leidt tot minder complicaties (pathologische fracturen en dwarsleasies) dan uitgestelde behandeling. <i>A2: MRC-studie</i>
-----------------	--

#### Overige overwegingen

Het bewijs dat directe hormonale behandeling beter is dan een uitgestelde behandeling is niet overtuigend. 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 co-morbiditeit en het effect van de therapiekeuze op de kwaliteit van leven.

#### Aanbeveling

Op individuele basis wordt besloten wanneer gestart wordt met hormonale therapie.

### 6.1.3. Wat is het beste schema van hormonale behandeling?

#### Bespreking literatuur

In 1987 werd voor het eerst over het concept intermitterende hormonale behandeling gepubliceerd (Trachtenberg 1987). Het betreft een experimentele studie bij ratten waarin geconcludeerd werd dat continue behandeling superieur is ten opzichte van intermitterende behandeling met betrekking tot het gemeten tumorvolume. Daarmee werd het concept van intermitterende behandeling nog niet verlaten (Gleave 1998). In vitro studies suggereerden dat in geval van intermitterende hormonale behandeling de tijd tot progressie langer is dan bij continue behandeling (Bruchovsky 1990). Intussen zijn er meerdere beperkte klinische studies verricht (Prapotnich 2003, Albrecht 2003). Uit recente klinische studies is gebleken dat het concept werkt en uitvoerbaar is. De follow-up was kort maar de resultaten bij intermitterende behandeling waren in ieder geval niet slechter dan continue behandeling. Het effect op de tijd tot progressie, de overleving en kwaliteit van leven zal nog in grote gerandomiseerde studies moeten worden aangetoond.

## Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Er zijn geen resultaten van gerandomiseerde studies bekend met betrekking tot het effect van intermitterende hormonale behandeling versus continue hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom.
-----------------	--

## Overige overwegingen

Argumenten voor intermitterende hormonale behandeling zijn dat het mogelijk minder bijwerkingen heeft dan continue behandeling en daarmee een gunstig effect op de kwaliteit van leven. Ook kan intermitterende behandeling een gunstiger kosteneffectiviteitsprofiel hebben. Deze elementen zijn echter nog niet goed onderzocht. Intermitterende hormonale behandeling dient thans dan ook als een experimentele therapie beschouwd te worden.

## Aanbeveling

Intermitterende hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom is een experimentele therapie en wordt bij voorkeur alleen in studieverband toegepast.

## Referenties

- 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.
- Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;47(1A Suppl):38-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1991-8.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8.
- Garnick MB. Hormonal Therapy in the Management of Prostate Cancer: An Historical Overview. *Mol Urol* 1999;3:175-82.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51:389-96.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

Newling D. Advanced prostate cancer: immediate or deferred hormone therapy? Eur Urol 2001;39 Suppl 1:15-21.

Nygaard 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.

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.

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.

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.

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.

Schellhammer PF. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate. Urology 1996;47:622-8.

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.

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.

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.

Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. J Urol 2002;167:535-8.

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.

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.

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.

Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. J Urol 1987;137:785-8.

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.

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.

### **6.3. Wat zijn de behandelingsmogelijkheden bij patiënten met een hormoon resistent prostaatacarcinoom (HRPC)?**

Over de exacte definitie van het HRPC bestaat controverse. Een frequent gehanteerd criterium is een stijging van het PSA met 50% ten opzichte van de laagst gemeten PSA-waarde na start van de hormonale behandeling (nadir), ten minste twee maal bepaald met een tussenliggende periode van minimaal twee weken (Waselenko 1997). Bublely et al definieerden criteria voor PSA verandering bij patiënten met een hormoon resistent prostaatacarcinoom om zodoende een uniforme rapportage te krijgen wat betreft behandelingsresultaten. De PSA dient minimaal 50% te dalen en deze daling dient geconformeerd te worden. De PSA responsduur loopt tot aan het moment dat de PSA weer boven de 50% daling uitkomt. De tijd van PSA progressie wordt gemeten vanaf de start van de therapie.



Het mechanisme dat leidt tot hormoonresistentie is nog niet volledig opgehelderd (Logothetis 1994). De mediane overleving van patiënten met een HRPC is 10 maanden. De overleving varieert van gemiddeld 6 maanden bij patiënten met ongunstige prognostische factoren tot gemiddeld 18 maanden bij patiënten met gunstige prognostische factoren. De relevante prognostische factoren die tot op heden zijn geïdentificeerd zijn (Collette 2004, Matzkin 1993):

1. biochemisch – hemoglobine (Hb), PSA, bezinking (BSE), alkalische fosfatase (AF), kreatinine, lactaat dehydrogenase (LDH),
2. objectief – aantal botmetastasen, Gleasonscore, leeftijd, gewicht,
3. subjectief – performance status en pijn.

Een probleem bij het beoordelen van de literatuur is dat in een groot aantal studies niet gestratificeerd is voor voornoemde prognostische factoren. Dit maakt het vergelijken van de verschillende studies moeilijk. Daarnaast bestaat er geen consensus over hoe een positieve respons moet worden gedefinieerd (Dawson 1997, Scher 1996). De werkgroep hecht het meeste belang aan de effecten op kwaliteit van leven en de overleving. Een kanttekening daarbij is dat het in deze patiëntencategorie vaak moeilijk is de exacte doodsoorzaak te achterhalen, zodat er een tendens is om de algehele overleving en niet de ziekte-specifieke overleving als respons te gebruiken.

In de praktijk vormen patiënten met een HRPC een uiterst heterogene groep variërend van asymptomatische patiënten in goede conditie, met een beperkt aantal metastasen en slechts geringe biochemische progressie tot symptomatische patiënten in slechte conditie met algehele malaise, pijnlijke botmetastasen, plasklachten, hematurie, pathologische fracturen of myelumcompressie. Vanwege deze heterogeniteit is het lastig een eenduidig beleid bij patiënten met een HRPC te formuleren. Bij het afwegen van de verschillende behandelingsmogelijkheden dienen derhalve altijd de klinische conditie van patiënt, zijn prognose en zijn eigen wensen in overweging genomen te worden.

#### **Referenties**

- Bubleby GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7.
- Collette L, van Andel G, Bottomley A, et al. Is baseline quality of life useful for predicting survival with hormone-refractory prostate cancer? A pooled analysis of three studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2004;22:3877-85.
- Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33:560-5.
- Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21:620-9.
- Matzkin H, Perito PE, Soloway MS. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72 (Suppl):3788-92.
- Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1623-34.
- Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1997;11:1551-60.

### **6.3.1. Dient de hormonale behandeling gecontinueerd te worden als zich een HRPC heeft ontwikkeld?**

#### **Bespreking literatuur**

In de literatuur zijn slechts twee retrospectieve analyses hieromtrent bekend. De Eastern Cooperative Oncology Group heeft in de door haar uitgevoerde studies 55 patiënten met een HRPC geïdentificeerd bij wie de hormonale behandeling is gestaakt (Taylor 1993). Het staken bleek een onafhankelijke ongunstige prognostische factor voor overleving te zijn. Deze resultaten konden echter niet bevestigd worden in een gelijksoortige analyse uitgevoerd door de Southwest Oncology group (Hussain 1994). In een groep van 207 patiënten met een HRPC werd bij 34 patiënten de hormonale behandeling gestaakt. Er bleek geen verschil in overleving. Wel zijn er een tweetal studies die hebben aangetoond dat bij patiënten met een HRPC toediening van androgenen leidt tot progressie van de

tumor waarmee wordt gesuggereerd dat er nog steeds hormoongevoelige cellen aanwezig zijn (Fowler 1981, Manni 1988).

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De literatuur is niet conclusief met betrekking tot de vraag of de hormonale behandeling bij patiënten met een HRPC gestopt kan worden.
-----------------	---

### Overige overwegingen

In de geraadpleegde leerboeken (Walsh, et al. (eds). Campell's urology, Eighth Edition, 2002 en Vogelzang, et al. Genitourinary Oncology, second edition, 2000) alsmede in de richtlijnen voor prostaatcarcinoom van de European Association of Urology (EAU) wordt door alle auteurs geadviseerd in geval van HRPC de hormonale behandeling te continueren (Aus, 2001). De werkgroep sluit zich aan bij dit advies.

### Aanbeveling

Bij patiënten met een hormoon resistent gemetastaseerd prostaatcarcinoom (HRPC) wordt de hormonale behandeling gecontinueerd.
---

### Referenties

- Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J Urol 1981;126:372-5.
- 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 1994;12:1868-75.
- 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;6:1456-66.
- Aus 2001
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:2167-72.

### 6.2.2. Is secundaire hormonale behandeling zinvol bij patiënten met een HRPC?

Indien het testosteron in het serum zich op castratieniveau bevindt, vallen alle andere hierna genoemde hormonale manipulaties onder de zogenoemde secundaire hormonale behandeling.

1. Gericht op het reduceren van circulerende androgenen:
  - a. Orchidectomie
  - b. Suppressie van de bijnier (corticosteroiden, ketoconazol, aminogluthetimide)
2. Een mogelijk direct toxisch effect (ketoconazol, oestrogenen, progestagenen)
3. Androgeen receptor blokkade (anti-androgenen)
4. Overige receptor blokkade (tamoxifen, somatostatine blokkers, calcitriol, retinoiden)

### Bespreking literatuur

Behoudens de behandeling met corticosteroiden, geeft geen enkele secundaire hormonale manipulatie een betere overleving of een betere kwaliteit van leven (Smith 1997). Van alle voornoemde behandelingsvormen is uitgebreide literatuur voorhanden. Een uitvoerige bespreking van deze literatuur voert in het kader van de richtlijn echter te ver.

Van behandeling met corticosteroiden 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 (Fossa 2001, Small 2000). Tot slot zijn er meerdere studies waarbij is aangetoond dat het staken van behandeling met anti-androgenen bij patiënten die worden behandeld door middel van maximale androgeen blokkade zinvol is (Logothetis 1994, Collette 2004, Matzkin 1993). Behoudens een daling van het PSA kan bij symptomatische patiënten ook een afname van de (pijn)klachten gezien worden (Logothetis 1994).

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Behandeling met corticosteroiden (prednison 2 dd 5 mg) bevordert de kwaliteit van leven bij symptomatische patiënten met een HRPC. <i>A2: Fossa 2001, Small 2000</i>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten die hormonaal worden behandeld door middel van maximale androgeen blokkade en een HRPC ontwikkelen, stoppen met het anti-androgeen zinvol is. <i>Logothetis 1994</i>

### Overige overwegingen

Langdurig gebruik van prednison heeft nadelen vanwege de bijwerkingen. Daarom is het de vraag of prednison moet worden voorgeschreven bij patiënten met een HRPC die asymptomatisch zijn of bij wie de pijn adequaat wordt bestreden met niet-opioïde analgetica. Vooral indien er opioïde analgetica nodig zijn ter bestrijding van de pijn, lijkt prednison een zinvolle toevoeging.

### Aanbeveling

Bij patiënten met een HRPC in een, symptomatisch, verder gevorderd stadium dient in ieder geval behandeling met 2dd 5 mg prednison overwogen te worden.

### Referenties

- Collette L, van Andel G, Bottomley A, et al. Is baseline quality of life useful for predicting survival with hormone-refractory prostate cancer? A pooled analysis of three studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2004;22:3877-85.
- 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;19:62-71.
- Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21:620-9.
- Matzkin H, Perito PE, Soloway MS. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72 (Suppl):3788-92.
- Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000;18:1440-50.
- Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15:3-12.

### 6.2.4. Is radiotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?

#### Bespreking literatuur

Ossale metastasen kunnen complicaties veroorzaken zoals pijn, pathologische fracturen, dreigende dwarslesies, syndromen van wortelcompressie en hypercalcaemie. De keuze voor een behandeling is afhankelijk van de klachten, levensverwachting, lokalisatie van de metastasen en of er sprake is van een solitaire metastase of diffuse ossale metastasering.

In geval van lokale pijn resulteert radiotherapie bij 70-80% van de patiënten in vermindering van de pijn. De effectiviteit van radiotherapie is in verschillende prospectieve en retrospectieve studies onderzocht (Wu 2003, Falkmer 2003, Arcangeli 1989). In gerandomiseerde studies is gekeken naar het effect bij verschillende fractioneringsschema's, maar er kon geen duidelijke dosis response relatie worden gevonden (Madsen 1983, Hoskin 1992, Niewald 1996). De Nederlandse botmetastasen studie gaf het antwoord op de vraag of een eenmalige bestraling even effectief is als een gefractioneerd schema. 1200 patiënten werden gerandomiseerd tussen 1x8 Gy en 6x4 Gy en hierbij bleek er geen verschil in response, overleving, gebruik van medicatie kwaliteit van leven of bijwerkingen (vd Linden 2004).

In geval van instabiliteit en/of groot gevaar voor fractuur, wanneer meer dan eenderde van de cortex is aangedaan, heeft chirurgische interventie de voorkeur. Nadien moet het gehele osteosynthesegebied worden bestraald om verplaatsing van metastasen te voorkomen en fixatie te waarborgen. Indien geen chirurgie mogelijk is, wordt

radiotherapie geadviseerd (vd Linden 2004).

In het geval van dreigende dwarslesie of wortelcompressie is radiotherapie in combinatie met hoge dosis steroïden geïndiceerd.

In geval van diffuse pijnklachten ten gevolge van multipale botmetastasen is een systemische behandeling met een radionuclide een optie. In gerandomiseerde studies is het gebruik van strontium, samarium en rhenium onderzocht op vermindering van pijn (Bauman 2005, Finlay 2005). Er bleek geen overlevingswinst, wel was er een vermindering van pijnklachten gedurende enkele maanden.

Uit een studie van Quilty bleek dat hemibody bestraling even effectief is (Quilty 1994).

### Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Er is aangetoond dat externe radiotherapie een effectieve behandeling is bij pijn door ossale metastasen. Daarbij is er geen verschil in effectiviteit en toxiciteit tussen een dosis van 8 Gy en een gefractioneerde bestraling. <i>A2: vd Linden 2004, Madsen 1983, Hoskin 1992</i>
<b>Niveau 1</b>	Het gebruik van radionucliden kan de pijn verlichten in geval van diffuse ossale metastasen. <i>A2: Finlay 2005, Quilty 2004</i>

### Overige overweging

Gebruik van radionucliden als beschreven hebben een duidelijke kans op hematologische toxiciteit (leukopenie, trombopenie) en kunnen daarom niet gebruikt worden als gedacht wordt aan chemotherapie bij de patiënt.

### Aanbevelingen

Een eenmalige bestraling van 8 Gy wordt aanbevolen bij patiënten met een beperkt aantal (1-3) pijnlijke botmetastasen.

Het gebruik van radionucliden wordt overwogen bij multipale pijnlijke botmetastasen waarbij conventionele analgetica onvoldoende zijn, lokale radiotherapie niet mogelijk is en chemotherapie geen optie meer is.

### Referenties

Arcangeli G, Micheli A, Giannarelli D, et al. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14:95-101.

Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Therapeutic Radiopharmaceutical Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. *Radiother Oncol* 2005;75:258-70.

Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42:620-33.

Finlay IG, Mason MD. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.

Hoskin PJ, Price P, Easton D, et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992;23:74-8.

Madsen EL. Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomised trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1775-9.

Niewald M, Tkocz HJ, Abel U et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomised trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1085-9.

Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.

Van der Linden YM, Lok JJ, Martijn H, et al. For the Dutch Bone Metastasis Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528-37.

Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.

### 6.2.4. Is chemotherapie zinvol bij patiënten met een HRPC?

#### Bespreking literatuur

Chemotherapie bij patiënten met een HRPC heeft decennia lang geen therapeutische rol van betekenis gespeeld. Studies met onder andere carboplatin, gemcitabine, idarubicine, suramin, vinblastine, adriamycine al dan niet in combinatie met secundaire hormonale behandeling lieten geen consistent positief effect zien op de duur van de overleving noch op de kwaliteit van leven (Gilligan 2002, Heidenreich 2001). In de jaren negentig van de vorige eeuw zijn voor het eerst twee studies gepubliceerd waaruit bleek dat mitoxantrone samen met een lage dosis prednison een gunstig effect had bij ongeveer 30% van de patiënten, gemeten naar het effect op pijn, analgeticagebruik en PSA-dalingen (Tannock 1996; Kantoff 1999). Geen van deze studies toonde echter een effect op overleving. Later bleek uit studies met docetaxel en paclitaxel, al dan niet in combinatie met prednison of estramustine, wel een gunstig effect (Tannock 2004, Petrylak 2004). In de studie beschreven door Tannock et al werden 1006 mannen met HRPC gerandomiseerd tussen behandeling met docetaxel in een wekelijks schema met 30 mg/m<sup>2</sup>, dan wel een driewekelijks schema met 75 mg/m<sup>2</sup>, of mitoxantrone, alle studiearmen in combinatie met prednison 2 dd 5 mg. De winst van docetaxel elke 3 weken bedroeg 2,5 maand (18,9 versus 16,5) ten opzichte van mitoxantrone/prednison en vertaalde zich naar een risicoreductie in de kans op overlijden van 24% (p=0.009). Wanneer de overleving in beide docetaxel armen werd vergeleken met mitoxantrone dan kwamen de docetaxel armen er beter uit (risicoreductie 17%, p= 0,03). De wekelijkse docetaxel arm vertoonde weliswaar een trend naar betere overleving maar deze was niet significant (risicoreductie 9%, p=0,3). Het driewekelijks schema docetaxel werd over het geheel opvallend goed verdragen met slechts 2,7% febriële neutropenie en graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit <5%. De pijnrespons, gemeten door middel van een individuele pijnscore en analgeticagebruik, en PSA-respons waren significant hoger bij behandeling met docetaxel elke drie weken (respectievelijk 35% versus 22%, p=0,01 en 45% versus 32%, p= 0,0005) ten opzichte van mitoxantrone. Belangrijk was tevens dat de kwaliteit van leven, gemeten middels de FACT-P score, significant vaker verbeterde bij de patiënten die met docetaxel werden behandeld. Verbetering van kwaliteit van leven, gedefinieerd als een >16 punten verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde, werd gezien bij 22% van de Docetaxel driewekelijks behandelde patiënten versus 13% in de mitoxantrone/prednison patiënten (p=0,009). Daarmee werd duidelijk dat de patiënten dus niet alleen langer leefden, maar zich ook beter voelden. In de studie van Petrylak et al werd docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) in combinatie met estramustine (3 dd 280 mg, d1-5) vergeleken met mitoxantrone/prednison, in 770 mannen met HRPC. Ook in deze studie was de mediane overleving in de met docetaxel behandelde groep significant 2 maanden langer (18 versus 16 maanden), hetgeen zich vertaalde naar een risicoreductie op overlijden van 20% (p=0,01). Daartegenover stond dat meer ernstige bijwerkingen werden gezien in de docetaxel/estramustine behandelde patiënten: graad 3-4 cardiovasculair en diepe veneuze trombose 15 versus 7% (ondanks gebruik van cumarine) en graad 3-4 gastro-intestinale bijwerkingen 20 versus 5%.

## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	In twee onafhankelijke gerandomiseerde onderzoeken is aangetoond dat docetaxel in combinatie met prednison of estramustine bij patiënten met HRPC de levensverwachting mediaan verlengt met twee tot drie maanden en de kwaliteit van leven verbetert bij één op de vijf patiënten met HRPC. <i>A2: Tannock 1996, Petrylak 2004</i>
<b>Niveau 1</b>	De combinatie docetaxel/prednison in een driewekelijks schema geeft een vergelijkbare overlevingswinst als de combinatie docetaxel/estramustine, maar met minder toxiciteit. <i>A2: Tannock 1996, Petrylak 2004</i>

## Overige overwegingen

Op grond van voornoemde onafhankelijke studies kan worden gesteld dat docetaxel in een driewekelijks schema in combinatie met prednison als de gouden standaard en als referentie voor toekomstige studies bij het HRPC moet worden beschouwd. Hoewel ook de combinatie docetaxel/estramustine een gunstig effect heeft op de

overleving, verdient de combinatie met docetaxel/prednison gezien de geringere toxiciteit de voorkeur. In principe komen alle patiënten met een HRPC die chemotherapie kunnen ondergaan, voor deze behandeling in aanmerking. Met de patiënt dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt waarbij het bescheiden overlevingsvoordeel van ruim twee maanden en de bescheiden kans (22%) op een verbetering van de kwaliteit van leven wordt afgezet tegen de nadelen van de behandeling in de zin van mogelijke ziekenhuisopnames en bijwerkingen (alopecia, huid- en nagelafwijkingen, neurotoxiciteit, infecties ten gevolge van neutropenie, misselijkheid/braken en algehele malaise). Ook hier geldt dat de aanzienlijke kosten van de behandeling meespelen in de algemene beoordeling.

### Aanbevelingen

Patiënten met een HRPC kan behandeling met docetaxel in een driewekelijks schema 75 mg/m<sup>2</sup> gecombineerd met prednison 2dd5 mg worden aangeboden.

De combinatie van docetaxel met estramustine wordt ontraden vanwege de hogere kans op toxiciteit.

Bij asymptomatische patiënten die een HRPC ontwikkelen en die geen behandeling met docetaxel/prednison willen, verdient een expectatief, symptomatisch beleid de voorkeur.

### Referenties

- Gilligan T, Kantoff PW. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):94-100.
- Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-30.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

### 6.2.5 Is behandeling met bisfosfonaten zinvol bij patiënten met een HRPC?

Voor de therapie van (diffuse) botpijn bij patiënten met een HRPC is één van de nieuwere behandelingsmogelijkheden, naast chemotherapie en radiotherapie, het gebruik van bisfosfonaten.

Bisfosfonaten zijn zeer sterke remmers van de botresorptie door osteoclasten. Al eerder is het nut van bisfosfonaten aangetoond bij de behandeling van stoornissen met een verhoogde botresorptie. Het gebruik van bisfosfonaten bij het prostaatcarcinoom ligt niet direct voor de hand, gezien het overwegend osteoblastische karakter van de metastasen. Er is tegenwoordig voldoende bewijs, dat bij een ossaal gemetastaseerd prostaatcarcinoom juist de botresorptie een belangrijke component is bij de ontwikkeling van skeletmetastasen (Groot 2003). Bij borstkanker en multipel myeloom verminderen bisfosfonaten significant de morbiditeit ten gevolge van metastasen in het skelet en hebben de bisfosfonaten een vaste plaats bij de behandeling van deze maligniteiten (Kanis 2000, Lipton 2000).

Bij het ossaal gemetastaseerde prostaatcarcinoom is de beoordeling van de effectiviteit van de behandeling met bisfosfonaten lastig, daar de belangrijkste complicatie van het metastatische proces bestaat uit pijn en pijn in tegenstelling tot fracturen of hypercalciëmie moeilijk te evalueren is. De morbiditeit veroorzaakt door skeletmetastasen wordt tot uitdrukking gebracht met behulp van Skeletal Related Events (SRE's), zoals pathologische fracturen, myelumcompressie, bestraling in verband met botpijn of om pathologische fracturen dan wel myelumcompressie te voorkomen, botchirurgie en verandering in antitumortherapie in verband met botpijn.

## Bespreking literatuur

De meeste studies met bisfosfonaten zijn 'open-labeled', bevatten een klein aantal patiënten en de klinische respons is met verschillende criteria geëvalueerd. In verschillende open studies werd pijnverlichting bereikt bij 70-75% van de patiënten bij het gebruik van intraveneus clodronaat, gevolgd door orale onderhoudstherapie (Cresswell 1995, Heidenreich 2001). Bij prostaatacarcinoom is de vraag of clodronaat ook het metastatische proces beïnvloedt, zoals is aangetoond bij o.a. borstkanker. Deze vraag werd slechts ten dele beantwoord in een trial met 311 mannen met prostaatacarcinoom en botmetastasen, behandeld met clodronaat versus placebo (Dearnaley 2003). In vergelijking met de behandeling met placebo resulteerde de behandeling met clodronaat in een langere progressievrije overleving en algehele overleving, maar het verschil was statistisch niet significant ( $p=0,08$ ). De stikstofbevattende bisfosfonaten zijn mogelijk effectiever bij de behandeling van botpijn als gevolg van hormoonongevoelig prostaatacarcinoom (Pelger 1998). Zo is gebleken dat pamidronaat een significante maar meestal kortdurende klinische respons geeft, waardoor frequente intraveneuze toediening noodzakelijk is voor een blijvend effect (Vinholes 1997). In een studie met 28 patiënten bleek olpadronaat, na intraveneuze toediening gevolgd door orale onderhoudstherapie, effectief in de palliatie van botpijn bij 70% van de patiënten (Pelger 1998) en vergelijkbaar met de palliatie verkregen met Strontium (Sjoerdjbalie-Maikoe 2002). De klinische respons liep parallel met de biochemische veranderingen in de botresorptie. De potentere bisfosfonaten ibandronaat en zoledronaat worden momenteel geëvalueerd in gecontroleerde studies. De eerste gegevens van een fase III trial met zoledronaat bij 643 mannen met gemetastaseerd hormoonongevoelig prostaatacarcinoom (Saad 2002) tonen ten opzichte van de placebo-groep een significante reductie van het aantal SRE's in de behandelde groep van respectievelijk 44% naar 33% ( $p=0,021$ ), evenals een significante reductie in de mediane tijd tot het optreden van een eerste SRE van 321 dagen bij de placebogroep terwijl in de zoledronaat groep geen SRE werd geregistreerd ( $p=0,011$ ).

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met bisfosfonaten bij mensen met een ossaal gemetastaseerd prostaatacarcinoom tot een vermindering van het aantal Skeletal Related Events leidt. <i>A2: Saad 2002</i>
-----------------	---

Het duidelijke bewijs voor het gunstige effect van bisfosfonaten, zoals dat bestaat bij multipel myeloom, ontbreekt bij prostaatacarcinoom. Toch lijkt er steeds meer bewijs te komen voor effectiviteit, maar het is nog niet duidelijk welk bisfosfonaat het beste is en welke manier van toediening, dosering en duur van de behandeling optimaal is. In Nederland is alleen zoledronaat voor deze indicatie geregistreerd.

## Aanbeveling

Bij HRPC kunnen intraveneus toegediende stikstofbevattende bisfosfonaten ingezet worden bij botpijn ten gevolge van metastasen in het skelet.

## Referenties

- Cresswell SM, English PJ, Hall RR, et al. Pain relief and quality-of-life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1995;76:360-5.
- Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1300-11.
- Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol* 2003;43:226-32.
- Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-30.
- Pelger RC, Hamdy NA, Zwinderman AH, et al. Effects of the bisphosphonate olpadronate in patients with carcinoma of the prostate metastatic to the skeleton. *Bone* 1998;22:403-8.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in

patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.

Soerdjbalie-Maikoe V, Pelger RC, Nijeholt GA, et al. Strontium-89 (Metastron) and the bisphosphonate olpadronate reduce the incidence of spinal cord compression in patients with hormone-refractory prostate cancer metastatic to the skeleton. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:494-8.

### 6.3 Ondersteunende zorg en voorlichting (zie ook hoofdstuk 7)

De uroloog geeft informatie over de ziekte en de behandelopties.

Daarnaast is het van belang dat de patiënt door de uroloog wordt gewezen op de mogelijkheid om met de oncologieverpleegkundige verder te praten over de behandelopties en de mogelijke consequenties voor de patiënt (zie ook 1.5 en 2.4).

#### *Hormonale therapie*

Patiënten die hormonale therapie krijgen hebben behoefte aan voorlichting over de ziekte, de behandeling en de gevolgen van de behandeling (Templeton 2003). Een verkennende, beschrijvende studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk onder 90 mannen die hormonaal werden behandeld liet zien dat er een grote discrepantie bestond tussen de informatiebehoefte en de kennis van deze mannen over de ziekte en de hormonale therapie. Aan de hand van gestructureerde interviews werd gevraagd naar kennis over ziekte en behandeling en de behoefte om deze informatie te ontvangen. Patiënten met een recidief hebben behoefte aan begeleiding en voorlichting op het gebied van de diagnose, de klachten, de werking en bijwerkingen van behandeling (Fitsch 2000).

#### **Conclusie**

Niveau 3	Bij de hormonale therapie is het belangrijk om patiënten te informeren over de ziekte, de behandeling en de gevolgen van de behandeling. <i>C: Templeton 2003, Fitsch 2000</i>
----------	---

#### **Referenties**

Fitsch MI, Gray R, Franssen E, Johnson B. Men's perspectives on the impact of prostate cancer: implications for oncology nurses, Oncol Nurs Forum 2000;27:8,1255-63.

Templeton H, Coates V. Information needs of men with prostate cancer on hormonal manipulation therapy, Pat EducCouns, 2003;49:243-56.

#### **Communicatie**

Overleg met betrokken disciplines over het beleid vindt tijdig en regelmatig plaats.

De huisarts en de verwijzende specialist worden op de hoogte gesteld van het beleid.



## Hoofdstuk 7 Psychosociale problemen, begeleiding en voorlichting bij prostaatacarcinoom

### 7.1 Algemeen

Aandacht voor de psychosociale problemen bij prostaatacarcinoom is van belang omdat mannen met prostaatacarcinoom niet alleen een ziekte hebben die medisch behandeld wordt, maar ook vaak psychische en sociale problemen ervaren. Pas in het laatste decennium is hiervoor meer aandacht gekomen, zowel in het wetenschappelijk onderzoek als in de klinische praktijk (Ferrell 1998, Lavery 1999; Visser 2000). Er zijn toenemende mogelijkheden voor mannen met prostaatacarcinoom om specifieke psychosociale begeleiding te krijgen (Gray 1996, Echlin 2002, Visser 2003). Dit hoofdstuk is een bewerking van een eerder verschenen artikel (Voerman 2004). Nederlandse gegevens worden in belangrijke mate ontleend aan een grootschalig vragenlijstonderzoek en interviews onder mannen met prostaatacarcinoom (Voerman 2001, De Kok 2004, De Kok 2005, zie addendum).

### 7.2 Specifieke psychosociale problemen bij patiënten met prostaatacarcinoom

Het grootste deel van het onderzoek naar het voorkomen van psychosociale problematiek bij kanker, zoals depressieve gevoelens en posttraumatische stress is uitgevoerd onder vrouwen met borstkanker (Dunkel-Schetter 1992, Fallowfield 1990, Massie 1998, Passik Grummon 2004). Ook de interventies gericht op de vermindering van deze problemen, zijn vaak onderzocht onder deze groep vrouwen (Greer 1994, Helgeson 1996, Krupnick 1993, Newell 2002). Het is onduidelijk of de resultaten van al deze onderzoeken van toepassing zijn op mannen met prostaatacarcinoom.

Ten eerste komt prostaatacarcinoom alleen voor bij mannen en dan voornamelijk bij oudere mannen. Mannen en vrouwen verschillen in hun omgang met ziekte en met emotionele problemen. Mannen plaatsen problemen bijvoorbeeld eerder buiten zichzelf door afleiding te zoeken of door probleem te ontkennen of te vermijden (Van Nieuwenhuizen 1994). Ook maken mannen vaker gebruik van alcohol of drugs om met hun problemen om te gaan (Carver 1989).

Verder bevinden ouderen zich in een geheel andere fase van hun leven dan jongere patiënten wat van grote invloed is op de manier waarop de fysieke en psychosociale aspecten van kanker worden beleefd (Ferrell 1998; Rowland 1989).

Een tweede reden is dat mannen met prostaatacarcinoom vaak te maken krijgen met specifieke problemen, zoals erectiestoornissen, incontinentie, plasproblemen of darmproblemen, naast de klachten die zich voordoen bij kankerpatiënten in het algemeen, zoals vermoeidheid, pijn, beperkingen in het sociale leven, en psychische problemen zoals angst en onzekerheid (Dunkel-Schetter 1992).

Ten derde verschilt het ziektebeloop van prostaatacarcinoom van andere vormen van kanker. Het prostaatacarcinoom groeit vaak traag en zaait niet zo snel uit naar andere delen van het lichaam (MacDougal 1996). Omdat er vaak geen of weinig klachten zijn en oudere mannen met klachten minder snel naar de arts gaan, wordt de diagnose vaak in een later stadium van de ziekte gesteld (Wolfs 1998).

### Conclusie

Niveau 3	Mannen met prostaatacarcinoom vormen een groep, veelal oudere patiënten met specifieke kenmerken en lichamelijke problemen (zoals erectiestoornissen, plas-/incontinentieklachten, darmproblemen). <i>C: Voerman 2004</i>
----------	--

### 7.3 Lichamelijke problemen met psychosociale implicaties

Veel mannen die behandeld worden voor prostaatacarcinoom krijgen te maken met erectiestoornissen, seksuele problemen, urineincontinentie, plasklachten, urineretentie en darmproblemen.

#### 7.3.1 Erectiele disfunctie

De mogelijkheid tot het krijgen van een erectie is een belangrijk aspect van de mannelijke identiteit. Het verlies van de mogelijkheid tot het krijgen van erecties, en

daarmee het verlies van de mogelijkheid tot 'spontane' geslachtsgemeenschap, kan daarom verstrekkende consequenties hebben voor het leven van de patiënten. Bokhour et al (2001) vonden in hun onderzoek vier domeinen waarop een erectiele disfunctie een negatieve invloed heeft: seksuele 'prestaties' (er is angst om seks te initiëren en er is een gevoel dat seks onhandig en onnatuurlijk gaat), in relaties met vrouwen: men is zich bewust van het verlies van de mogelijkheid tot seks (waardoor een 'aangenaam' seksueel element in de dagelijkse omgang met vrouwen wegvalt), seksuele fantasieën (er is geen lichamelijke of emotionele respons meer op een aantrekkelijke vrouw en er wordt niet meer gefantaseerd) en mannelijkheid (het verlies van potentie betekent dat zij zichzelf minder als man zien).

Butler et al (2001) lieten zien dat mannen denken dat ze niet meer aan de seksuele verlangens van hun partner kunnen voldoen en daardoor bang zijn de partner te verliezen. Ook het niet meer kunnen ejaculeren wordt als een verlies ervaren. De meeste mannen ervaren het verschil tussen enerzijds het verlies van de potentie, en daarmee van het seksuele aspect van de relatie, en anderzijds het verlangen naar het ervaren van een orgasme. Fergus et al (2002) vonden dat deze mannen seksueel actief willen zijn, wat door erectiele disfunctie tot frustratie leidt. Perez et al (2002) hebben een studie uitgevoerd onder 134 mannen die een radicale prostatectomie hadden ondergaan. Van de factoren seksueel functioneren, interesse, bevrediging en lichaamsbeeld bleek alleen lichaamsbeeld voorspellend te zijn voor de mate van onwelbevinden. Zij konden niet aantonen dat seksueel disfunctioneren verband houdt met onwelbevinden, dit in tegenstelling tot de eerder genoemde studies. Een review artikel laat zien dat erectiele disfunctie een negatieve invloed heeft op het rolfunctioneren als gevolg van fysieke problemen; het rolfunctioneren als gevolg van emotionele problemen kan tot depressie leiden, een lager zelfbeeld en tot een minder bevredigende partnerrelatie (Weberen Sherwill-Navarro 2005)

Voor de beoordeling van de ernst van de erectiele klachten is het van belang in hoeverre de gevonden problemen ook aanwezig zijn bij mannen van een vergelijkbare leeftijd. Dit is onderzocht door Jakobsson et al (2001) in een vragenlijststudie over de seksuele functie, frequentie, en bevrediging van het seksuele leven. Met behulp van deze lijst worden prostaatcarcinoom patiënten vergeleken met mannen met een goedaardige prostaatvergroting (BPH) en gezonde mannen van een vergelijkbare leeftijd. Problemen die gevonden werden, waren minder verlangen, minder plezier in seks, minder prettige sensatie bij ejaculatie en het gevoel minder aantrekkelijk te zijn als sekspartner. Bij zowel mannen met prostaatcarcinoom als mannen met BPH kwamen deze problemen vaker voor dan bij de gezonde mannen, terwijl de problemen bij de mannen met prostaatcarcinoom weer vaker voorkwamen dan bij de mannen met BPH. Ook in een Nederlandse studie werd gevonden dat mannen met prostaatcarcinoom na drie maanden meer seksuele problemen hebben dan mannen met BPH (Visser 2003).

Onderzoek van Litwin et al (1998) liet zien de erectiele disfunctie geassocieerd is met lagere scores op de emotionele subschaal van een kwaliteit van leven vragenlijst. Ook studies onder gezonde mannen lieten zien dat de mogelijkheid tot het verlies van de erectiele functie als zeer problematisch wordt ervaren (Pinnock 1998), en dat sommige mannen bereid zijn een behandeling te kiezen waarbij overlevingstijd wordt ingeleverd ten gunste van het behoud van de potentie (Singer 1991). Uit de Nederlandse studie kwam naar voren dat problemen met seksualiteit door het hoogste percentage mannen (80%) werd genoemd van een serie problemen waar ze graag ondersteuning bij zouden willen (De Kok 2004, 2005).

### Conclusie

Niveau 3	Het blijkt dat veel mannen na behandeling geconfronteerd worden met seksuele problemen. In Nederland is dat bij minstens 80% van de mannen met prostaatcarcinoom het geval. <i>C: De Kok 2004</i>
----------	--

### 7.3.2 Urine incontinentie en plasklachten

Incontinentie of plasklachten treden frequent op bij prostaatcarcinoompatiënten. Dit is vaak aangetoond in kwaliteit van leven studies (Lim 1995, Litwin 1995, Steineck 2002).

Herr (1994) vroeg 50 mannen met urine-incontinentie als gevolg van radicale prostatectomie een vragenlijst in te vullen met specifieke vragen over de invloed van incontinentie op het dagelijkse leven. Van de patiënten rapporteerde 26% beperkingen te ervaren in hun dagelijkse activiteiten, terwijl 24% vermeed om lang te moeten reizen of grote inspanningen te verrichten. Slechts 6% van de mannen gaf aan helemaal geen last te hebben van incontinentie, terwijl 26% aangaf zeer van streek te zijn. Mannen met geringe lekkage voelen zich soms ernstig beperkt in hun leven, terwijl anderen met complete incontinentie een even druk leven hebben als voor de operatie.

De studie van Butler et al (2001) liet zien dat incontinentie mannen zich bezorgd maken over de zichtbaarheid, de grootte en de kosten van incontinentiemateriaal. Ook maken ze zich bezorgd over urinelekkage, het krijgen van een zichtbare natte plek, urinegeur en de beperkingen bij het dragen van gemakkelijke kleding. Er werd aangegeven dat er in het ziekenhuis wel aandacht aan incontinentie was geschonken, maar dat ze zich niet hadden gerealiseerd hoe traumatisch het verlies van controle over de blaas zou zijn. Litwin et al (1995) vonden dat 43% van de mannen met urineverlies dit als een matig tot ernstig probleem ervaart en dat 20% zich zorgen maakt over urineverlies tijdens het vrijen. Plasklachten is één van de belangrijkste oorzaken van een lagere kwaliteit van leven zo bleek een onderzoek van Kornblith et al (1994) onder 172 patiënten en 83 partners. Bovendien bleken plasklachten gerelateerd te zijn aan onwelbevinden van de partner. Plasklachten werden in de studie van Pinnock et al (1998) onder gezonde mannen eveneens genoemd als een probleem dat angst, schaamte, een verstoorde nachtrust en problemen in het sociale leven kan veroorzaken. Bovendien vormt een toegenomen frequentie van moeten urineren een serieus probleem voor mannen in bepaalde beroepsgroepen zoals in het transport of de industrie. De invloed op de kwaliteit van leven wordt dan mede bepaald door de beschikbaarheid van toiletten. Ook in de Nederlandse studie kwam naar voren dat problemen rondom het plassen voor 53% van de mannen een onderwerp is waarvoor hulp gewenst zou zijn (De Kok 2004, De Kok 2005).

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat als er incontinentie en plasklachten ten gevolge van de behandeling zijn ontstaan, dit bij veel van de patiënten met prostaatacarcinoom leidt tot beperkingen in het dagelijkse leven. <i>C: Litwin 1995</i>
----------	--

### 7.4 Besluitvorming over de behandeling

Arts en patiënt komen voor de beslissing te staan of, en zo ja welke behandeling ingezet zal worden. De beslissing over de behandeling kan globaal op drie manieren tot stand komen: de arts beslist, arts en patiënt overleggen en komen samen tot een beslissing, of de patiënt beslist zelf. Het blijkt dat tussen de 22% en 49% van de mannen een actieve rol in besluitvorming wil hebben. Tussen de 36% en de 46% wil graag in overleg met de arts tot een besluit komen en tussen de 6% en de 41% laat de beslissing het liefst aan de arts over (Butow 1997, Davison 2002; Davison 2004). Verder onderzoek wijst uit dat er bij kankerpatiënten een verband bestaat tussen leeftijd en beslissingsvoorkeur, waarbij ongeveer de helft van de oudere patiënten (vanaf 60 jaar) er voorkeur aan geeft het besluit aan de arts over te laten (Cassileth 1980). Een ander onderzoek vond dat de leeftijd, het getrouwd zijn en een slechte gezondheidstoestand hebben, samenhangen met een voorkeur voor passieve besluitvorming ((Wong 2000). Overigens bleek uit de studie van Steginga et al (2004) dat onzekerheid over de beslissing geen gevolgen heeft voor het niveau van psychologische distress op 2 en 12 maanden na de behandeling. Uit het eerder genoemde Nederlandse onderzoek werd bij 126 patiënten nagegaan hoe ze de besluitvorming hebben ervaren. Het bleek dat in 22 % van de gevallen de patiënt het gevoel had dat de arts het besluit had genomen, 60% had het gevoel dat ze in overleg tot een besluit waren gekomen en 18% had het gevoel zelf besloten te hebben. Oudere patiënten en patiënten met metastasen hadden meer het gevoel dat ze niet bij de beslissing werden betrokken en dat de arts had besloten welke behandeling ze zouden krijgen. Oudere mannen waren over het algemeen wel tevreden over deze wijze van besluitvorming. Jongere mannen zijn ontevreden als ze niet het gevoel hebben betrokken

te zijn bij de beslissing (Fischer 2006).

### Conclusie

Niveau 3	Over het algemeen zijn prostaatcarcinoompatiënten het meest tevreden over de gekozen behandeling als de behandelbeslissing in overleg wordt genomen, hetgeen vooral geldt voor jongere mannen en mannen met metastasen. <i>C: Fischer 2006</i>
----------	---

### 7.5 Psychosociale problemen bij prostaatcarcinoom

Het blijkt uit onderzoeken dat bij mannen met prostaatcarcinoom een groot aantal klachten van emotionele en sociale aard gevonden wordt. Nederlandse mannen ervaren frequent seksuele (59%), sociale (59%), fysieke (57%), emotionele (51%) en plasproblemen (50%) (Voerman 2006).

#### 7.5.1 Psychische problemen

Onderzoek van Kornblith et al (1994) liet zien dat slaapproblemen bij 29% van de mannen, zich zorgen maken bij 29%, depressieve gevoelens bij 21%, gespannenheid bij 19%, geïrriteerdheid bij 15% en eenzaamheid bij 15% van de patiënten een rol spelen. Ook Schag et al (1994) vonden depressieve gevoelens, bezorgdheid en slaapproblemen bij respectievelijk 48%, 49% en 45% van de patiënten. Daarnaast werd in hun studie bij 49% van de patiënten gevoelens van angst en 43% boosheid gevonden. Overigens moet opgemerkt worden dat thans een meerderheid van patiënten met prostaatcarcinoom gediagnosticeerd en behandeld wordt in een (zeer) vroeg stadium van de ziekte. Hierdoor zullen de psychologische problemen zich mogelijk anders, ernstiger en eerder kunnen voordoen dan in de jaren tachtig, toen prostaatcarcinoom vaak in een later stadium werd gevonden.

### Conclusie

Niveau 3	20-50% van de mannen met prostaatcarcinoom wordt geconfronteerd met diverse psychische problemen. <i>C: Kornblith 1994, Schag 1994</i>
----------	---

#### 7.5.2 Depressie en angst

In een studie naar het voorkomen van depressie bij mannen met prostaatcarcinoom die hormonale behandeling krijgen vonden Siegel et al (2002) dat 12.8% voldeed aan de diagnose van een klinische depressie, gemeten met behulp van de SCID (gestructureerd psychodiagnostisch interview volgens de DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Volgens de scores op de BDI (Beck Depression Inventory, vragenlijst voor het meten van de ernst van een depressie) had 13% van de mannen last van een milde tot matige depressie. Een eerdere depressieve episode bleek een risicofactor te zijn voor het optreden van een depressie. Ritterband en Spielberger (2001) beweerden daarentegen dat depressie niet vaker voorkomt bij prostaatcarcinoompatiënten dan bij de algemene bevolking. Bisson et al (2002) vonden zelfs geen enkele depressie in 88 nieuw gediagnosticeerde mannen met lokaal prostaatcarcinoom. Wel vonden zij bij 8% van deze patiënten angstklachten en bij 14% traumatische stressreacties. Heim en Oei (1993) toonden aan dat patiënten met pijn meer symptomen van depressie vertoonden en een hogere angstscore hadden dan patiënten zonder pijn. In de discussie gaven zij aan dat de depressie scores van de prostaatcarcinoom patiënten niet hoger waren dan in een vergelijkbare gezonde populatie. Dit wijst er dus op dat niet in alle gevallen bij mannen met prostaatcarcinoom depressieve gevoelens ontstaan.

Uit Nederlands onderzoek (n = 238) bleek dat ongeveer een derde van de prostaatcarcinoom patiënten last heeft van symptomen van een posttraumatische stressstoornis. De belangrijkste gerapporteerde problemen waren herbelevingen en vermijden (Voerman 2006). Ook volgens deze studie blijkt dus dat depressie niet tot de belangrijkste klachten hoort bij de Nederlandse patiënten met prostaatcarcinoom.

### Conclusie

Niveau 3	Depressie treedt zelden op bij patiënten met prostaatcarcinoom. Wel blijkt dat 30% van de mannen met prostaatcarcinoom last heeft van symptomen van posttraumatische stress. <i>C: Voerman 2006</i>
----------	--

### 7.5.3. Verwerking van emoties en coping

Prostaatcarcinoom roept emotionele reacties op die verwerkt moeten worden. Mannen die de ziekte zien als bedreiging of een verlies, of op de diagnose reageren met hulpeloosheid of angstige preoccupatie, ervaren meer angst en depressie en hebben een lagere zelfwaardering (Bjorck 1999). De studie van Lepore en Helgeson (1998) onder 178 mannen liet zien dat bij mannen die het prostaatcarcinoom niet goed hebben verwerkt (door aanwezigheid van negatieve herbelevingen), er een relatie is tussen de mate van angst en depressie aan de ene kant, en de mogelijkheden om over de verwerking te praten aan de andere kant. Hoe minder mogelijkheden er waren om te praten, hoe hoger de score op angst en depressie. Deze relatie kwam nog duidelijker naar voren als de partner niet over de verwerking wilde praten. Banthia et al (2003) onderzochten de relatie tussen coping en distress in paren waarvan de man prostaatcarcinoom heeft. Zij vonden dat de relatie tussen coping en distress wordt beïnvloed door de kwaliteit van de relatie: hoe beter de onderlinge communicatie, hoe minder distress, ondanks een ongunstige, vermijdende copingstrategie.

Ptacek et al (1999) onderzochten welke aspecten van prostaatcarcinoom veel stress opleverden en wat mannen daaraan probeerden te doen. Verandering van seksuele identiteit, verandering van seksuele activiteit en bijwerkingen van bestraling werden als het meest stressvol ervaren. De meest gebruikte copingstrategie bleek probleemgerichte coping en het zoeken van steun te zijn. Van de mannen gaf 88% aan zich te herinneren dat zij van hun partner zeer veel steun hadden gehad, evenals van de verpleegkundige (83%) en de arts (75%). Een andere studie (Lavery 1999) liet echter zien dat mannen ook het vermijden van gedachten aan de problemen gebruiken als manier om vervelende emoties te voorkomen. Deze strategie was volgens dit onderzoek ook effectief: het leidde tot minder stress bij de patiënten. Dit is in tegenstelling tot andere onderzoeken die juist lieten zien dat vermijden gepaard ging met meer stress. Het zou kunnen dat dit voor oudere mannen met prostaatcarcinoom anders werkt.

Roesch et al (2005) voerden een meta-analyse uit waarin 33 studies gebruikt werden met in totaal 3133 mannen met prostaatcarcinoom. Deze analyse laat zien dat het actief benaderen van de ziekte samenhangt met een hogere zelfwaardering, positiever affect, activiteiten van voor de ziekte weer oppakken en een hogere kwaliteit van leven. Er is een negatieve relatie met angst, depressie en pijn voor deze vorm van coping. Vermijding is juist gerelateerd aan meer depressie, angst en pijn, echter niet aan meer distress. Een probleemoplossende strategie hangt samen met beter sociaal functioneren en een positief affect en is niet gerelateerd aan distress. Emotie gerichte coping hangt samen met minder emotionele rol beperkingen, minder depressie, pijn en fysieke rol beperkingen.

Uit de door het Helen Dowling Instituut uitgevoerde interviews kwam naar voren dat mannen met erectiestoornissen praktische oplossingen proberen te vinden en dus een probleemgerichte coping strategie hanteren (De Kok 2004, De Kok 2005). Tevens proberen zij ook rust te vinden door het accepteren van de situatie en berusting. Ook voor de problemen rondom de mictie wordt door de mannen in dit onderzoek meestal een berustende houding aangenomen als manier om met de situatie om te gaan, naast het vinden van allerlei praktische oplossingen (incontinentie materiaal gebruiken, minder drinken, planning van de dag). Vermijding van problemen kwam uit deze studie niet naar voren. Dit hangt wellicht samen met het feit dat de geïnterviewde mannen al langer geleden waren behandeld waardoor ze de eerste emotionele verwerking van hun toestand al achter de rug hadden.

### Conclusie

Niveau 3	De meeste mannen met prostaatcarcinoom hanteren een probleemgerichte, oplossende wijze van omgaan met de psychische problemen, terwijl vaak ook sprake is van berusting gegeven de leeftijd en het langzame beloop van de ziekte.
----------	---

#### 7.5.4 Sociale problemen bij prostaatcarcinoom

De diagnose kanker is geen geïsoleerde gebeurtenis, maar ook van invloed op het sociale netwerk van de patiënt waaronder vooral de partnerrelatie. In studies naar de kwaliteit van leven door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), worden 'beperkingen in het sociaal functioneren' vaak aangegeven als probleem (Da Silva 1996, Fosså 1989). Uit onderzoek van Gray et al (2000) bleek de angst voor het krijgen van een stigma de belangrijkste reden is om slechts met een klein aantal mensen over de ziekte te praten. Er leeft de angst dat mensen zich ten opzichte van de betrokkene anders gaan gedragen. Helgason et al (2001) lieten zien dat veel mannen met prostaatcarcinoom weinig of geen sociale steun ervaren. Vaak is de partner de enige bron van steun. De studie toonde aan dat deze mannen een slechter psychologisch en algemeen welbevinden rapporteren dan mannen die wel sociale steun ervaren. Daarnaast rust er een grote druk op de schouders van de partner, die zelf spanning ervaart vanwege een zieke man, terwijl ze eveneens haar man moet opvangen, wat dus een dubbele last betekent. Enkele onderzoeken lieten dan ook zien dat het psychologisch onwelbevinden bij partners groter is dan bij patiënten (Carlson 2001, Kornblith 1994), maar dit leidt niet noodzakelijkerwijs tot relatieproblemen. Gray et al (1999) laten zien dat echtparen vaak een hernieuwde commitment met elkaar aangaan om dit tot een goed einde te brengen en zo naar elkaar toe groeien. In de Nederlandse studie geeft 61% tot 78% van de mannen aan problemen te hebben op het gebied van sociale contacten als gevolg van prostaatcarcinoom (De Kok 2004, 2005).

#### Conclusie

Niveau 3	Prostaatcarcinoom leidt in ongeveer tweederde van de gevallen tot problemen in het sociale leven van de patiënten en ook het welbevinden van de partner wordt erdoor beïnvloed. <i>C: De Kok 2004,,De Kok 2005</i>
----------	---

#### 7.6 Psychosociale begeleiding en voorlichting

De specifieke problemen van prostaatcarcinoompatiënten pleiten voor een ondersteuning die toegespitst is op deze doelgroep, variërend van voorlichting, psycho-educatie, sociale steungroepen en psychotherapie, afhankelijk van de wensen van de patiënt en de ernst van de problematiek, waaronder het stadium van de tumor.

##### 7.6.1 Het geven van voorlichting

In de wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) is het recht op informatie voor de patiënt vastgelegd. Op grond hiervan heeft de arts de plicht de patiënt te informeren over zijn ziekte, de verschillende behandelingsmogelijkheden met hun risico's en de prognose. Diverse onderzoeken wijzen erop dat zowel mannen met prostaatcarcinoom als hun partners veel behoefte hebben aan informatie over de ziekte en de behandeling (Visser-Pol 1997, Gray 1999, Steginga 2001). Patiënten en hun partners hebben vooral veel behoefte aan medisch-technische informatie. Na de diagnose willen mannen op de hoogte gesteld worden van de verschillende behandelingsmogelijkheden, de kans op volledige genezing, de kans op uitzaaiingen en de mogelijke bijwerkingen. Na de behandeling is er vooral behoefte aan informatie over hoe om te gaan met bijwerkingen en de kans op terugkeer van de ziekte. Voornamelijk de partners zijn naast deze aspecten geïnteresseerd in informatie over de psychosociale gevolgen van de ziekte en behandeling. Vanuit het ziekenhuis wordt hieraan nog steeds weinig aandacht besteed (Echlin 2002, Krol 2000).

Uit een Nederlandse inventarisatie in 1997 bij 24 patiënten uit een kliniek gaf 75% aan de mondelinge informatie van de uroloog onvoldoende te vinden: 12% van de patiënten vond dat er te weinig informatie was gegeven over de ziekte; 11% vond dat er te weinig of geen informatie over de behandeling was gegeven; 19% noemt dat er te weinig informatie was gegeven over bijwerkingen en 49% had onvoldoende informatie gekregen over mogelijkheden van begeleiding (Visser-Pol 1997). Als er wel informatie is gegeven, dan is men daar wel tevreden over: 92% geeft een rapport cijfer tussen de 6 en de 10

(Fischer 2006). Voorts verschilt het per patiënt wat voor informatie gewenst is, zodat dit moeilijk onder één noemer te brengen is (Feldman-Stewart 2000). Crawford et al (1997) rapporteerden dat 17% van de patiënten vond dat ze niet genoeg waren geïnformeerd om een beslissing te kunnen nemen over de behandeling, terwijl slechts 4% van de urologen vond dat de patiënt niet genoeg kennis had. In hetzelfde onderzoek werd gevonden dat 1% van de urologen van mening is dat de behandelopties niet zijn besproken, terwijl 20% van de patiënten zich niet kan herinneren dat er behandelopties zijn besproken. Een groot deel van deze verschillen kan wellicht worden verklaard door angst waardoor de informatie die dan gegeven wordt langs de patiënt heen gaat. Davison en Degner (1997) gebruikten een audio-opname van het eerste consult. Naar deze cassette werd door 50% van de patiënten in hun onderzoek geluisterd om de informatie nog eens te horen en te kunnen vertellen aan familie en vrienden. In het Nederlands onderzoek van Riemens et al (2000) bleek dat 75% van de patiënten vond dat de mondelinge voorlichting te wensen over liet, terwijl in een Amerikaanse onderzoek mannen die schriftelijke informatie kregen hier wel tevreden over waren (Crawford 1997). In het Nederlands onderzoek (Riemens 2000) werd nagegaan of er behoefte was aan voorlichtingsbijeenkomsten over prostaatcarcinoom en hoe deze gewaardeerd werden. De middag werd door 96 mannen en veel partners bezocht en kreeg een gemiddeld rapport cijfer van 8,6. Inmiddels zijn er veel meer van dit soort bijeenkomsten georganiseerd, vaak in samenwerking met de Stichting Contactgroep Prostaatkanker.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een meerderheid van de mannen met prostaatcarcinoom niet tevreden is over de hoeveelheid informatie die gegeven wordt over de ziekte, behandeling of begeleidingsmogelijkheden. <i>C: Fischer 2006</i>
----------	--

### 7.6.2 Psycho-educatie

Bij psycho-educatie wordt uitleg gegeven over de verwerking van de diagnose prostaatcarcinoom, welke gedachten en gevoelens een rol kunnen spelen en hoe daarmee omgegaan kan worden. Het verstrekken van informatie aan patiënten en het aanleren van vaardigheden staan hierbij centraal (Edelman 2000). Dit kan het gevoel van controle over de situatie versterken en helderheid verschaffen ten aanzien van de gevolgen voor de toekomst (Taylor 1983). Begeleiding kan ook worden geboden door telefonische educatie (Glajchen 1996). Dit heeft als voordeel dat het anoniem kan plaatsvinden, waardoor gevoelige of gênante onderwerpen makkelijker kunnen worden besproken. Davison en Degner (1997) gaven aan zestig mannen, bij wie onlangs de diagnose prostaatcarcinoom was gesteld, een informatiepakket over prostaatcarcinoom, waarbij de helft van hen ook een lijst kreeg met vragen die ze in het behandelingsgesprek aan hun specialist konden stellen over de bestaande mogelijkheden. Tevens werd hen aangeraden om een opname te maken van het gesprek met hun arts over hun aanstaande behandeling. Na zes weken bleek dat mannen die het uitgebreide pakket hadden ontvangen een actievere rol hadden in de besluitvorming over hun behandeling en dat ze een lager niveau van momentane angst hadden. Door Lepore et al (2003) werden 250 mannen die waren behandeld voor lokaal prostaatcarcinoom ingedeeld in een controlegroep, een groep die alleen maar uitleg kreeg en een groep die uitleg en discussie kreeg onder leiding van een facilitator. Vergeleken bij de controle groep nam de kennis over die ziekte, gezondheid, gedrag, arbeidsmogelijkheden en seksueel functioneren toe. Alleen de mannen in de educatie en discussiegroep bereikten een verbetering van werk en zorgen over de seksualiteit.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn duidelijke aanwijzingen dat voorlichting buiten het spreekuur met de arts tegemoet komt aan de behoefte aan voorlichting van de patiënten. <i>C: Lepore 2003</i>
----------	---

### 7.6.3 Sociale steungroepen en lotgenotencontact

Sociale steungroepen kunnen worden omschreven als een groep mensen, die een gemeenschappelijke problematiek ervaren en die door wederzijdse hulp een oplossing

voor hun emotionele problemen proberen te vinden (Vugia 1991). Doel van de steungroep is het bieden van een vertrouwde omgeving waarin gevoelens als onzekerheid, schuld of schaamte eerder worden geuit en de weerbaarheid wordt vergroot als gevolg van de ervaringen en kennis van de lotgenoten (Fobair 1997).

#### **7.6.3.1. Professioneel begeleide groepen**

Door Stein et al (1996) werd een studie verricht waarin een steunend-expressieve groepsinterventie werd geëvalueerd, waarbij de verschillen tussen een groep poliklinische prostaatcarcinoompatiënten en een groep borstkankerpatiënten werden nagegaan. Voor het uiten van hun emoties hadden de mannen wel wat meer aanmoediging en sturing nodig dan de vrouwen. De mannen waren assertiever ten opzichte van zorgverleners dan de vrouwen. Verder bleek dat de aanwezigheid van een vrouwelijke therapeut geen bezwaar was voor de mannen om zich te uiten of ongemakkelijke onderwerpen te bespreken, zoals incontinentie of seksueel disfunctioneren. Feldman (1993) koos een vorm waarbij educatie en recreatie afgewisseld werden en waar zowel de patiënten als hun partners vrijwillig aan deel konden nemen. Op deze manier werden mannen met prostaatcarcinoom bij deze groep betrokken die waarschijnlijk niet deel zouden nemen aan een 'traditionele' steungroep. De auteur suggereert dat het belang van ontspanning en activiteiten wellicht zwaarder weegt dan de geboden informatie. Grégoire et al (1997) onderzochten de tevredenheid, ten aanzien van deelname aan een professioneel begeleide steungroep bij 54 mannen. Bij deze steungroepen, geleid door een verpleegkundige en een psycholoog, werd in tien wekelijkse bijeenkomsten informatie verstrekt over de medische aspecten van de ziekte en behandeling evenals de psychologische reacties naar aanleiding van het ziekteproces. De deelnemers hadden na afloop het idee meer te weten over hun ziekte en rapporteerden een grotere betrokkenheid bij hun behandeling. De mannen die al behandeld waren, kregen meer begrip voor de gevolgde behandeling en kregen een beter idee van de vragen die ze hun arts zouden willen stellen. Ook waren ze meer vasthoudend wat betreft de aandacht die ze wensten ten aanzien van neveneffecten van hun behandeling. Verder leidde het delen van hun ervaringen tot geruststelling, angstreductie en een positievere kijk op de toekomst.

#### **7.6.3.2. Zelfhulpgroepen met lotgenoten**

In een studie onder 38 "Man to Man" zelfhulpgroepen (41 groepsleiders en 405 deelnemers) in Florida (VS) onderzochten Coreil en Behal (1999) karakteristieken van de groepen en hun deelnemers. In de meeste gevallen lag het zwaartepunt op de voorlichting aan de patiënten en het onderling uitwisselen van zowel informatie als persoonlijke ervaringen. Veel tijd werd besteed aan het bespreken van de verschillende behandelmogelijkheden. In ruim 80% van de gevallen werd de voorlichting als het meest waardevolle element van de groepen genoemd, terwijl het ontvangen van sociale en emotionele steun in minder dan 5% van de gevallen genoemd werd. Steginga et al (2004) hebben een vragenlijst ontwikkeld om te meten hoe men diverse aspecten van de hulpgroepen heeft ervaren. Deze lijst werd voorgelegd aan 1224 mannen met prostaatcarcinoom (in verschillende stadia en met verschillende behandelingen) die een zelfhulpgroep bezochten. Factoren die samenhangen met een positieve beoordeling van de groepen zijn een hogere kwaliteit van leven, een hogere opleiding, jongere leeftijd en een positieve houding van de arts. Davison et al (2000) constateren dat in sociale steungroepen voor prostaatcarcinoom vaak gevoelens van schaamte of misvorming aanwezig zijn.

Het uiten van emoties is iets waar mannen in groepen in eerste instantie niet op uit zijn. Een voorbeeld hiervan is een zelfhulpgroep in Amerika die zijn naam heeft veranderd van "Prostate cancer support and education group", in een "Prostate cancer discussion and education group", als signaal van de afnemende interesse in de steunende functie van de groep (Coreil 1999). Echter de motivatie om deel te nemen is soms achteraf niet het meest waardevolle element, zoals bleek uit de studies van Feldman et al (2002). Ook het persoonlijke contact met lotgenoten en iets kunnen betekenen door middel van het delen van opgedane kennis en ervaringen zijn belangrijke aspecten bij groepsdeelname. Uit een pilot studie onder Nederlandse prostaatcarcinoom patiënten bleek dat er een grote



behoefte bestond aan psychosociale begeleiding (Voogt 2001). In navolging daarop is in het kader van het eerder genoemde Nederlandse onderzoek ervaring opgedaan met het aanbieden van sociale steungroepen voor mannen met prostaatacarcinoom en in enkele groepen ook aan hun partners (De Kok 2004, De Kok 2005). De groepen werden begeleid door professionele hulpverleners met ervaring in de psychosociale oncologie. In het totaal zijn er negen groepen geweest waarin in het totaal 48 deelnemers aanwezig waren. De groepen kwamen zeven keer bij elkaar en in elke bijeenkomst werd een ander onderwerp besproken wat samenhang met (de beleving van) prostaatacarcinoom. De groepen werden zeer positief gewaardeerd met een gemiddeld rapportcijfer van 7,5 (SD 1,1); de rapportcijfers varieerden tussen 5 en 10. De meerderheid gaf aan dat de begeleiding had geholpen hun ziekte beter te accepteren en er gemakkelijker met anderen over te kunnen praten. Van de deelnemers gaf 96% aan dat ze deze begeleiding zouden aanbevelen bij vrienden en kennissen als dat ter sprake zou komen.

### Conclusie

Niveau 3	Er zijn duidelijke aanwijzingen dat sociale steun door middel van steun- of zelfhulpgroepen positief kan bijdragen aan het herstel, de verwerking van emoties en vermindering van sociale isolatie. <i>C: Feldman 1993</i>
----------	---

### Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling er bij de behandeling van mannen van prostaatacarcinoom vanuit te gaan dat deze groep mannen specifieke psychosociale problemen heeft in verband met de aan prostaatacarcinoom en de behandeling daarvan gerelateerde seksuele stoornissen, plasklachten en darmproblemen, en het langzame beloop van deze ziekte.

Mannen met prostaatacarcinoom dienen voldoende voorlichting te krijgen over de ziekte, behandel mogelijkheden en mogelijke bijwerkingen van behandeling.

Mannen en hun partners worden geïnformeerd over welk voorlichtingsmateriaal beschikbaar is, waar en wanneer er voorlichtingsbijeenkomsten zijn, wat de patiëntenvereniging voor hen kan doen en waar gespreksgroepen zijn.

Het wordt aanbevolen mannen en partners te betrekken bij de besluitvorming over de behandeling.

Gespecialiseerde (oncologie of urologie) verpleegkundigen kunnen een belangrijke rol spelen in het signaleren van psychosociale problemen en in de voorlichting aan de mannen en hun partners over de ziekte en de behandeling.

De emotionele verwerking en het functioneren van de partner van mannen met prostaatacarcinoom verdient expliciete aandacht in de begeleiding.

Deelname aan groepsbijeenkomsten of steungroepen van mannen met prostaatacarcinoom kan worden aangeboden voor het verkrijgen van meer sociale steun en de emotionele verwerking van de ziekte en de gevolgen van de behandeling.

### Literatuur

Andel G. van. Aspects of health related quality of life in prostate cancer. Proefschrift Universiteit van Amsterdam 2003.

Andel G van, Schlatmann TJM, Karthaus PPM, Heldeweg EH Prostaatkanker. De huidige stand van zaken. Nederl Tijdschr Chron Ziek, 1998;1:23-6.

Banthia R, Malcarne VL, Varn JW et al. The effects of dyadic strength and coping styles on psychological distress in couples faced with prostate cancer. J Behav Med 2003;26:31-52.

Bisson JI, Chubb HL, Bennett S et al. The prevalence and predictors of psychological distress in patients with early localized prostate cancer. Brit J Urol 2002;90:56-61.

Bjorck JP, Hopp DP, Jones LW. Prostate cancer and emotional functioning: Effects of mental adjustment, optimism, and appraisal. *J Psychosocial Oncol* 1999;17:71-85.

Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB Information and decision-making preferences of hospitalized adult cancer patients. *Soc Sc & Med* 1998;27:1139-45.

Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Seminars in Radiation Oncology* 1993;3:240-49.

Bokhour BG, Clark JA, Inul TS et al. Sexuality after treatment for early prostate cancer. *Journal of Gen Intern Med* 2001;16:649-55.

Butler L, Downe-Wamboldt B, Marsh S et al. Quality of life post radical prostatectomy: a male perspective. *Urolog Nursing* 2001;21:283-8.

Butow PN, Maclean M, Dunn SM et al. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann of Oncol* 1997;8:857-63.

Carlson LE, Ottenbreit N, St Pierre M, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nursing* 2001;24:131-9.

Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;56:267-8.

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Int Med* 1980;92:832-6.

Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *New Engl J Med* 1994;331:996-1004.

Coreil J, Behal R. Man to man prostate cancer support groups. *Cancer Practice* 1999;7:122-29.

Crawford ED, Bennett CL, Stone NN. Comparison of perspectives of prostate cancer: analysis of survey data. *Urology* 1997;50:366-72.

Da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK et al. The quality of life of patients with newly diagnosed m1 prostate cancer: Experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A:72-7.

Davison BJ, Degner LF. Empowerment of men newly diagnosed with prostate cancer. *Cancer Nursing* 1997;20:187-96.

Davison BJ, Gleave ME, Goldenberg SL et al. Assessing information and decision making preferences of men with prostate cancer and their partners. *Cancer Nursing* 2002;25:42-9.

Davison BJ, Parker PA, Goldenberg SL. Patients' preferences for communicating a prostate cancer diagnosis and participating in medical decision-making. *BJU Int* 2004;93:47-51.

Davinson PJ, Oudenn van den D & Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29:168-73.

Davison KP, Pennebaker JW & Dickerson SS. Who talks? The social psychology of illness support groups. *Amer Psychol* 2000;55:205-17.

Dunkel-Schetter C, Feinstein LG, Taylor SE & Falke RL. Patterns of coping with cancer. *Health Psychol* 1992;11:79-87.

Echlin KN, Rees CE. Information needs and information seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nursing* 2002;25:35-41.

Edelman S, Craig A, Kidman AD. Group interventions with cancer patients: efficacy of psychoeducational versus support groups. *J Psych Oncol* 2000;18:67-85.

Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP, Baum M.. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breastcancer outside a clinical trial. *Brit Med J* 1990;301:575-80.

Feldman-Stewart D, Brundage MD et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decision Making* 2000;20:7-19.

Feldman JS. An alternative group approach: Using multidisciplinary expertise to support patients with prostate cancer and their families. *J Psychosocial Oncol* 1993;11:83-93.

Fergus KD, Gray RE, Fitch MI. Sexual dysfunction and the preservation of manhood: experiences of men with prostate cancer. *J Health Psychol* 2002;7:303-16.

Ferrell BR, Ferrell B The older patient. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology* 1998 (pp. 839-844). New York: Oxford University Press.

Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE et al Medical decision making in prostate cancer: patients' participation in complex decisions. *Patient Educ aan Couns* 2006. In press,2006????????????????????

Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE et al. De medische zorg voor mannen met prostaatcancer in het ziekenhuis. *Tijdschr Gezondheidswetensch* 2006;84:43-9.

Fobair P. Cancer support groups and group therapies: Part I. Historical and theoretical background and research on effectiveness. *J Psychosocial Oncol* 1997;15:63-81.

Fosså SD, Aaronson NK, da Silva FC et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol* 1989;16:335-9.

Glajchen M, Moul JW. Teleconferencing as a method of educating men about managing advanced prostate cancer and pain. *J Psychosocial Oncol* 1996;14:73-87.

Gray R, Fitch M, Davis C, Phillips C. Breast cancer and prostate cancer self-help groups: Reflections on differences. *Psycho-Oncology* 1996;5:137-42.

Gray R, Fitch M, Phillips C et al. To tell or not to tell: Patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psycho-Oncology* 2000;9:273-82.

Gray RE, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-

help group experience. *J Pall Care* 1997;13:15-21.

Gray RE, Fitch M, Phillips C et al. Presurgery experiences of prostate cancer patients and their spouses. *Cancer Practice* 1999;7:130-35.

Greer S. Psycho-oncology: its aims, achievements and future tasks. *Psycho-Oncology* 1994;3:87-101.

Grégoire I, Kalogeropoulos D, Corcos J. The effectiveness of a professionally led support group for men with prostate cancer. *Urol Nurs* 1997;17:58-66.

Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43:47-51.

Heim HM, Oei TPS. Comparison of prostate cancer patients with and without pain. *Pain* 1993;53:159-62.

Helgason AR, Dickman PW, Adolfsson J, Steineck G. Emotional isolation: prevalence and the effect on well-being among 50-80 year old prostate cancer patients. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:97-101.

Helgeson VS, Cohen S. Social support and adjustment to cancer: Reconciling descriptive, correlational and intervention research. *Health Psychol* 1996;15:135-48.

Herr HW. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;151:652-4.

Hitch PJ, Fielding RG, Llewelyn SP. Effectiveness of self-help and support groups for cancer patients: a review. *Psychol and Health* 1994;9:437-48.

Jakobsson L, Loven L, Hallberg IR. Sexual problems in men with prostate cancer in comparison with men with benign prostatic hyperplasia and men from the general population. *J Clin Nursing* 2001;10:573-82.

Kornblith AB, Herr HW, Ofman US et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. *Cancer* 1994;73:2791-802.

Kok de E, Voerman AE, Visser AP, Garssen B. Psychologische problemen van mannen met prostaatkanker. *Tijdschr Kanker* 2005;29:6-9.

Kok de E, Voerman AE, Fischer MJ et al. Het leven gaat door... Prostaatkankerpatiënten en hun partners aan het woord over kwaliteit van leven en psychosociale begeleiding. Utrecht: Helen Dowling Instituut 2004.

Krol Y, Dam van FSAM, Horenblas S et al. Informatiebehoefte van mannen met prostaatkanker en hun partners. *Ned Tijdschr voor Geneesk* 2000;26:431-7.

Krupnick JL, Rowland JH, Goldberg RL, Daniel UV. Professionally-led support groups for cancer patients: an intervention in search of a model. *Internat J Psychiat Med* 1994;23:275-94.

Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer. *Psychology, Health & Medicine* 1999;4:289-302.

Lepore SJ, Helgeson VS. Social constraints, intrusive thoughts, and mental health after prostate cancer. *J Soc Clin Psychol* 1998;17:89-106.

Lepore SJ, Helgeson VS, Eton DT, Schulz R. Improving quality of life in men with prostate cancer: a randomized controlled trial of group education interventions. *Health Psychology*, 2003;22:443-52.

Lim AJ, Brandon AH, Fiedler J et al. Quality of life: Radical prostatectomy versus radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1420-5.

Litwin MS, Hays RD, Fink A et al (1995). Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1995;273:129-35.

Litwin MS, Robert JN, Dhanani N. Health-related quality of life in men with erectile dysfunction. *J Gen Intern Med* 1998;13:159-66.

MacDougal WS. Prostate disease. New York: Random House 1996.

Massie MJ, Popkin MK. Depressive disorders. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology* 1998 (pp. 518-40). New York: Oxford University Press.

Murphy GP, Mettlin C, Menck H et al. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urology* 1994;152:1817-9.

Newell SA, Sanson-Fisher R, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Nation Canc Instit* 2002;94:558-84.

Nieuwenhuizen C van, de Ridder D. Sekseverschillen in omgaan met stress: een overzicht van recente literatuur. *Gedrag en Gezondheid* 1994;22:55-68.

Passik SD, Grummon KL. Posttraumatic stress disorder. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology*. 2003 (pp. 595-607). New York: Oxford University Press.

Perez MA, Skinner EC, Meyerowitz BE. Sexuality and intimacy following radical prostatectomy: Patient and partner perspectives. *Health Psychol* 2002;21: 288-93.

Pinnock C, O'Brien B., Marshall VR. Older men's concerns about their urological health: a qualitative study. *Australian and New Zealand J Public Health* 1998;22:368-73.

Pirl WF, Siegel GI, Goode MJ, Smith MR. Depression in man receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Psycho-Oncology* 2002;11:518-23.

Ptacek JT, Pierce GR, Ptacek JJ, Nogel C. Stress and coping processes in men with prostate cancer: The divergent views of husbands and wives. *J Soc Clin Psych* 1999;18:299-324.

Riemens E, Visser A.P, van der Jagt T, Vingerhoets A. Psychosociale begeleiding voor mannen met

prostaatkanker en hun partners. Evaluatie van een voorlichtingsbijeenkomst en een gespreksgroep. Intern rapport. Rotterdam: Helen Dowling Instituut 2000.

Ritterband LM, Spielberger CD. Depression in a cancer patient population. *J Clin Psych in Medical Settings* 2001;8:85-93.

Roesch SC, Adams L, Hines A et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28:281-93.

Rowland JH. Developmental stage and adaptation: child and adolescent model. In: Holland JC & Rowland JH (Eds.), *Handbook of psychooncology* 1989 (pp. 519-43). New York: Oxford University Press.

Schag CAC, Ganz PA, Wing MS et al. Quality of life in adult survivors of lung, colon and prostate cancer. *Qual Life Res* 1994;3:127-41.

Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994;152:1799-1805.

Singer PA, Tasch ES, Stocking C. et al. Sex or survival: Trade-offs between Quality and quantity of life. *J Clin Oncol* 1991;9:328-34.

Spijker van't A, Trijsburg RW, van Duivenvoorden HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosomatic Medicine* 1997; 59: 280-93.

Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J et al. The supportive care needs of men with prostate cancer. *Psycho-Oncology* 2001;10:66-75.

Steginga SK, Occhipinti S, Gardiner RA et al. Prospective study of men's psychological and decision-related adjustment after treatment for localized prostate cancer. *Urology* 2004;63:751-6.

Steginga SK, Pinnock C, Gardner M et al. Evaluating peer support for prostate cancer: the Prostate Cancer Peer Support Inventory. *BJU Int* 2005;95:46-50.

Stein SL, Diamond S, Spiegel D, Morrow GR. Group support in patients with early stage prostate cancer: A URCC CCOP pilot study. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Sociological and Clinical Oncology* 1996;15:A1767

Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *New Engl J Med* 2002;347:790-6.

Taylor SE. Adjustment to threatening events: a theory of cognitive adaptation. *Americ Psychol* 1983;38:1161-73.

Visser AP, van Andel G. Education and counseling in cancer: the neglected case of the prostate cancer patients. *Patient Educ Counsel* 2000;40:197-9.

Visser AP, van Andel G. Psychosocial and educational aspects in prostate cancer patients. *Patient Educ and Couns* 2003;49:203-6.

Visser AP, van Andel G, Willems P. et al. Changes in health related quality of life of men with prostate cancer 3 month after diagnosis: the role of psychosocial factors and and comparison with benign prostate hyperplasia patients. *Patient Educ Couns* 2003;49:225-32.

Visser-Pol GE, van Klinken PC, Postma-Schuit FCE. Inventarisatie voorlichtings- en ondersteuningsbehoefte van patiënten met prostaatkanker en hun partners. *Integraal Kankercentrum Amsterdam* 1997.

Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP. De kwaliteit van leven, de psychosociale problemen en de behoefte aan begeleiding van mannen met prostaatkanker. Helen Dowling Instituut 2001.

Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP et al. Prostaatkanker: een literatuuroverzicht van psychosociale problemen en psychosociale interventies. *Gedrag en Gezondheid* 2004;32:251-70

Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP et al. Psychosocial problems and need for supportive care in prostate cancer patients. *Rapport. Utrecht: Helen Dowling Instituut* 2006.

Voogt E, Visser AP, van Andel G et al. Behoefte aan begeleiding en sociale steun bij mannen met prostaatkanker. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2001;79:378-84.

Vugia HD. Support groups in oncology: Building hope through the human bond. *Journal of Psychosocial Oncology* 1991;9:89-108.

Weber BA, Roberts BL, McDougall GJ. Exploring the efficacy of support groups for men with prostate cancer. *Geriatric Nursing* 2000;23:250-3.

Weber BA, Navarro P. Psychosocial consequences of prostate cancer: 30 years of research. *Geriatric Nursing* 2005;26:166-75.

Weisman A. *Coping with cancer* 1997. New York: McGraw-Hill.

Wolfs GGMC, Knottnerus JA, van der Horst FG et al. Determinants of doctor consultation for micturition problems in an elderly male population. *Eur Urol* 1998;33:1-10.

Wong F, Stewart DE, Dancy J et al. Men with prostate cancer: influence of psychological factors on informational needs and decision making. *J Psychosom Research* 2000;49:13-9.

Addendum. Nederlands onderzoek naar de psychosociale problemen en begeleiding bij mannen met prostaatcarcinoom (Voerman 2001, De Kok 2004, De Kok 2005)

Over een periode van twee jaar zijn er in totaal 238 patiënten met prostaatcarcinoom geworven die hebben deelgenomen aan een uitgebreid onderzoek met gestandaardiseerde vragenlijsten naar hun kwaliteit van leven en psychosociale problemen. De deelnemers zijn geworven door de urologen in een aantal ziekenhuizen en via de ledenlijst van de patiëntenvereniging voor mannen met prostaatkanker (SCP). Van deze patiënten hebben er 48 op eigen initiatief aan psychosociale begeleiding deelgenomen in de vorm van een begeleidingsgroep. De overige patiënten hebben geen begeleiding ontvangen. Door deze opzet is het mogelijk na te gaan welke factoren een rol spelen in de beslissing om al of niet aan begeleiding deel te nemen. De uitgebreide vragenlijst betreffen vragen over de achtergrondkenmerken, de medische kenmerken, kwaliteit van leven, stemming, de wijze van omgang met problemen, de hoeveelheid sociale steun vanuit huis en vanuit het ziekenhuis, specifieke problemen als gevolg van prostaatcarcinoom en vragen over wat de deelnemers van de begeleiding hebben gevonden. Hierdoor kunnen we een antwoord krijgen op vragen over de kwaliteit van leven bij mannen met prostaatcarcinoom, hun behoefte aan begeleiding en wat ze van de begeleiding hebben gevonden.

Bij 36 mannen met prostaatcarcinoom en tien partners is met behulp van gestructureerde interviews informatie verzameld over hun ervaringen in het ziekenhuis, en de gevolgen van prostaatcarcinoom voor de kwaliteit van leven. Drieëntwintig mannen en tien partners namen deel aan een begeleidingsgroep gericht op informatieverstrekking, het krijgen en ontvangen van sociale steun, en het verwerken van emoties. In de interviews werd ingegaan op de redenen om aan de gespreksgroepen deel te nemen en de waardering voor deze begeleidingsgroepen.

\* Voerman e.a.(2001); De Kok e.a. (2004 en 2005)

## Hoofdstuk 8: Implementatie van de richtlijn en kernaanbevelingen

### 8.1 Wat is de beste manier om de implementatie van deze richtlijn te bevorderen?

#### Bespreking literatuur

Het succes van verspreiding en implementatie van medisch specialistische richtlijnen is in Nederland niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van richtlijnen voor huisartsen (NHG-Standaarden) is ruimer beschikbaar. In een recent rapport zijn, op basis van het gepubliceerde onderzoek, belemmerende en bevorderende factoren beschreven voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit rapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Bero 1998). Richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden blijken relatief succesvol. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en na acceptatie op de implementatie (Hulscher 2000, Bero 1998, Grol 2003). Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie is gevolgd, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en dat in de richtlijn, waar relevant, aandacht is geschonken aan patiënt- en maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld kosten of zorgorganisatie), naast het zorgverlenersperspectief. Een valide instrument – het AGREE Instrument – ter controle van deze items is beschikbaar ([www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)).

#### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Een richtlijn wordt een belangrijk instrument ter verbetering van de kwaliteit van zorg gevonden maar het effect ervan, gemeten op het niveau van de implementatie (toepassing), is op dit moment nog niet optimaal. <i>C: Hulscher 2000, Bero 1998, Grol 2003</i>
<b>Niveau 3</b>	Ondersteuning van de implementatie van een richtlijn kan het beste gedaan worden door toepassing van een combinatie van strategieën. <i>C: Hulscher 2000, Bero 1998, Grol 2003</i>
<b>Niveau 4</b>	Over de effectiviteit van een richtlijn, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau) kan nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.
<b>Niveau 4</b>	De kwaliteit van een richtlijn is evalueerbaar aan de hand van het AGREE Instrument, waarbij ervan wordt uitgegaan dat het voldoen aan deze kwaliteitscriteria de implementatie van de richtlijn bevordert en de kwaliteit van de zorg verbetert.
<b>Niveau 4</b>	Er bestaat expert-consensus over het feit dat in een goede richtlijn naast vakinhoudelijke kennis ook het patiëntperspectief en de organisatorische aspecten besproken worden.

#### Overige overwegingen

Deze richtlijn is opgesteld, mede aan de hand van het AGREE Instrument waardoor grotendeels is voldaan aan de eisen voor een goede richtlijn. De richtlijn is transparant in de argumentatie waar het de balans betreft van wetenschappelijke overwegingen met overige overwegingen als praktijkorganisatie (beschikbaarheid, uitvoerbaarheid, zorgverleners), patiëntwensen en voorkeuren, maatschappelijk belang (kosten, laagdrempeligheid en inkadering). De werkgroep is zorgvuldig samengesteld uit experts op de verschillende vakgebieden, inclusief verpleegkundigen, een psycholoog en een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging. Ook is er een balans tussen

vertegenwoordigers van de verschillende beroepsverenigingen, verschillende regio's in het land, en academische centra en de perifere klinieken. Behalve een intrinsiek optimale richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen echter:

- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn).
- Er bestaat geen één op één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Voor implementatie moet aandacht worden besteed aan bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie (per doelgroep en/of setting).

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden en hoe het effect ervan geëvalueerd zou moeten worden. Wel heeft zij reeds een aantal stappen genomen en wil zij een aantal voorstellen voor implementatie en evaluatie doen.

- De werkgroep heeft de richtlijn ter bevordering van de implementatie zo intensief mogelijk onder de leden van de relevante wetenschappelijke verenigingen verspreid.
- De richtlijn is besproken in de regionale urologische tumorwerkgroepen van de integrale kankercentra's.
- Een zo groot mogelijk draagvlak werd gecreëerd door een landelijke richtlijnbijeenkomst te organiseren en de conceptrichtlijn aan iedere betrokken (wetenschappelijke) vereniging voor te dragen en te bespreken.
- De werkgroep is van mening dat delen van de richtlijn, rekening houdend met lokale omstandigheden waar relevant, omgezet zouden moeten worden in (afdelings-) protocollen.
- Ook bestaat de mogelijkheid om regionale toevoegingen te doen aan de Oncoline versie van de richtlijn.
- De belangrijkste aanbevelingen uit deze richtlijn zijn in een samenvatting verwerkt en voor de punten: (vroeg)diagnostiek, therapiekeuze en nazorg wordt een geplastificeerd kaartje ontworpen op basis van de aanbevelingen in deze richtlijn.
- Op komende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen adviseert de werkgroep om opnieuw bespreking van de richtlijn te agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.
- De commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Urologie zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen aan de gemeenschappelijke ontwikkeling en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De werkgroep beveelt aan een registratiesysteem op te zetten en te onderhouden. Als voorbereiding heeft de werkgroep kernaanbevelingen gedefinieerd (zie 8.2).

### **Aanbevelingen**

De werkgroep adviseert aan alle betrokken verenigingen om een implementatieplan op te stellen, passend binnen bovengenoemde initiatieven en vervolgens ook een evaluatie van de implementatie te initiëren.

De werkgroep adviseert – waar relevant - delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.

### **Literatuur**

Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.

Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.

Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000

## 8.2 Kernaanbevelingen

Het prioriteren van de aanbevelingen uit de richtlijn prostaattumoren is als volgt aangepakt. Alle aanbevelingen uit de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling prostaatcarcinoom' zijn verzameld. De leden van de werkgroep en de commentatoren van de conceptrichtlijn beoordeelden deze aanbevelingen op relevantie voor:

- gezondheidswinst en/of het behandelingsresultaat van de patiënt (professionele kwaliteit)
- continuïteit en doelmatigheid van de geleverde zorg (organisatorische kwaliteit)
- begeleiding en ondersteuning van de patiënt (patiëntgerichte kwaliteit)

Daarnaast werd gevraagd aan de betrokkenen een persoonlijke top-5 te maken van meest relevante items. De resultaten werden verwerkt en besproken binnen de werkgroep.

De kernaanbevelingen zullen worden toegevoegd nadat de regionale en landelijke werkgroepen hebben gescoord welke aanbevelingen ze beschouwen als kernaanbevelingen.



## Definities en afkortingen

### Biochemisch recidief

meetbaar PSA na radicale prostatectomie, nadat dit eerst onmeetbaar (onder de meetdrempel van de gebruikte test) was of zich voortzettende stijging van het PSA bij minstens 3 opeenvolgende bepalingen ten opzichte van de PSA nadir na radiotherapeutische behandeling

### Brachytherapie

radiotherapie waarbij radioactieve bronnen op of in de tumor worden geplaatst. De dosisafval rond deze bronnen is groot, zodat buiten het te behandelen gebied slechts weinig straling wordt afgegeven (in tegenstelling tot uitwendige bestraling). Vaak worden eerst bronhouders ingebracht, via welke dan de radioactieve bronnen op afstand in het lichaam kunnen worden gebracht ('afterloading'). Deze bronnen blijven een bepaalde tijd in situ en worden dan weer teruggetrokken, waarna de bronhouders verwijderd kunnen worden. Daarnaast wordt ook gebruik gemaakt van permanente implantatie, waarbij de radioactieve bronnen permanent in het lichaam blijven. Dit is met name het geval bij prostaatcarcinoom, waar radioactieve "zaadjes" ingebracht worden. Brachytherapie kan onderscheiden worden in intracavitair (bijv. in vagina/uterus), intraluminaal (bijv. esofagus/grote luchtwegen), interstitieel (direct in de tumor, bijv. mamma, blaas, hoofd/hals) en plesiotherapie (op de tumor, bijv. bij huidkanker). Brachytherapie kan gegeven worden in een hoog dosistempo (HDR), waarbij een hoog actieve bron kortdurend op een plaats gehouden wordt en dan opschuift naar een volgende plaats (effect vergelijkbaar met een fractie uitwendige bestraling), en een laag dosistempo (LDR/PDR), waarbij de bron(nen) gedurende vele uren tot dagen een constante bestraling geven (danwel bijv. elk uur een korte bestraling = PDR). Bij permanente implantatie (bijv. Jodium-125) is sprake van een continue bestraling gedurende meerdere maanden (afhankelijk van de halfwaarde tijd van het isotoop).

### Dikke naaldbiopsie

biopsie waarbij met een dikke holle naald uit een orgaan of tumor een pijpje weefsel wordt genomen voor histologisch onderzoek; in tegenstelling tot dunnaaldbiopsie waarbij cellen worden verkregen voor cytologisch onderzoek.

### Dunne naaldbiopsie

biopsie waarbij met een dunne holle naald cellen worden opgezogen uit een orgaan of tumor voor cytologisch onderzoek.

### EBRT

external beam radiation therapy; bestraling via een uitwendige bestralingsbron (lineaire versneller) met één of meer velden. Door te bestralen via meer velden wordt de beschadiging van gezonde weefsels beperkt (zie ook IMRT). Tevens wordt weefselschade beperkt door de bestralingsdosis in meerdere fracties toe te dienen (bij prostaatcarcinoom veelal 35 fracties), waardoor gezond weefsel zich beter kan herstellen van de stralenschade dan tumor weefsel.

### Extracapsulaire extensie

uitbreiding van prostaatcarcinoom buiten het kapsel. Ventraal in het vetweefsel. Apicaal wordt uitbreiding in het gladde spierweefsel niet beschouwd als extracapsulaire uitbreiding.

### Gemetastaseerd prostaatcarcinoom

prostaatcarcinoom met lymfekliermetastasen of metastasen op afstand (N+ en/of M+)

### Gleasonscore

twee cijfers, op een schaal van 1-5 worden respectievelijk toegekend aan de twee overheersende afwijkende groeipatronen in het biopsie monster – deze twee cijfers, de Gleason graad, worden samengevoegd om tot de Gleasonscore (of som) te komen. Op

grond van de Gleasonscore en de initiële PSA waarde onderscheidt men de volgende risicoklassen prostaatcarcinoom (EAU/ESTRO/EAU): laag risico = Gleasonscore <7 en PSA < 10 ng/mL (T1-T2a); matig risico = Gleasonscore = 7 of PSA 10-20 ng/mL (T2b-c); hoog risico = Gleason >7 of PSA >20 ng/mL (T3)

### **Gy**

eenheid van geabsorbeerde energie van 1 joule per kilogram (vroeger rad, 1 Gy = 100 rad)

### **High intensity focused ultrasound**

HIFU, experimentele behandeling met geluidsgolven gericht op onder andere een gelokaliseerd prostaatcarcinoom waardoor de temperatuur ter plaatse oploopt tot ca. 85° en het weefsel verbrandt.

### **Hormoontherapie**

vorm van endocriene behandeling bij een hormoongevoelige tumor, zoals een prostaatcarcinoom. Vrijwel alle endocriene therapieën voor patiënten met een prostaatcarcinoom interfereren met de beschikbaarheid van hormonen op het niveau van de tumorcel. De toevoer van testosteron kan op gonadaal niveau worden afgesneden door 1) chirurgische castratie (orchidectomie: onomkeerbaar), 2) chemische castratie (omkeerbaar) door behandeling met LHRH-analogen of toediening van oestrogenen en 3) remming van de extragonadale steroïdsynthese, bijvoorbeeld met aromataseremmers. Wanneer men hormoonbehandeling na verloop van tijd, als het PSA langdurig op het laagste niveau ('nadir') is geweest, onderbreekt, en later (bij stijging van het PSA) weer opnieuw begint is er sprake van IHT: intermitterende hormoon therapie. Als het prostaatcarcinoom voortschrijdt ondanks hormoonbehandeling, wordt gesproken van HRPC: hormone refractory prostate cancer.

### **Intensity modulated radiation therapy**

IMRT; intensiteitsgemoduleerde radiotherapie; radiotherapeutische techniek waarbij meerdere stralenbundels worden gebruikt en de intensiteit binnen een bestralingsbundel wordt gevarieerd ("dose painting"), zodat het doelgebied homogener bestraald kan worden (met zo nodig extra dosis binnen dit doelgebied) en gelijktijdige vermindering van de dosis buiten het doelgebied. Hierbij is positieverificatie van het doelgebied van groot belang om met krappe marges te kunnen bestralen. Bij prostaatcarcinoom worden enkele goudmarkers in de prostaat gebracht, waarmee dagelijks de ligging van de prostaat in beeld gebracht kan worden direct voor de bestralingssessie.

### **International Prostate Symptom Score**

IPSS; deze score wordt gebruikt om de ernst van de mictieklachten (LUTS) te bepalen en om de therapie te kiezen en het effect daarvan te evalueren. (zie [http://www.usrf.org/questionnaires/AUA\\_SymptomScore.html](http://www.usrf.org/questionnaires/AUA_SymptomScore.html)).

### **iPSA**

Initiële PSA, PSA waarde die wordt gemeten voordat een behandeling wordt gestart (de uitgangswaarde).

### **Lokaal beperkt prostaatcarcinoom**

prostaatcarcinoom zonder uitbreiding buiten de prostaatkapsel (<T3)

### **Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom**

prostaatcarcinoom met lokale uitbreiding buiten de prostaatkapsel, maar zonder metastasen op afstand (>T2 N0M0)

### **LUTS**

lower urinary tract symptoms; een door de International Continence Society voorgestelde term voor bemoeilijkte mictie om het woord prostatisme te omzeilen, omdat klachten van bemoeilijkte mictie vaak niet berusten op benigne prostaathyperplasie (BPH). Deze

klachten kunnen ook gebaseerd zijn op functiestoornissen van de blaasspier of medicamenteuze, (antipsychotica, antidepressiva, antiparkinsonmiddelen, parasymphathicolytica), neurogene (MS, CVA) of cardiologische oorzaken (meer en vaker plassen 's nachts door hartfalen).

**Negatief voorspellende waarde**

achteraf kans op de afwezigheid van ziekte bij een negatieve uitslag van de indextest.

**PIN**

prostaat intra-epitheliale neoplasie. Dysplastische verandering van het intra-epitheliale (klier-) weefsel van de prostaat dat als voorloper van het prostaatacarcinoom wordt gezien. Er bestaat een indeling aan de hand van de mate van dysplasie: PIN 1 = milde dysplasie; PIN 2 en 3: matige tot ernstige dysplasie; HGPIN: hooggradige prostaat intra-epitheliale neoplasie.

**Positief voorspellende waarde**

achterafkans op de aanwezigheid van ziekte bij een positieve uitslag van de indextest.

**Prostaatacarcinoom**

*syn.* prostaatkanker; kwaadaardige woekering van cellen uitgaande van de prostaatklierbuizen, meestal een adenocarcinoom.

**Prostaathyperplasie, benigne**

*syn.* benigne prostaathypertrofie (BPH); vergroting van de prostaat door vermeerdering van het aantal cellen in het prostaatweefsel.

**Prostatectomie**

chirurgische verwijdering van een goedaardige prostaatvergroting, waarbij verschillende toegangswegen kunnen worden gevolgd: suprapubisch (Freyer of Hryntschak), retropubisch (Millin), transurethraal (TURP).

**PSA**

prostaat-specifiek antigeen; een door de prostaat gesecerneerd eiwit, dat dient om het vocht uit de prostaat en de vesiculae seminales te laten vervloeien.

Behalve het totale gehalte PSA kan ook de vrije fractie worden gemeten. Het quotiënt van de vrije fractie en het totale PSA-gehalte maakt het mogelijk een verdere verfijning aan te brengen. Boven 0,25 wordt een gering aantal carcinomen gevonden. Is deze waarde echter beneden 0,15, dan bestaat een grote kans op het aantreffen van een carcinoom. Het gebied tussen 0,15 en 0,25 blijft arbitrair en individualisering van de PSA-waarden met andere klinische gegevens per patiënt blijft nodig.

**PSA nadir**

de laagste waarde van het PSA tijdens of na behandeling

**PSA progressie**

stijging van het PSA in een bepaalde tijdsperiode.

**PSA-verdubbelingstijd**

PSAdt, de tijd waarin het PSA-gehalte zich verdubbelt. Hierbij wordt het PSA-gehalte over langere perioden (interval 1 à 2 jaar) gemeten. Een vermeerdering van meer dan 0,75 ng/ml per jaar is een aanwijzing voor tumorgroei of biochemisch recidief.

**Radicale prostatectomie**

chirurgische verwijdering van een prostaat, waarbij de prostaat samen met de vesiculae seminales (deels of geheel) wordt verwijderd. **De operatie kan open (retropubisch, perineaal) of laparoscopisch worden uitgevoerd.**

**tesla (T)**

eenheid van magnetisme; maat voor de sterkte van het magneetveld dat bij een MRI wordt gebruikt om de protonen dezelfde kant op te richten

**TNM stadiëring, TNM staging, TNM-classificatie**

bepaling van lokale en perifere uitbreiding van een kwaadaardig gezwel ten behoeve van therapie en prognose; indeling is gebaseerd op tumorgrootte, aangedane lymfeklieren en metastasen op afstand. T verwijst naar de primaire tumor; het bijbehorende getal geeft de grootte van de tumor en de lokale uitbreiding aan; dit getal varieert en is afhankelijk van de lokatie. N verwijst naar metastasering naar regionale lymfeklieren; een hoger getal geeft aan dat er meer lymfeklieren zijn aangedaan. M staat voor metastasering op afstand.

**TRUS**

transrectale ultrasonografie (transrectale echografie); vorm van echografie waarbij de transducer of sonde in het rectum wordt ingebracht om van daaruit een beter echografisch beeld te krijgen van de prostaat; is thans de gangbare vorm van diagnostiek bij het nemen van bipten met behulp van een 'biopsy-gun'. TRUS kan ook worden gebruikt om een schatting te maken van het prostaatvolume.

**TURP**

transurethrale resectie van de prostaat  
*zie* prostatectomie